

ELIZABETH DELL'ORTO VIEIRA

**PREVALÊNCIA DE HPV E LESÕES INTRAEPITELIAIS
ESCAMOSAS EM GESTANTES**

Dissertação apresentada ao Mestrado em Toco-
Ginecologia da Universidade Federal do Ceará
como requisito parcial para obtenção do Título de
Mestre

Área de concentração: Saúde Materno-infantil

Orientador: Prof. Dr. Eugênio Pacelli de Barreto
Teles

**FORTALEZA
2007**

V714p Vieira, Elizabeth Dell'Orto

Prevalência de HPV e lesões intraepiteliais escamosas em gestantes / Elizabeth Dell'Orto Vieira; orientador: Eugênio Pacelli de Barreto Teles. - Fortaleza, 2007. 86f.

Dissertação. Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, 2007.

1. Gravidez 2. Infecções por Papillomavirus 3. Papiloma 4. Neoplasias do Colo do Útero 5. Neoplasias de Células Escamosas 6. Técnicas Citológicas 7. Sondas DNA-HPV 8. Biologia Molecular. I. Teles, Eugênio Pacelli (Orient.) II. Título

CDD: 618.14

ELIZABETH DELL'ORTO VIEIRA

PREVALÊNCIA DE HPV E LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS EM
GESTANTES

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Toco-Ginecologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Toco-ginecologia, Área de concentração em Saúde Materno-infantil.

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eugênio Pacelli de Barreto Teles (Orientador)
Universidade Federal do Ceará-UFC

Profª. Dra. Zenilda Vieira Bruno
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho
Universidade de Fortaleza-UNIFOR

A meus pais Leandro e Laurênia pelos ensinamentos e exemplos de vida.
Ao esposo Mauro e o filho Mauro Filho pela paciência e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Com reconhecimento, agradeço ao Professor Dr. Eugênio Pacelli, meu orientador, pela acolhida tão carinhosa.

Aos meus companheiros da pós-graduação. Ao Garcia de Souza Neto, meu muito obrigado.

À Iranilde Moreira de Souza, Gracilene Muniz Gomes e Mônica Maria Leite secretárias da pós-graduação, pelas orientações necessárias e atenção.

À colega Ana Ribeiro, pelo profissionalismo e competência e amizade.

Ao Hospital Geral e Maternidade César Cals por tudo que me proporcionou profissionalmente.

Às mulheres que participaram deste estudo com disponibilidade e interesse.

A todos que, direta ou indiretamente, também foram muito importantes durante a realização deste estudo.

“É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se a derrota, do que formar fila com os pobres de espírito que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem nessa penumbra cinzenta que não conhece vitória nem derrota.”

Theodore Roosevelt

RESUMO

Estudo de prevalência (estudo transversal) sobre infecção por HPV em colo uterino de gestantes, avaliando o(s) subgrupo(s) de HPV mais prevalentes e a associação quanto ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais escamosas. A metodologia constituiu-se de questionário aplicado diretamente a 272 gestantes, independente da idade gestacional e de estarem sintomáticas ou não na primeira consulta de pré-natal, além da coleta de material cérvico-vaginal (paredes vaginais, ectocérvice e endocérvice) para realização de Citologia oncológica convencional pelo método de coloração proposto por Papanicolaou e do teste de Captura Híbrida II[®]. Procedeu-se a seguir a identificação das lesões intraepiteliais escamosas e da presença do vírus HPV de alto, baixo e médio risco oncogênico. Os achados da Captura Híbrida II[®] foram correlacionados com os achados citológicos, comparando-se a frequência dos resultados anormais nos dois métodos. Procedeu-se também a associação com aspectos biossociais que pudessem interferir na infecção produzida pelo HPV e no possível desenvolvimento de lesões intraepiteliais escamosas. Realizaram-se análises de correlação univariada e bivariada, com cálculo do Qui-quadrado de Pearson e valor $p < 0,05$. Utilizou-se também de regressão logística para estimar a magnitude das associações. A prevalência de infecção por HPV e citologias oncológicas anormais foi de 32,3% e 14,0 % respectivamente. Os subgrupos de HPV de alto risco foram mais prevalentes (27,6%) do que os de baixo e médio risco (18,4%) e a sua associação mostrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A associação da infecção genital por HPV de alto risco com lesões intraepiteliais escamosas descritas na Citologia oncológica convencional foi mais prevalente (8,5%) do que com HPV de baixo de médio risco (5,6%) e teve significância estatística ($p < 0,05$).

Palavras-chave: Gravidez. Infecções por Papillomavirus. Papiloma. Neoplasias do Colo do Útero. Neoplasias de Células Escamosas. Técnicas Citológicas. Sondas DNA-HPV. Biologia Molecular.

ABSTRACT

This work studies the prevalence (cross sectional) on infection by HPV in uterine cervical of pregnant women evaluating the subgroups of HPV more prevalent and the association in relation to the development of squamous intraepithelial lesions. The methodology was constituted of questionnaire applied to 272 pregnant women independent of pregnant age and of being symptomatic or not in the first medical advice of prenatal besides the collect of cervico vaginal material (vaginal walls, ectocervix and endocervix) to the achievement of conventional oncotic cytology by the method of coloration proposed by Papanicolaou and the test of Capture Hybrid II[®]. Then it was proceeded the identification of squamous intraepithelial lesions and the presence of HPV virus of high, low and medium oncogenic risk. The results of Capture Hybrid II[®] were correlated with the cytologic discoveries comparing the frequency of anormal results in both methods. It was also proceeded the association with biosocial aspects which could interfere in the possible development of squamous intraepithelial lesions. The analysis of univariable and bivariable correlations were accomplished with calculus of Qui-squared of Pearson and value $p < 0,05$. The logistic regression was used to estimate the importance of associations. The prevalence of infection by HPV and anormal oncotic cytologies was about 32,3% and 14,0% respectively. The sub groups of HPV of high risk were more prevalent (27,6%) than the ones of low and medium risk. (18,4%) and their association showed to be statistically significant ($p < 0,05$). The association of genital infection by HPV of high risk with squamous epithelial lesions described on conventional oncotic cytology was more prevalent (8,5%) than with HPV of low and medium risk (5,6%) and had statistical importance ($p < 0,05$).

Key Words: Pregnancy. Infections by Papillomavirus. Papilloma. Uterine Cervical Neoplasms. Neoplasms Squamous Cell. Cytologic Techniques. DNA-HPV Probes. Molecular Biology.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASCUS	Atipias em Células Escamosas de Significado Indeterminado
AGUS	Atipias em Células Glandulares de Significado Indeterminado
CCO	Citologia Oncótica Convencional
CHII	Captura Híbrida de 2ª geração
DNA-HPV	DNA do Papiloma Vírus Humano
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
HGCC	Hospital Geral César Cals
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HPV	Papiloma Vírus Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LACEN	Laboratório Central do Estado
LIEAG	Lesão Intraepitelial de Alto Grau
LIEBG	Lesão Intraepitelial de Baixo Grau
NK	Célula Natural Killer
PCA	Controles positivos para a sonda de baixo risco oncogênico
PCB	Controles positivos para a sonda de alto risco oncogênico
PCR	Polymerase Chain Reaction
RLU	Unidade de Luz Relativa
SRC-1	Proteína nuclear Coativadora para os Receptores Esteroídes
SUS	Sistema Único de Saúde
Unk	Célula Natural Killer uterina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição percentual e de frequência dos aspectos biossociais.....	38
Tabela 2 – Distribuição percentual e de frequência das variáveis HPV de alto risco, HPV de baixo e médio risco e citologia oncótica convencional.....	39
Tabela 3 – Distribuição percentual e de frequência de gestantes segundo a presença de HPV de baixo e médio risco e de HPV de alto risco ou de ambos ao mesmo tempo.....	40
Tabela 4 - Distribuição percentual e de frequência das gestantes, segundo os achados da citologia oncótica convencional e a presença de HPV de baixo e médio risco.....	40
Tabela 5 - Distribuição percentual e frequência das gestantes, segundo os achados da citologia oncótica convencional e a presença de HPV de alto risco.....	41
Tabela 6 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a presença de HPV de baixo e médio risco por idade.....	41
Tabela 7 – Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a presença de HPV de alto risco por idade.....	42
Tabela 8 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a citologia oncótica convencional por idade.....	42
Tabela 9 – Distribuição percentual e frequência das gestantes segundo a presença de HPV de médio e baixo risco por trimestre de gravidez.....	43
Tabela 10 - Distribuição percentual e frequência das gestantes segundo a presença de HPV de alto risco por trimestre de gravidez.....	43
Tabela 11 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo os achados da citologia oncótica convencional por trimestre da gravidez.....	44
Tabela 12 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a presença de HPV de baixo e médio risco por idade da primeira relação sexual.....	44
Tabela 13 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a presença de HPV de alto risco por idade da primeira relação sexual.....	45
Tabela 14 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a citologia oncótica convencional por idade da primeira relação sexual.....	45
Tabela 15 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a presença de HPV de baixo e médio risco por número de parceiros sexuais.....	46
Tabela 16 – Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a presença de HPV de alto risco por número de parceiros sexuais.....	46
Tabela 17 – Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a citologia oncótica convencional por número de parceiros sexuais.....	47
Tabela 18 - Variáveis associadas ao HPV de baixo e médio risco submetidas à análise de regressão logística.....	47
Tabela 19 - Variáveis associadas ao HPV de alto risco submetidas à análise de regressão logística.....	48
Tabela 20 - Variáveis associadas à Citologia oncótica convencional submetidas à análise de regressão logística.....	48

SUMÁRIO

RESUMO.....	07
ABSTRACT.....	08
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	09
LISTA DE TABELAS.....	10
SUMÁRIO.....	11
1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS.....	27
2.1 Objetivo geral.....	27
2.2 Objetivos específicos.....	27
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	28
3.1 Desenho do estudo.....	28
3.2 Tamanho amostral.....	28
3.3 Seleção de sujeitos.....	28
3.4 Variáveis e conceitos.....	29
3.4.1 Descrição das variáveis.....	29
3.5 Técnicas, testes e exames.....	31
3.5.1 Exame ginecológico.....	31
3.5.2 Citologia oncótica convencional.....	32
3.4.3 Captura híbrida II para HPV de alto, baixo e médio risco.....	33
3.6 Instrumento para coleta de dados.....	35
3.7 Coleta de dados.....	35
3.8 Critérios de descontinuação.....	36
3.9 Aspectos éticos.....	36
4 PROCEDIMENTO E ANÁLISE DE DADOS.....	37
5 RESULTADOS.....	38
6 DISCUSSÃO.....	49
7 CONCLUSÃO E OBSERVAÇÕES FINAIS.....	61
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
9 ANEXOS.....	74
10 APÊNDICES.....	79

1 INTRODUÇÃO

Desde 1842 quando o médico italiano Rigoni-Stern relatou no IV Congresso de Cientistas Italianos que o câncer cervical nunca havia ocorrido em freiras celibatárias, os pesquisadores suspeitaram que havia a possibilidade de ser uma doença sexualmente transmitida. Nas últimas décadas, o papel do HPV tem sido intensamente estudado devido à sua íntima associação com uma série de carcinomas; principalmente com relação aos do trato genital feminino (HARPER, 2004).

Um grupo específico de papiloma vírus, denominado de alto risco, individualmente ou combinados, são reconhecidos como fator necessário, mas insuficiente para promover a carcinogênese do colo uterino. Mesmo que as evidências mostrem que 100% dos cânceres cervicais possam ser causados pelo HPV, é muito difícil provar a relação direta de causalidade em consequência de eventuais contaminações dos cânceres com outras lesões do trato genital ou porque em alguns casos, o DNA-HPV pode desaparecer das células cancerosas após a iniciação e promoção do evento (ROTELI-MARTINS *et al*, 2003).

Pelo menos 100 tipos distintos de HPV têm sido identificados e mais de 40 genótipos de HPV infectam o trato genital, entretanto, os subgrupos de alto-risco, mais notavelmente o subgrupo 16 (HPV 16), é encontrado em mais que 50% de casos de câncer cervical. A infecção latente está presente em aproximadamente 40% de mulheres jovens, mas somente cerca 1% ou menos desenvolverá câncer cervical (GRCE *et al*, 2004).

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus DNA da família papovaviridae, gênero Papiloma vírus. São vírus não envelopados, de simetria icosaédrica, com 72 capsômeros e um genoma de DNA de fita dupla circular, constituindo-se de aproximadamente 6.800 a 8.400 pares de bases (LÖRINZ & REID, 1997).

O genoma do HPV é constituído por aproximadamente oito open reading frames (ORF), possuindo pelo menos seis genes que se expressam precocemente e dois genes que se expressam tardiamente, sendo denominados respectivamente de E (Early) e L (Late). A região E é formada pelos genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7, dentre estes, E1 tem relação com a replicação viral, E2 com a transcrição e replicação, E4 com a maturação viral e alteração da matriz intracelular. E5, E6 e E7 estão envolvidos na transformação celular. A região L é formada pelos genes L1 e L2, que codificam as proteínas do capsídeo. Somando-se a isso, o genoma é dotado de uma região reguladora LCR (Long Control Region) ou URR (Upstream Regulatory Region), variando de 400 a 1000 pares de bases, localizadas entre as regiões L1 e

E6. Nessa região, existem seqüências estimuladoras e repressoras da transcrição viral, além da origem de replicação (SOUTO *et al*, 2005).

Os HPV infectam tanto as mucosas quanto os tecidos cutâneos. Assim, podem ser classificados segundo seu tropismo como cutaneotrópicos e mucosotrópicos. Quando o vírus infecta a célula, pode ser eliminado, ou pode permanecer nas células hospedeiras nas seguintes condições: forma epissomal ou não integrada (o genoma viral fica associado ao genoma da célula) e forma integrada (o genoma do HPV incorpora-se ao da célula hospedeira). De maneira geral as formas não integradas estão associadas a uma infecção produtiva, em que o vírus se replica acompanhando o amadurecimento celular. O ciclo de vida produtivo dos HPV é dependente da diferenciação celular (ELEUTÉRIO JUNIOR; GIRALDO; GONÇALVES, 2006).

Na infecção epissomal os virions são interiorizados pelos receptores nas células da camada basal, replicando-se unicamente quando a célula se replica. Esta infecção, no epitélio anogenital, é usualmente associada com baixo número de cópias virais e nenhuma anormalidade citológica. Se o DNA viral é replicado mais freqüentemente que o DNA da célula hospedeira, portanto apresentando um mais alto número de cópias, modifica a maturação normal do epitélio escamoso normal surgindo alterações morfológicas de lesões de baixo grau. Quando o DNA viral integra-se ao DNA da célula hospedeira, causa instabilidade genética e a inativação do gene supressor tumoral p53, podendo conduzir a lesões de alto grau. A p53, denominada “guardião do genoma”, tem como principal efeito supressor tumoral a ativação transcricional dos genes que mantêm a estabilidade genômica. A integração do genoma viral parece ocorrer ao acaso. O receptor para entrada do HPV nas células epiteliais não foi ainda funcionalmente identificado. No entanto uma proteína denominada integrina α -seis β -quatro tem sido sugerida como uma forte candidata a receptor para HPV. (SOUTO *et al*, 2005).

Devido a escoriações ou microlesões na superfície da mucosa, o vírus HPV penetra na camada basal (proliferativa), onde as células são mais suscetíveis; a junção escamocolunar é a região mais comum para lesões HPV relacionadas. O vírus então se replica, na camada proliferativa e mais tarde em células mais diferenciadas, ocorre a síntese das proteínas do capsídeo e as partículas virais são completamente estruturadas. A maioria dos indivíduos (70% para 90%) elimina o vírus em 12 a 24 meses depois infecção inicial. Parece que a eliminação completa ocorre principalmente em mulheres jovens (18-24 anos de idade), reservando às mais velhas uma porcentagem maior de persistência viral. A persistência de HPV ocorre em 10% para 30% de casos, é mais comum em casos de HPV de

alto risco oncogênico sendo fortemente associado com o desenvolvimento de lesões intraepiteliais de alto grau. Aproximadamente 50% de mulheres desenvolvem lesão de baixo grau em colo uterino e vagina dentro de três anos depois da infecção pelo HPV. Embora haja uma alta incidência de lesões vaginais, o câncer de vagina é uma entidade rara e todas as lesões desaparecem aproximadamente dentro 16 meses. (GONÇALVES & DONADI, 2004; WINER *et al*, 2005).

No colo uterino a zona de transformação, que é uma junção física dos epitélios escamoso e colunar, onde a maioria dos tumores HPV induzidos se localiza. A infecção destas células pelo HPV é responsável pela persistência do vírus, um requisito para a carcinogênese cervical, que leva décadas para se desenvolver na maioria das mulheres. A infecção inicial por HPV ocorre nas células de reserva, localizadas nas camadas mais profundas do epitélio escamoso estratificado. As células da camada basal se dividem e, posteriormente, são conduzidas a um processo de diferenciação gerando células epiteliais maduras (HARPER, 2004).

O câncer de colo uterino é uma doença cuja evolução é lenta, apresentando fases pré-invasivas, caracterizadas por lesões conhecidas como neoplasias intra-epiteliais cervicais. O período de evolução de uma lesão cervical inicial para a forma invasiva é de aproximadamente vinte anos. Este período relativamente longo permite que ações preventivas sejam eficientes e alterem o quadro epidemiológico da doença. Estas ações se fazem por meio da educação popular, detecção e diagnóstico precoce, com pronto tratamento das lesões cervicais precursoras (LÖRINZ & REID, 1997; GIULIANO, 2003).

Na adolescência a infecção pelo HPV apesar de freqüente, é habitualmente transitória, uma vez que a atividade sexual está no início, e na grande maioria das vezes haverá eliminação viral espontânea (é possível que infecção possa ficar persistente em muito baixos níveis que potencialmente pode reativar mais tarde), no entanto as anormalidades citológicas são freqüentes, mas o câncer cervical invasor é excepcional (BRAWN *et al*, 2005).

Entretanto as taxas de câncer *in situ* e invasor estão aumentando em mulheres jovens. A mais alta incidência de HPV é relatada no grupo de 15 a 19 anos (cerca de 25%) decrescendo após a idade de 24 anos. Se após os 29 anos ainda existe positividade para o vírus HPV, provavelmente trata-se de uma infecção persistente (BOSCH, 2003; GONTIJO *et al*, 2005; NORONHA *et al*, 2005; SELLORS *et al*, 2003).

O câncer cervical é mais comum em mulheres acima dos 35 anos, atingindo o pico de incidência geralmente na faixa etária de 45 a 49 anos. Sugere-se que as infecções se dão realmente em mulheres mais jovens, e as infecções persistentes são provocadas

principalmente por HPV de alto risco oncogênico e responsáveis pela maioria dos casos que evoluem lentamente até o câncer cervical invasor (CAVALCANTI & CARESTIATO, 2006).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (GONTIJO *et al*, 2004), a cada ano são diagnosticados 500.000 novos casos de câncer cervical com aproximadamente 230.000 mortes, sendo cerca de 80% delas em países em desenvolvimento. É o segundo câncer mais comum no mundo entre as mulheres, e em algumas regiões é o câncer mais comum. As taxas de incidência em países desenvolvidos são em torno de 10 por 100.000, chegando acima de 100 por 100.000 em países pobres. No Brasil é uma das neoplasias malignas que mais acometem o trato genital feminino. Baixo nível socioeconômico e cultural, início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros, multiparidade e tabagismo são fatores classicamente descritos como predisponentes para esta neoplasia (BRASIL. Ministério da Saúde. INCA, 2007; NONNENMACHERA *et al*, 2002).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que número de casos novos de câncer de colo do útero esperados para o Brasil em 2008 será de 18.680, com um risco estimado de 19 casos a cada 100 mil mulheres. A incidência por câncer de colo de útero torna-se evidente na faixa etária de 20 a 29 anos e o risco aumenta rapidamente até atingir seu pico, geralmente na faixa etária de 45 a 49 anos. (BRASIL. Ministério da Saúde. SAS. INCA. Coordenação de prevenção e vigilância, 2007).

O diagnóstico precoce do câncer do colo uterino é realizado com o rastreamento ou screening, das lesões de colo em suas fases iniciais antes de se tornarem lesões invasivas, através de um método de detecção conhecido como colpocitologia oncológica ou exame de Papanicolaou (MOSS *et al* 2006).

O exame citopatológico foi sugerido como uma ferramenta para a detecção precoce do câncer do colo do útero por Papanicolaou & Traut (1943) (ROTELI-MARTINS *et al*, 2003). É considerado um método eficiente, pois tem a habilidade de identificar lesões precursoras do câncer do colo do útero, que naquele momento são tratáveis, podendo resultar em significativo decréscimo da mortalidade por esse tipo de câncer. O exame citopatológico tem sido a principal arma de prevenção do câncer cervical nos últimos cinquenta anos proporcionando quedas expressivas na incidência e mortalidade por esta doença na maioria dos países onde ele é aplicado (PINHO & MATTOS, 2002).

A sensibilidade do teste, ou seja, a proporção de casos verdadeiros positivos detectados pelo exame de Papanicolaou já foi descrita como sendo entre 60% a 99,8%. Além de sua acurácia diagnóstica, o exame citopatológico é considerado um método de baixo custo, simples e de fácil execução. Estas características o tornam um método amplamente utilizado

em programas de controle do câncer cervical. O aumento da sensibilidade deste teste é conseguido através de repetição freqüente do exame. Mesmo assim, estima-se uma perda de 15% a 35% de detecção de neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau (NIC II e NIC III) em rastreamento de rotina (KOLIOPOULOS *et al*, 2006; NORONHA *et al*, 2005).

Desde que o Dr. George Papanicolaou tentou classificar as células que observava, acreditando serem a representação de lesões neoplásicas, ocorreram diversas modificações que incorporaram progressivamente o conhecimento adquirido sobre a história natural dessas lesões, sempre na tentativa de melhorar a correlação cito-histológica. Em 1988 na cidade de Maryland, Estados Unidos, foi sugerida uma nova classificação citológica, a Classificação de Bethesda, com uma divisão dicotômica da neoplasia intra-epitelial em baixo e alto grau. A lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG) corresponderia a uma infecção transitória pelo HPV, enquanto que a lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG) estaria associada à persistência viral e ao conseqüente risco de progressão neoplásica. A ocorrência de LIEBG varia de 2% a 7,7%, dependendo da população estudada, e a LIEAG é de cerca de 0,5%. Esta nova classificação também introduziu os conceitos de atipias em células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) e atipias em células glandulares de significado indeterminado (AGUS), que poderia ser traduzida como alterações insuficientes para definir uma lesão intraepitelial, e que corresponderia a 5% e 0,5% respectivamente (ALVES; TEIXEIRA; NETTO, 2003; PEDROSA *et al*, 2003).

No ano de 1998, motivado por dados estatísticos, retrospectivos e prospectivos, e embasado na orientação da Cancer Care International (CCI), braço internacional da Fundação Ontário para o Tratamento e Pesquisa do Câncer no Canadá, o Ministério da Saúde do Brasil, instituiu o Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino (PNCC), elegendo o exame citopatológico como método único de rastreamento para o câncer de colo uterino (ROBERTO NETO *et al*, 2001).

Dentro dos critérios para diagnósticos estabelecidos, o PNCC definiu como lesões intraepiteliais de baixo grau (LBG) as alterações citológicas induzidas pelo Papilomavírus humano (HPV), atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS), atipias de células glandulares de significado indeterminado (AGUS) e neoplasia intra-epitelial grau I (NIC I); as alterações NIC II e III (neoplasias intra-epiteliais de graus II e III) foram classificadas como lesões intra-epiteliais de alto grau (LAG) (BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Núcleo de Coordenação Nacional. Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo Uterino, 1999).

Em revisões recentes sobre a precisão do exame citopatológico convencional, a sensibilidade e a especificidade em detectar lesões de alto grau variaram amplamente (BRASIL. Ministério da Saúde. INCA, 2006) (Quadro 1 e 2).

Quadro 1: Sensibilidade e Especificidade das Tecnologias de Rastreamento do Câncer Cervical em Estudos Selecionados

FONTE	PAPANICOLAOU		HPV		PAPANICOLAOU + HPV	
	SENS	ESP	SENS	ESP	SENS	ESP
Belinson et al, 2002	≥ NIC II 94%	≥ NIC II 77,8%	≥ NIC II 97,6%	≥ NIC II 84,8%	≥ NIC II 100,0%	≥ NIC II 69,5%
Bolick et al, 1998	85,1%	36,4%	-	-	-	-
Dannecker et al, 2004	-	-	autocoleta NIC I, II, III 73,8%	autocoleta NIC I, II, III 74,0%	-	-
			NIC II e III 100%	NIC II e III 71,4%		
Fabey et al, 1995	LBG 50,4% LAG 55,2%	-	-	-	-	-
Ferenczy et al, 1996	70,10%	74,70%	-	-	-	-
Flores et al, 2003	59,4%	98,3%	autocoleta 71,3%	autocoleta 89,2%	-	-
			coleta profissional 93,1%	coleta profissional 91,8%		
Hutchinson et al, 1999	68,7%	-	-	-	-	-
Hutchinson et al, 2000	51,2-80%	-	-	-	-	-
Mandelblatt et al, 2002	LBG 19,6% LAG 46,2%	94,50%	LBG 55,6% LAG 78,7%	79,0%	-	-
Marle 2002	NIC pré-invasivo 80%		-	-	-	-
	Ca estádios IA/IB 85%					
Maxwell et al, 2002	≥ASCUS 51%	≥ASCUS 97%	≥ASCUS 98%	-	-	-
Meyers et al, 2000	51%	97%	-	-	-	-
Petry et al, 2003	≥NIC II 33,8%	≥NIC II 98,7%	.NIC II 85,7%	≥NIC II 96,7%	≥NIC II 93,5%	≥NIC II 95,7%

Legenda: HPV - teste de Captura Híbrida para HPV; Sens - Sensibilidade; Esp - Especificidade; NIC - neoplasia intra-epitelial; LBG - lesão de baixo grau; LAG - lesão de alto grau; ASCUS - Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

Fonte: BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional do Câncer. Custo - efetividade no rastreamento do câncer cérvico-uterino no Brasil: Um Estudo Exploratório, 2006.

Quadro 2: Sensibilidade e Especificidade das Tecnologias de Rastreamento do Câncer Cervical em Estudos Selecionados

FONTE	PAPANICOLAOU		HPV		PAPANICOLAOU + HPV	
	SENS	ESP	SENS	ESP	SENS	ESP
Salmeron et al, 2003	≥NIC II 57,0%	≥NIC II 98,8%	≥NIC II 94,2%	≥NIC II 94,0%	≥NIC II 97,7%	≥NIC II 93,5%
Sherman et al, 1998	68,10%	-	-	-	-	-
Tuon et al, 2002(BR)	41%	77%	-	-	-	-
Wright et al, 2000	≥NIC II 74%	≥NIC II 87,9%	≥NIC II 84,9%	≥NIC II 81,8%	≥NIC II 87%	≥NIC II 78,1%
Santos et al, 2003	57%-79%	82%-84%	100%	43%	-	-
Logatto et al, 2004	49,8% apenas LAG 72,8%	-	-	-	-	-
Girianelli et al, 2004	≥NIC I 71,4%	≥NIC I 91,6%	91,4%	90,2%	-	-
Gontijo et al, 2005	67%	66%	67%	31%	-	-

Legenda: HPV - teste de Captura Híbrida para HPV; Sens - Sensibilidade; Esp - Especificidade; NIC - neoplasia intra-epitelial; LBG - lesão de baixo grau; LAG - lesão de alto grau; ASCUS - Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

Fonte: BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional do Câncer. Custo - efetividade no rastreamento do câncer cérvico-uterino no Brasil: Um Estudo Exploratório, 2006.

Ainda que o impacto do exame citopatológico nunca tenha sido provado através de pesquisas randomizadas, tal teste tem se mostrado efetivo na redução da mortalidade de câncer cervical em países desenvolvidos. A incidência de câncer cervical tem sido reduzida em até 80%, em áreas com screening de alta qualidade, alta cobertura e follow-up das mulheres com resultados anormais ou suspeitos. Geralmente, quando os programas falham em reduzir a incidência da doença, vários fatores podem ser responsáveis, tais como; desempenho insatisfatório do exame citológico, falta de controle de qualidade, e ineficiência do follow-up e do tratamento de mulheres com exames anormais (SANKARANARAYANNANA *et al*, 2005).

O exame citopatológico é um exame não invasivo, rápido, de custo relativamente baixo e efetivo para detecção precoce do câncer do colo do útero, mas sua técnica de realização é vulnerável a erros de coleta, de preparação da lâmina e de subjetividade na interpretação dos resultados. Quando ocorrem testes falso-negativos, o retardo no diagnóstico pode acompanhar-se de progressão da doença e necessidade de um tratamento mais agressivo. Estima-se que cerca de ¼ dos cânceres de colo uterino ocorrem em mulheres que são regularmente examinadas (pelo menos a cada três anos), o que tem motivado o desenvolvimento de um conjunto de novas técnicas, com objetivo de superar os estes

problemas e, conseqüentemente, melhorar a acurácia do exame citopatológico (BRASIL. Ministério da Saúde. INCA, 2006).

A relação inequívoca entre a infecção persistente pelo HPV e o desenvolvimento do câncer de colo uterino introduziu novas perspectivas na metodologia para seu rastreamento, diagnóstico, tratamento e prevenção (BOSCH, 2003).

Paralelamente, verificou-se recentemente que o uso dos testes de detecção de DNA-HPV poderia ser útil como método de rastreamento e diagnóstico precoce de lesões cervicais. A Captura de Híbridos II (CH II[®]) é um procedimento de hibridização molecular, de processamento rápido e leitura confiável para detectar 18 tipos de HPV divididos em grupos de baixo risco oncogênico (6, 11, 42, 43 e 44), e de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68). Os testes de detecção do HPV associados à citologia podem ser úteis na identificação de mulheres de risco para lesões cervicais mais graves (GUARISI *et al*, 2004; LEHTINEN *et al*, 2003; MONSONEGO *et al*, 2004; PINHO & MATTOS, 2002).

A inclusão do teste de detecção de DNA-HPV em rastreamentos de rotina, especificamente a Captura de Híbridos II (CH II), foi recentemente aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) americano como complemento do Papanicolaou para detecção de lesões precursoras do câncer cervical. Como demonstrado em trabalhos recentes, a combinação do Papanicolaou e da Captura de Híbridos II (CH II[®]) permite um aumento da sensibilidade, com conseqüente menor incidência de resultados falsos negativos (ROTELI-MARTINS *et al*, 2003).

As técnicas de biologia molecular para a detecção do HPV vêm demonstrando ser de grande interesse para o diagnóstico da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e do carcinoma do colo uterino, bem como na predição da gravidade de lesões cervicais (BORGES, 2004). Estes testes têm uma excelente sensibilidade (100%) e valor preditivo negativo (100%) em predizer doença residual após conização para NIC III (CARESTIATO *et al*, 2002).

A Captura de Híbridos II para a detecção de HPV é um exame de biologia molecular altamente sensível. Sua sensibilidade é de 01 pg/ml de DNA-HPV, equivalente a 0,1 cópia vírus/célula. Por essa sensibilidade há uma estreita relação entre os resultados e a evolução clínica e o teste é ao mesmo tempo qualitativo e quantitativo. O teste usa tecnologia do DNA molecular para detectar a presença de HPV antes mesmo de aparecerem alterações morfológicas na célula. O grande fator limitante é o alto custo deste método, inviabilizando seu uso em grandes populações, reservando-se para casos específicos como: confirmação diagnóstica, resultados conflitantes, genotipagem viral e casos duvidosos à colpocitologia

oncótica como nos ASCUS, onde o teste é atualmente aprovado (BOSCH, 2003; LYTWY *et al*, 2000).

Outro método de screening para câncer de colo uterino recentemente introduzido em países desenvolvidos é a citologia em meio líquido, onde as células são imersas em um líquido conservante antes da fixação da lâmina. Usando-se este método, tenta-se evitar o possível ressecamento provocado pelo ar, que pode comprometer a preservação morfológica das células, produzindo uma taxa mais reduzida de exames insatisfatórios. A melhor qualidade dos resultados da citologia em meio líquido resulta em uma sensibilidade potencialmente maior que a citologia oncótica convencional, mas que ainda não uma opção custo-efetivo no atual Sistema de Saúde (BRASIL. Ministério da Saúde. INCA, 2006; GIRIANELLI *et al*, 2004).

Segundo Carestinato (2002), a infecção pelo HPV é altamente prevalente, sendo detectada em aproximadamente 50% da população sexualmente ativa e com maior prevalência entre 20 e 30 anos de idade. Destas mais de 90% abrigam os tipos oncogênicos (sozinhos ou em infecções mistas), caracterizando uma população com alto risco de desenvolver câncer que precisa ser acompanhada clinicamente para pesquisa de possíveis lesões. A introdução de testes mais acurados para a detecção do DNA do HPV em investigações epidemiológicas permitiu confirmar a importância do HPV, principalmente dos tipos de alto risco, como o principal fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical e câncer do colo uterino (BRASIL. Ministério da Saúde. SAS. INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância, 2007; GIULIANO *et al*, 2003; MUNÕZ *et al*, 2003; SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005).

Clinicamente, os HPV podem expressar-se sob a forma clínica de verrugas genitais, os condilomas acuminados, ou de infecção subclínica, uma vez que só podem ser visualizados através do colposcópio. A detecção de HPV, por técnica de biologia molecular, em mulheres com citologia oncótica dentro da normalidade, sugere latência clínica. A evolução pode ser o desaparecimento espontâneo ou, dependendo de inúmeras variáveis, o desenvolvimento de lesões neoplásicas em colo uterino. Parece que o vírus HPV pode ser encontrado em parcela significativa de mulheres sexualmente ativas, em estado de latência clínica, sendo os maiores índices encontrados nas mais jovens (NORONHA *et al*, 2005).

A grande maioria das lesões escamosas intraepiteliais desenvolve-se dentro de uma região específica de colo, a zona de transformação, quando o epitélio colunar é transformado progressivamente em escamoso por um processo de metaplasia escamosa. Nas células metaplásicas imaturas ocorre uma maior densidade de receptores de estrogênio e

progesterona, sugerindo que esta área é mais susceptível à regulação hormonal e que a concentração destes receptores não varia significativamente de acordo com o ciclo menstrual. Este fato poderia explicar, em parte, a maior susceptibilidade desta região aos efeitos neoplásicos da infecção viral pelo HPV (REMOUE *et al*, 2003).

A detecção e o tratamento precoce de lesões pré-malignas causadas por HPV pode perfeitamente prevenir a progressão ao câncer. O risco de progressão em um ano de NIC II para NIC III é de 1%, em dois anos esse valor sobe para 16% e num prazo de cinco anos o risco eleva-se para 25% (CAVALCANTI & CARESTIATO, 2006).

Recentemente, como tem sido observado um incremento na incidência de neoplasia intraepitelial cervical em mulheres jovens, e um grande número de casos são diagnosticados durante o período gestacional. A gravidez representa uma boa oportunidade de se realizar o exame ginecológico e o citopatológico dentro de um programa de rastreamento para carcinoma de colo uterino, principalmente naquelas que não procuram regularmente os serviços de saúde (BRAKE & LAMBERT, 2005; PENNA *et al*, 1998).

A gestação constitui um fenômeno ímpar no organismo humano no que se refere ao comportamento do sistema imune. O produto gestacional contém metade do seu material genético de origem materna e a outra metade de origem paterna, sendo, portanto, estranho ao sistema imune da mãe que deverá abrigá-lo durante toda a gravidez. De alguma forma esse embrião é reconhecido pelo sistema imune materno e nenhuma resposta imunológica existe contra a sua permanência e desenvolvimento naquele ambiente. Os possíveis fatores envolvidos para a tolerância e regulação do desenvolvimento fetal e formação da placenta são: a influência hormonal sobre o sistema imune materno (a progesterona é o hormônio feminino com atividade mais peculiar sobre o sistema imune materno e na interface materno-fetal), o reconhecimento das moléculas HLA paterno (expresso pelo embrião); as citocinas liberadas no meio; o controle da citotoxicidade direta das células Natural Killer (NK) uterinas (uNK) e atividade das células T regulatórias (MICHELON *et al*, 2006).

A frequência de infecção por HPV é maior nas mulheres jovens em relação às mulheres mais velhas, independente da presença ou não de gravidez. A explicação para a maior incidência nas mulheres jovens pode ser pela maior exposição do epitélio colunar da endocérvice, que teria mais suscetibilidade a agentes físico-químicos e biológicos (MURTA *et al*, 2001b).

Os efeitos da gravidez e do parto nas lesões epiteliais cervicais pré-malignas, não estão completamente compreendidos. A frequência de citologia anormal nas mulheres grávidas parece ser a mesma das mulheres não-grávidas. Sugere-se, portanto que o screening

para câncer de colo uterino em mulheres grávidas deve ser feito regularmente (YAMAZAKI *et al*, 2006).

A gravidez, no entanto, pode ser um fator de risco, pois durante a gestação ocorreria a expressão clínica máxima da infecção genital pelo HPV proporcionando o desenvolvimento de lesões condilomatosas, fato notório nos tratados de ginecologia, obstetrícia e DST, mas com rápida regressão durante o puerpério, embora uma explicação satisfatória ainda não esteja totalmente elucidada. Este aumento de incidência pode ser explicado pela modulação imunológica ou pela influência de fatores hormonais durante a gestação, devido aos altos níveis de estrógeno e progesterona, o que poderiam interferir no sistema regulatório da replicação viral. No entanto contraditoriamente, alguns autores encontraram uma frequência de infecção pelo HPV semelhante em gestantes e não-gestantes (BRASIL. Ministério da Saúde. INCA, 2006; CARVALHO *et al*, 2003; POLLACK, 2005; SANKARANARAYANNANA *et al*, 2005).

Durante a gravidez, as mulheres são expostas continuamente a níveis elevados de estrogênio. O papel do estrógeno no câncer cervical humano tem sido hipotético e baseado em duas observações: o uso de contraceptivos orais, que contêm estrogênio sintético e/ou progesterona, pois estes estão associados a uma incidência aumentada de infecção por HPV, dependendo do tempo de uso, e a paridade que também pode elevar o risco de acordo com o número de gestações. O papel do estrogênio não parece ser unicamente na gênese do câncer cervical, mas também sua persistência e o contínuo desenvolvimento para neoplasia. O estrogênio tem se mostrado um carcinógeno direto, podendo contribuir para iniciação das lesões. Também é um mitógeno conhecido, e, portanto pode contribuir para promoção do tumor. (BALDWIN; HUH; MÜNGER, 2006; BRAKE & LAMBERT, 2005; SMITH *et al*, 2003).

Essas observações sugerem que a imunidade temporariamente alterada, associada aos níveis aumentados de hormônios esteroídes durante gravidez, podem ter um efeito na replicação do vírus HPV e sua subsequente progressão para desenvolvimento de doença. Parece que o papel dos hormônios esteroídes e a associação com infecção cervical por HPV aumenta a possibilidade do surgimento de lesões escamosas. Como resultado do estímulo estrogênico e da progesterona durante a gestação, um crescimento vírus *in vivo* e *in vitro* já foi demonstrado, sendo mais evidente na segunda metade da gravidez, período onde os níveis hormonais estão mais elevados. Parece que a região viral que promove transcrição de E6-E7 associa-se a proteína nuclear coativadora para os receptores esteroídes (SRC-1) sugerindo que uma ativação hormonal efetua a replicação viral. Os possíveis mecanismos que promovem a

integração entre os hormônios esteróides e a oncogênese viral são: aumento da expressão dos genes virais E6 e E7, que estão relacionados com atividade oncogênica e a interferência na regulação e morte celular, o mecanismo de apoptose. Essas observações sugerem que o HPV pode atuar junto com as proteínas do hospedeiro para promover a oncogênese. (ARENA *et al*, 2002; BALDWIN; HUH; MÜNGER, 2006; BRAKE & LAMBERT, 2005; COELHO *et al*, 2004).

No período gestacional a atividade dos linfócitos T Helper e T Supressor estão diminuídos e também há diminuição da IgG e IgA no muco cervical. Paralelamente os altos níveis de hormônios esteróides diminuem a síntese dos linfócitos e macrófagos e estimula a replicação viral, pois o HPV parece possuir um receptor hormonal. Sugere-se também que o estado gravídico atue diretamente sobre a vulnerabilidade do epitélio cervical, facilitando a integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro, podendo promover a progressão à malignidade (COSTA; PEREYRA; ZUGAIB, 2000).

Contraditoriamente não existem evidências de que os efeitos de gravidez modifiquem a infectividade e a persistência do vírus. As formas clínicas (condilomas), no entanto podem sofrer proliferação durante a gravidez em resposta ao meio hormonal modificado, conduzindo a sintomas locais (MURTA *et al*, 2001b; TENTI *et al*, 1999). Paralelamente a gravidez pode ser a primeira oportunidade de se realizar uma consulta médica no serviço de saúde local, portanto é uma excelente oportunidade para o screening de câncer de colo uterino. Recomenda-se a realização de um esfregaço no início do pré-natal e outro no pós-parto. A fisiologia da gravidez pode alterar a morfologia celular cérvico-vaginal. É importante comunicar o estado gravídico no formulário da história que acompanha o esfregaço, porque mudanças sutis da gravidez podem resultar em resultados falso-positivos (MULLER & SMITH, 2005).

Para Hernández-Girón *et al* (2005a), no entanto, a gestação parece ser um fator de risco independente para a infecção por HPV de alto risco.

O estado imunológico temporariamente alterado e os níveis aumentados de hormônios esteróides durante gravidez podem ter um efeito de replicação no HPV com subsequente progressão para desenvolvimento da doença. A associação entre infecção do HPV e gravidez, no entanto tem resultados conflitantes (CHAN *et al*, 2002) (Quadro 3).

Quadro 3. Taxas de prevalência de infecção por HPV em gestantes relatadas na literatura

AUTOR	POPULAÇÃO	ANO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	PREVALÊNCIA
FIFE et al, 1987	234 gestantes no 1º trimestre		HIBRIDIZAÇÃO (DOT-BLOT)	11,1% (HPV 6, 11, 16, 18 e 31)
SCHNEIDER et al, 1987	92 gestantes com esfregaços citológicos negativos	Fevereiro/1985 a Fevereiro/1986	HIBRIDIZAÇÃO (SOUTHERN-BLOT)	28% (HPV de alto e baixo risco) 42% (HPV 16)
RANDO et al, 1989	110 gestantes com esfregaços citológicos de rotina no 1º trimestre, 80 no 3º trimestre e 57 no pós-parto	Abril/1987 a Agosto/1987	HIBRIDIZAÇÃO (SOUTHERN-BLOT)	20,9 % (1º trimestre) 46% (3º trimestre) 17,5% (pós-parto) (HPV de alto e baixo risco)
RODA HUSMAN et al, 1995	709 gestantes esfregaços com citológicos negativos		PCR	9,6% (HPV de alto e baixo risco) 3,1% (HPV 16 e 18)
ARMBRUSTER-MORAES et al, 2000	125 gestantes com células escamosas atípicas na citologia oncótica		HIBRIDIZAÇÃO (SLOT-BLOT)	48% (HPV de alto risco)
NOBBENHUIS et al, 2002	91 mulheres gestantes referenciadas para colposcopia com citologia anormal	Junho/1990 a Dezembro/1992	PCR	63% (HPV de alto risco)
CHAN et al, 2002	308 gestantes de rotina pré-natal		PCR	10,1% (HPV de alto e baixo risco)
LU et al, 2003	105 gestantes com células escamosas atípicas na citologia oncótica	2001	PCR	88,6% (HPV de alto e baixo risco)

Ainda que o predomínio de HPV seja semelhante em grávidas e mulheres não grávidas, o número de cópias do vírus está aumentado durante gravidez quando comparada com as não grávidas. Entretanto parece que esta infecção é frequentemente transitória, principalmente nas mulheres mais jovens, sem, no entanto se afastar a possibilidade do desenvolvimento de lesões escamosas até de maior gravidade, se a infecção for persistente (LU *et al*, 2003).

Durante a gestação pode ocorrer uma persistência das lesões causadas pelo vírus HPV, que se tornam mais exuberantes, no entanto no pós-parto ocorre o inverso, ou seja, o sistema imune parece promover uma eliminação rápida do vírus com o desaparecimento espontâneo de boa parte destas lesões. O tipo de parto também parece contribuir para tal resposta, com o desaparecimento mais rápido naquelas com parto vaginal do que nas com parto cesariano. Esta tendência pode ser explicada pelo trauma cervical que ocorre durante o parto vaginal, que promove um processo de reparação do epitélio escamoso cervical, findando no desaparecimento das lesões, provavelmente devido ao estímulo de fatores imunes locais (NOBBENHUIS *et al*, 2002).

No entanto contraditoriamente, há relato de que em mulheres com história prévia de parto cesariano, ocorre um efeito protetor na infecção pelo vírus HPV, sugerindo que o trauma cervical do parto vaginal seja um fator de risco para aquisição do HPV viral ou para sua reativação (HERNÁNDEZ-GIRÓN *et al*, 2005a).

A ocorrência de lesões escamosas de alto grau durante o período gestacional, pode ser um problema difícil de gerenciar, mas o melhor caminho é avaliar o estado da lesão durante toda a gestação, de modo que lesões persistentes sejam tratadas imediatamente depois do parto (PENNA *et al*, 1998). Entretanto, Muller & Smith (2005) recomendam que as lesões intraepiteliais cervicais devam ser administradas como se a paciente não estivesse grávida.

Recentemente sugeriu-se que a paridade aumentaria o risco de câncer cervical. Esta associação não foi encontrada em mulheres com histórico de abortos, sugerindo que fatores relevantes que interferem na progressão da infecção pelo HPV, poderiam ocorrer durante o segundo e terceiros trimestres de gravidez. Entretanto existe muita controvérsia sobre o efeito da gravidez na história natural de infecção pelo HPV. O processo fisiológico da gravidez modifica a imunidade celular, aumentando risco de persistência da infecção por HPV oncogênico nas mulheres mais jovens e a progressão para lesões intraepiteliais numa idade mais avançada da mulher. A associação entre a condição de grávida com HPV, entretanto, não está ainda bem estabelecida, bem como os mecanismos pelos quais a gravidez promove a persistência e a progressão para lesões clínicas também não está bem documentada, sendo possível que tal fenômeno possa estar relacionado ao status hormonal e a fatores imunológicos da gravidez (HERNANDEZ-GIRÓN *et al*, 2005a; LU *et al*, 2003).

Entretanto outros autores afirmam que a gravidez e paridade têm pequeno ou nenhum impacto no progresso de uma infecção por HPV oncogênico para lesões de alto grau em mulheres com esfregaço anormal (CASTLE *et al*, 2005).

Mulheres nulíparas tiveram um baixo risco para carcinoma escamoso de colo uterino, enquanto que mulheres múltiparas com gestações a termo aumentam claramente seu risco. A associação direta com o número de gestações a termo é mais forte nas mulheres mais jovens do que nas com 45 anos ou mais. Parece também não haver uma associação com número de abortos, sugerindo que os eventos relacionados ao segundo e terceiro trimestres da gravidez é que possam ser relevantes para o desenvolvimento desta neoplasia (MUNÕZ *et al*, 2002).

A transmissão vertical perinatal de HPV para o feto é possível, como se vê nos raros casos de papilomatose laríngea recorrente, se ocorre exposição às secreções cérvico-vaginais maternas (RUFIN *et al*, 2006).

O vírus HPV pode ser transmitido verticalmente através da aspiração das secreções durante o parto vaginal, para a mucosa orofaríngea do recém nascido. Esses índices de transmissão perinatal podem variar amplamente de 0% a 80%. Tais diferenças podem derivar da sensibilidade do método empregado para detectar o DNA-HPV. A maioria das infecções deve ser provavelmente transitória e de pequeno significado clínico. A presença de DNA-HPV na nasofaringe do recém-nascido não necessariamente indica infecção, mas contaminação com células maternas infectadas. Sua presença demonstra que o vírus pode ser transmitido no nascimento (TENTI *et al*, 1999).

Como uma pequena fração de mulheres desenvolve câncer do colo uterino, fatores adicionais podem provavelmente estar associados ao desenvolvimento da doença, tais como fatores hormonais, infecções sexualmente transmitidas, tabaco e fatores dietéticos.

Considerando-se a relevância dos aspectos já relacionados, julgamos de grande relevância o rastreamento de lesões precursoras do câncer do colo uterino em mulheres gestantes, além de uma análise criteriosa dos métodos disponíveis na atualidade e possíveis facilidades que possam oferecer.

Levando-se em conta a grande importância dos aspectos mencionados acima, consideramos deveras relevante a realização deste estudo para estabelecer a prevalência da infecção por HPV e de lesões escamosas em gestantes, com ênfase na análise dos métodos diagnósticos disponíveis, como também para avaliar o impacto de algumas variáveis biossociais na ocorrência desta infecção na vigência de gravidez. Para tanto definimos como objetivos, os que se seguem.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Quantificar a prevalência da infecção genital por HPV em gestantes, avaliando o(s) subgrupo(s) de HPV mais prevalentes e a associação quanto ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais escamosas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Verificar a prevalência da infecção por HPV, segmentada por subgrupos virais de alto risco e de baixo e médio risco oncogênico e a associação com os aspectos biossociais.
2. Verificar a associação da citologia oncótica convencional anormal com os aspectos biossociais.
3. Verificar a prevalência de citologia oncótica convencional anormal.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de prevalência (estudo transversal) com componentes descritivos e analíticos, em que foram selecionadas mulheres grávidas que realizavam a primeira consulta de pré-natal no Hospital Geral e Maternidade César Cals em Fortaleza.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do referido Hospital.

3.2 TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi estimado para avaliar a prevalência de infecção por HPV em gestantes, supondo que seja de 20%, com base na literatura especializada que é variável. O erro amostral foi estipulado em 5%, com nível de significância de 95% (LUIZ & MAGNANINI, 2000). Obtivemos um tamanho amostral de 246 mulheres, tendo sido realizado 300 entrevistas.

3.3 SELEÇÃO DE SUJEITOS

A triagem das gestantes foi realizada por profissional de saúde treinado, obedecendo aos seguintes critérios de inclusão.

Os critérios de inclusão foram:

1. Gestantes atendidas no Ambulatório de Pré-Natal do Hospital César Cals da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (HGCC).
2. Gestantes em primeira consulta pré-natal sintomáticas ou não, independente da idade e do período gestacional que se encontravam;
3. Não terem feito uso de antibióticos ou de qualquer substância química intravaginal nos últimos quinze dias antes da coleta;
4. Não terem tido relações sexuais nos dois dias anteriores à consulta de pré-natal, que inviabilizaria a coleta de material para citologia oncótica convencional e Captura Híbrida II;
5. Concordância por escrito, com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Protocolo de Pesquisa (ANEXOS).

3.4 VARIÁVEIS E CONCEITOS

As variáveis consideradas foram identificadas ao se determinar a população alvo do estudo e estabelecer alguns aspectos biossociais envolvidos que pudessem interferir na infecção produzida pelo Papiloma vírus humano e no possível desenvolvimento de lesões escamosas. A variável utilizada para o diagnóstico da infecção por HPV, foi a Captura Híbrida II[®] e para as lesões escamosas foi a Citologia oncótica convencional. Os aspectos biossociais foram agrupados visando caracterizar a idade, idade gestacional, idade da primeira relação sexual e finalmente, número de parceiros sexuais, e que foram obtidos por entrevista realizada no dia do atendimento e relacionados em questionário próprio.

3.4.1 Descrição das variáveis

Captura Híbrida II

Exame processado pela técnica de hibridização molecular associada a dos anticorpos monoclonais, que permite a detecção de 01 pg/ml de DNA-HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus por célula.

Os resultados referentes à Captura Híbrida II[®], foram relatados de acordo com os laudos emitidos pelo laboratório que realizou o procedimento, conforme descrito abaixo:

Considera-se POSITIVO quando as relações Unidade de Luz Relativa/Controles Positivos para a sonda de baixo risco (RLU/PCA) para os vírus do grupo A (6, 11, 42, 43 e 44) e/ou Unidade de Luz Relativa/Controles Positivos para a sonda de alto risco (RLU/PCB) para os vírus do grupo B (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) forem iguais ou maiores que 1 (um).

Resultado:

1. Positivo
2. Negativo ou indetectável.

Conclusão:

1. Ausência (ou níveis indetectáveis) de DNA-HPV para os tipos pesquisados.
2. Presença de DNA-HPV para os vírus do Grupo A (baixo e médio risco oncogênico).
3. Presença de DNA-HPV para os vírus do Grupo B(alto risco oncogênico).
4. Presença de DNA-HPV para os vírus do Grupo A e B(alto baixo e médio risco oncogênico).

Citologia oncótica convencional

Exame de citologia no material cérvico-vaginal é processado pela coloração de Papanicolaou, que permite avaliar em microscópio ótico alterações de núcleo e citoplasma, classificando-as como reativas ou neoplásicas, inclusive carcinomatosas.

Os resultados de Citologia oncótica convencional colhido de todas as mulheres grávidas, foram relatados a partir da Nomenclatura do Sistema Bethesda 1988. Neste trabalho para fins de análise, agruparam-se as categorias dos resultados citológicos, classificados pelo Sistema de Bethesda 1988, da seguinte maneira, conforme mostra o Quadro 4:

Quadro 4 - Categorias dos resultados citológicos

RESULTADOS CITOLÓGICOS TERMOS UTILIZADOS	SISTEMA BETHESDA 1988 TERMO UTILIZADO
ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS OU REPARATIVAS	INFLAMATÓRIO
ATIPIAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO EM CÉLULAS ESCAMOSAS	ASCUS
ATIPIAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO EM CÉLULAS GLANDULARES	AGUS
EFEITO CITOPÁTICO COMPATÍVEL COM HPV LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU	HPV
NIC I(DISPLASIA LEVE) LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU	NIC I + HPV
NIC II(DISPLASIA MODERADA) LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU	NIC II + HPV
NIC III(DISPLASIA ACENTUADA) LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU	NIC III + HPV
CARCINOMA INVASOR	CARCINOMA INVASOR
ADENOCARCINOMA INVASOR	ADENOCARCINOMA INVASOR

Idade - em anos completos, referidos pela mulher, na data da consulta.

Idade gestacional - tempo de gravidez em semanas em que se encontrava a gestante na data da consulta.

Idade da primeira relação sexual - idade em que aconteceu a primeira relação sexual referida pela mulher.

Número de parceiros sexuais - número de homens com os quais a mulher referiu ter mantido relações sexuais, desde o primeiro intercuro sexual até o momento da consulta.

3.5 Técnicas, testes e exames

O exame ginecológico previamente realizado identificou patologias da vulva, da vagina e da cérvix uterina, bem como do aspecto do conteúdo vaginal e endocervical.

O diagnóstico das lesões escamosas baseou-se no exame de Citologia oncótica convencional com coleta de material cérvico-vaginal (ectocérvice e junção escamo-colunar) com espátula de madeira (Ayre) em lâmina de vidro com extremidade fosca devidamente identificada para exame citologia oncótica usando o método de coloração proposto por Papanicolaou e com a leitura das lâminas realizando-se no laboratório de citopatologia do Hospital Geral César Cals (HGCC) utilizando-se os critérios do Sistema de Bethesda - 1988 (Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos), que foi incorporado universalmente pelos laboratórios de citopatologia que prestam serviços ao Sistema Único de Saúde (SUS) a partir de 1998 com a implantação, em todo o país do Viva Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama.

O diagnóstico da infecção por HPV baseou-se no exame de Captura Híbrida II[®] colhido em material cérvico-vaginal (paredes vaginais, ectocérvice e endocérvice) de todas as mulheres, independente do tempo de gestação em que se encontrava com kit específico para este exame, constando de tubo com meio conservante (UCM[®] – Universal Collection Medium) e escova endocervical, que utiliza um sistema de microplaca e leitura por reação luminosa, conforme procedimento descrito pela Digene[®], sendo o material analisado no Laboratório Central do Estado (LACEN).

3.5.1 Exame ginecológico

O exame ginecológico foi realizado após a entrevista com a gestante sendo colocada em posição ginecológica, realizada a inspeção vulvar e em seguida foi introduzido espelho ginecológico descartável na vagina para visualização do colo uterino e paredes vaginais, e em seguida a realização dos procedimentos necessários ao estudo. As amostras para destinadas a Captura Híbrida II foram codificadas com o número constante na etiqueta do questionário aplicado e as iniciais do nome da paciente. Igual tratamento receberam as lâminas para citologia oncótica convencional, ou seja, foram devidamente identificadas com o número da etiqueta e as iniciais da paciente. As amostras para Captura Híbrida II[®] foram mantidas sob refrigeração até o momento do transporte, e as lâminas para citologia oncótica convencional foram processadas e lidas no Laboratório de citopatologia do HGCC.

3.5.2 Citologia oncótica convencional

O esfregaço para Citologia oncótica convencional de todas as gestantes foi obtido através da coleta de material ectocervical e endocervical com auxílio de uma espátula de Ayre que tocou a região ectocervical, rodando-a, nessa posição 360°. Em seguida o material foi estendido em uma lâmina de ponta fosca devidamente identificada e imersa imediatamente em álcool absoluto para fixação adequada e encaminhada para o laboratório de citopatologia do HGCC sendo em seguida corada pela técnica de Papanicolaou conforme descrita a seguir:

Este método consiste de várias fases:

1. Fase de hidratação: a fim de se evitar distorções, os esfregaços que foram fixados (desidratados) em álcool absoluto devem ser hidratados gradualmente, passando-se através de soluções de álcool a 95% com água destilada (50%, 70% e 80%) e finalmente água destilada pura, antes de serem corados pela hematoxilina de Harris. Esta fase prepara o núcleo para receber a hematoxilina que é um corante em solução aquosa.

2. Fase de coloração do núcleo: o tempo de imersão na solução de hematoxilina é de 1 a 5 minutos. A hematoxilina de Harris é usada regressivamente, isto é, as células são coradas em excesso e então são descoradas por uma passagem em água corrente para se obter a profundidade desejada para a cor do núcleo e para remover o excesso de corante do citoplasma. O núcleo se tornará azul-escuro ou roxo. Este corante é usado para o núcleo e a membrana nuclear, que tomam coloração idêntica, enquanto que o nucléolo se cora freqüentemente em rosa, vermelho ou laranja.

3. 1ª Fase de desidratação: as células devem ser desidratadas por uma conduta reversa à que antecedeu a hematoxilina a fim de serem conduzidas aos corantes citoplasmáticos. O motivo desta desidratação é que tais corantes são soluções alcoólicas, enquanto que no primeiro passo houve hidratação, porque a hematoxilina é uma solução aquosa.

4. Fase de coloração do citoplasma: os corantes utilizados neste estágio são soluções alcoólicas que irão produzir a transparência desejada no citoplasma corado. Células que possuam o citoplasma acidófilo demonstrarão afinidade pelo corante Eosina (Orange-G), daí serem chamadas de eosinófilas e absorverem várias nuances do rosa ao amarelo pálido. Aquelas que possuem o citoplasma basófilo (daí serem chamadas de cianófilas) se coram em azul pálido ou azul esverdeado, pelo corante Verde Luz (EA 36) que é um corante básico. A maioria das células pavimentosas superficiais são suscetíveis à eosinofilia. Vários fatores,

entretanto, tais como a secagem ao ar, o pH da secreção e a espessura do esfregaço poderão alterar as reações da coloração do citoplasma.

5. 2ª Fase de desidratação: Nesta última fase, todos os resquícios de água devem ser removidos através de subseqüentes lavagens em álcool absoluto.

6. Fase de clareamento e montagem: passagem por uma solução de partes iguais de álcool-xilol e em seguida no xilol, desidratam e limpam os esfregaços para a montagem permanente das lâminas com lamínulas com Bálsamo do Canadá.

Em seguida as lâminas montadas são encaminhadas para leitura em microscópio e os resultados citológicos deste estudo foram descritos conforme a classificação de Bethesda 1988(APENDICES).

Para obtenção do esfoliado celular é necessário abstinência sexual de dois dias e a paciente não deve estar usando cremes ou ter feito uso de ducha vaginal; não se efetuou exame digital (toque), colposcopia ou assepsia prévia. A coleta de citologia cérvico-vaginal precedeu a da Captura Híbrida II®.

3.5.3 Captura híbrida II para HPV de alto, baixo e médio risco

O exame de Captura Híbrida II® para detecção do HPV-DNA colhido de todas as gestantes, é um teste de hibridização molecular, que utiliza anticorpos monoclonais na captura de híbridos, para detectar qualitativamente a presença de 18 tipos de HPV subdivididos em dois grupos, a saber:

1. **Grupo A:** 6, 11, 42, 43 e 44.
2. **Grupo B:** 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68.

No Grupo A estão agrupados vírus não oncogênicos ou de baixo e médio risco e no Grupo B os oncogênicos ou de alto risco.

A presença de sangue (não menstrual) ou de conteúdo vaginal anômalo não altera o resultado do teste.

A coleta foi realizada com o kit coletor da Digene®, que consta de uma escova cervical e um tubo com meio conservante (UCM® – Universal Collection Medium).

Introduziu-se a escova cerca de 0,5 a 1,0 cm no canal cervical e rodando-a no sentido horário. A seguir, escovou-se a ectocervix e imediatamente ela foi inserida no tubo que contém o líquido conservante, a haste da escova quebrada, o tubo fechado e agitado por aproximadamente 30 segundos para homogeneizar a amostra. A amostra foi refrigerada à temperatura de 2 a 8 °C (nessa temperatura a amostra fica viável até seis meses). À

temperatura ambiente a viabilidade da amostra no kit coletor é de 15 dias. Não há necessidade de preparação da amostra.

Este exame é realizado em microplaca, sendo comercializado pela Digene®, através de solução hibridizadora que utiliza anticorpos na captura com amplificação do sinal, sendo analisado por quimiluminescência.

Espécimes contendo DNA hibridizam-se com o coquetel de sonda específico de RNA-HPV. Os híbridos RNA/DNA são capturados sobre a superfície da microplaca sensibilizada com anticorpos específicos para os híbridos RNA/DNA. Híbridos imobilizados reagem com a fosfatase alcalina conjugada com anticorpos específicos para híbridos RNA/DNA e são detectados por substrato quimioluminescente.

Várias moléculas de fosfatase alcalina são conjugadas para cada anticorpo. Múltiplos anticorpos conjugados se ligam a cada híbrido capturado resultando na amplificação de sinal. A luz é emitida e medida em Unidade de Luz Relativa (RLU) no quimioluminômetro.

A intensidade de luz denota presença ou ausência do DNA nos espécimes. A medida RLU igual ou superior ao do ponto de corte (cutoff) indica a presença da seqüência específica de HPV-DNA no espécime. RLU menor que o valor do ponto de corte indica ausência da seqüência HPV-DNA específico ou em níveis abaixo da detecção do ensaio.

A técnica de realização do teste segundo a Digene® é a seguinte:

Fase de desnaturação

1. Pipetar 500 µl de reagente de desnaturação no tubo com amostra e homogeneizar. As amostras devem se tornar púrpuras. Trocar a tampa de pressão com rosca.
2. Incubar a 65°C por 45 minutos.
3. Preparar a sonda.

Fase de Hibridização

4. Pipetar 25µl de sonda e 75µl de amostra no microtubo, cobrir com Plate Sealers e homogeneizar a 1.100 rpm por 2 minutos. A coloração deverá se tornar amarela.
5. Incubar a 65°C por 60 minutos

Fase de Captura dos Híbridos

6. Transferir todo o material para a microplaca.
7. Agitar a 1.100 rpm por 60 minutos a 20-25°C.
8. Preparar a solução de lavagem.

Fase de Reação com o Conjugado

9. Desprezar todo o conteúdo da microplaca.

10. Adicionar 75µl de reagente de detecção 1 em cada micropoço.
11. Incubar a 20-25°C por 30 minutos.
12. Lavar a microplaca 6 vezes.

Fase de Amplificação de Sinais

13. Adicionar 75µl de reagente de detecção 2 em cada micropoço.
14. Incubar a 20-25°C por 15 minutos.

Fase de Leitura por Quimiluminescência

15. Introduzir a microplaca no quimioluminômetro DML-2000 e fazer a leitura.

Exame processado pela técnica de hibridização molecular associada a dos anticorpos monoclonais, permite a detecção de 1 pg/ml de DNA/HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus por célula.

Espécimes com valores de RLU acima ou igual a 1,0 da sonda A (HPV de baixo e médio risco) são considerados positivos para um ou mais tipos de HPV: 6, 11, 42, 43 ou 44. Espécimes com valores de RLU acima ou igual a 1,0 da sonda B (HPV de alto risco) são considerados positivos para um ou mais tipos de HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ou 68. Espécimes com valores de RLU inferiores a 1,0 para ambas as sondas A e B são considerados negativos ou não são detectados dentre os 18 tipos de HPV testados.

3.6 INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

Após concordância e assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido pela gestante ou responsável legal, estas foram submetidas a uma entrevista com questionário numerado pré-estruturado (ANEXOS) construído para fins específicos deste estudo e que contemplou os aspectos biossociais.

3.7 COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos de pacientes grávidas atendidas por ocasião da primeira consulta de pré-natal, durante o atendimento habitual no ambulatório de Pré-natal e selecionadas previamente de acordo com uma listagem diária emitida pelo SAME do hospital, se as condições dos itens anteriores foram satisfeitos.

Na primeira consulta receberam informações sobre os exames a serem realizados e sua importância. Após concordância e assinatura do consentimento livre e esclarecido pela

paciente ou responsável legal, foram submetidas a questionário pré-estruturado e em seguida realizou-se o exame ginecológico com a coleta de material cérvico-vaginal para o estudo.

O período para coleta do material iniciou-se em agosto de 2003 e estendeu-se até maio de 2004 e foram recrutadas mulheres que foram referenciadas ou procuram espontaneamente o ambulatório, para a realização de seguimento do pré-natal.

3.8 CRITÉRIOS DE DESCONTINUAÇÃO

Aplicamos o questionário a 300 mulheres grávidas.

Um total de 28 questionários foram excluídos pelos motivos a seguir:

1. Questionários 2 e 3 houve troca da numeração dos exames de Captura Híbrida II[®] pelo LACEN;
2. Questionários 116, 121, 122, 124, 176, 180, 201 e 257 não houve o preenchimento da folha com dados pessoais e comportamentais;
3. Questionário 201 não consta resultado de citologia oncótica.
4. Após o processamento no software SPSS 13.0 for Windows, este considerou 18 questionários inválidos, restando 272 válidos para o estudo. Somente a variável idade da primeira relação sexual constou de 270 questionários válidos, já que em dois deles não constava esta informação.

3.9 ASPÉCTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital Geral César Cals (ANEXOS). As pacientes receberam informações sobre os exames e sua importância. Utilizou-se o termo de Consentimento Livre e Esclarecido a todas as participantes conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, bem como, garantida total confidencialidade das informações e total anonimato. As pacientes menores de dezoito anos desacompanhadas de seus responsáveis assinaram o termo de consentimento junto com uma testemunha. Foram assegurados e disponibilizados: orientação e tratamento gratuito com medicamento(s) indicado(s) de acordo com as atuais recomendações do Ministério da Saúde Brasileiro, bem como acesso a todos os resultados laboratoriais.

4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Após o preenchimento das fichas, as informações nelas contidas foram transcritas para meio eletrônico, bem como todos os resultados laboratoriais (EPI-INFO 6.04, Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, Geórgia, EUA). Posteriormente as variáveis estudadas foram processadas e analisadas em computador com recursos estatísticos do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 13.0) for Windows. Realizada análise descritiva e analítica das variáveis a serem estudadas: idade, idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais, idade gestacional, Citologia oncótica convencional e Captura Híbrida II[®] para HPV de alto risco e HPV de baixo e médio risco. Análises de correlação univariada e bivariada, com cálculo do Qui-quadrado de Pearson e valor de $p < 0,05$ além de regressão logística stepwise utilizada para estimar a magnitude das associações.

O modelo final ajustado via regressão logística foi encontrado através de um processo de seleção stepwise (passo a passo). Tal processo consiste em: a partir de um modelo inicial que contempla todas as variáveis constantes do estudo, eliminar, passo a passo, as variáveis que não caracterizam significativamente os grupos de gestantes com DNA-HPV positivo para alto, baixo e médio risco e com lesões escamosas. A cada variável retirada um novo modelo é ajustado automaticamente, repetindo o processo até que seja contemplado um modelo que contém apenas variáveis que, a um nível de significância de 0,05, caracterizem e/ou associem-se ao grupo de pacientes segundo o DNA-HPV e com lesões escamosas. A regressão logística permite que se possa explicar a variabilidade de um fenômeno em relação um conjunto de fatores. Nas tabelas e na finalização do trabalho usou-se processador de texto WORD-2003, constante do pacote Office 2003 da Microsoft[®].

5 RESULTADOS

O presente estudo envolveu 272 gestantes com idade entre 12 e 45 anos (média de idade de 27,5 anos) com a seguinte distribuição por faixa etária: 43,7% abaixo de 25 anos, 38,6% de 26 a 35 anos e 17,6% de 36 a 45 anos. A idade gestacional variou de 06 semanas a 39 semanas (média de 19,9 semanas), sendo a maioria primigesta (58,5%, dados não mostrados). A distribuição de acordo com os trimestres de gestação foi: 23,9% no primeiro trimestre, 59,9% no segundo trimestre e 16,2% no terceiro trimestre. O início de vida sexual ocorreu em média aos 18,2 anos, sendo que 25,9% o fizeram antes dos 15 anos, 51,9% entre 16 e 20 anos e 22,2% acima de 20 anos. O número médio de parceiros sexuais foi de dois (89,3%), e apenas 2,2% relataram ter quatro ou mais parceiros (tabela 01).

Tabela 1 – Distribuição percentual e de frequência dos aspectos biossociais

VARIÁVEIS	n	%
IDADE (EM ANOS)	272	100
12 - 15	02	0,7
16 - 25	117	43,0
26 - 35	105	38,6
36 - 45	48	17,6
IDADE GESTACIONAL (EM SEMANAS)	272	100
1º TRIMESTRE	65	23,9
2º TRIMESTRE	163	59,9
3º TRIMESTRE	44	16,2
IDADE DA PRIMEIRA RELAÇÃO SEXUAL (EM ANOS)	270	100
12 - 15	70	25,9
16 - 20	140	51,9
21 - 25	43	15,9
26 - 30	13	4,8
31 - 37	04	1,5
Branco	02	
NUMERO DE PARCEIROS SEXUAIS	272	100
<= 2	243	89,3
3	23	8,5
4+	06	2,2

A prevalência de infecção por HPV nas 272 gestantes foi de 32,3%, enquanto que em 184 mulheres não se detectou DNA-HPV. O DNA-HPV de baixo e médio risco foi encontrado em 18,4% das pacientes e o DNA-HPV de alto risco em 27,6% das gestantes. A citologia oncótica convencional exibe a presença de “padrão inflamatório” em 86% das pacientes. A presença de citologia oncótica anormal foi encontrada em 14% das gestantes, sendo que o achado de ASCUS foi o mais prevalente (20 casos), as lesões escamosas de baixo grau (HPV e NIC I + HPV) totalizaram 5,9% e a combinação de NIC II + HPV foi positiva em duas grávidas. (tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição percentual e de frequência das variáveis HPV de alto risco, HPV de baixo e médio risco e citologia oncótica convencional.

VARIÁVEIS	n	%
COM DNA-HPV	88	32,3
SEM DNA-HPV	184	67,6
HPV DE BAIXO E MÉDIO RISCO		
SIM	50	18,4
NÃO	222	81,6
HPV DE ALTO RISCO		
SIM	75	27,6
NÃO	197	72,4
CITOLOGIA ONCÓTICA CONVENCIONAL		
INFLAMATÓRIO	234	86,0
ASCUS	20	7,3
HPV	09	3,3
NIC I + HPV	07	2,6
NIC II + HPV	02	0,8

De acordo com distribuição de HPV nas 272 grávidas, 184 mulheres não eram portadoras de nenhum tipo de DNA-HPV, 13,9% tinham somente HPV de alto risco, 4,7% possuíam somente HPV de baixo e médio risco e 13,6% das gestantes possuíam tanto HPV de alto como HPV de baixo e médio risco ao mesmo tempo (tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição percentual e de freqüência de gestantes segundo a presença de HPV de baixo e médio risco e de HPV de alto risco ou de ambos ao mesmo tempo.

VARIÁVEIS	HPV DE ALTO RISCO		TOTAL
	SIM (%)	NÃO (%)	
HPV DE BAIXO E MÉDIO RISCO	75	197	272
SIM	37(13,6)	13(4,7)	50
NÃO	38(13,9)	184(67,6)	222

O HPV de baixo e médio risco foi identificado em 18,4% da amostra (50 gestantes). Segundo a citologia oncótica convencional, o “padrão inflamatório” foi encontrado em 12,8% das amostras. Os achados anormais associados à presença de HPV de baixo e médio risco foram encontrados em 5,6% das amostras, variando entre oito casos de ASCUS e um caso de NIC II + HPV (tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição percentual e de freqüência das gestantes, segundo os achados da citologia oncótica convencional e a presença de HPV de baixo e médio risco.

CITOLOGIA ONCÓTICA CONVENCIONAL	HPV DE BAIXO E MÉDIO RISCO n(%)	TOTAL
INFLAMATÓRIO	35(12,8)	234
ASCUS	08(3,0)	20
HPV	01(0,4)	09
NIC I + HPV	05(1,8)	07
NIC II + HPV	01(0,4)	02
TOTAL	50	272

O HPV de alto risco foi detectado em 27,6% da amostra (75 casos). Segundo a citologia oncótica convencional deste subgrupo o “padrão inflamatório” foi encontrado em 19,1% das amostras citológicas. Os achados citológicos anormais em associação com HPV de alto risco foram registrados em um percentual de 8,5% da amostra, inclusive todos os casos (02) de NIC II + HPV eram portadores deste subgrupo viral (tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição percentual e frequência das gestantes, segundo os achados da citologia oncótica convencional e a presença de HPV de alto risco.

CITOLOGIA ONCÓTICA	HPV DE ALTO RISCO n(%)	TOTAL
INFLAMATÓRIO	52(19,1)	234
ASCUS	07(2,6)	20
HPV	07(2,6)	09
NIC I + HPV	07(2,6)	07
NIC II + HPV	02(0,7)	02
TOTAL	75	272

O número de casos positivos de HPV de baixo e médio risco foi de 26 nas gestantes com idade entre 16 e 25 anos, decrescendo nas gestantes com que se encontravam entre 26 e 35 anos com 15 casos, e 07 casos nas com 36 e 45 anos. As duas gestantes com idades entre 12 e 15 anos, eram positivas para HPV de baixo e médio risco (tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a presença de HPV de baixo e médio risco por idade.

IDADE (EM ANOS)	HPV DE BAIXO E MÉDIO RISCO n(%)	TOTAL
12-15	02(0,7)	02
16-25	26(9,6)	117
26-35	15(5,5)	105
36-45	07(2,6)	48
TOTAL	50	272

O número de casos positivos para HPV de alto risco oncogênico em gestantes foi de 38 casos nas idades entre 16 e 25 anos, 28 casos entre 26 e 35 anos, e 09 casos entre 36 e 45 anos. Todas as gestantes entre 12 e 15 anos (02 casos) eram portadoras para DNA-HPV de alto risco oncogênico (tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a presença de HPV de alto risco por idade.

IDADE (EM ANOS)	HPV DE ALTO RISCO n(%)	TOTAL
12-15	02(0,7)	02
16-25	38(14,0)	117
26-35	26(9,6)	105
36-45	09(3,3)	48
TOTAL	75	272

Na citologia oncótica convencional realizada nas gestantes distribuídas por idade, encontramos 96 casos com padrão inflamatório na faixa etária de 26 a 35 anos. Com relação às citologias anormais, ASCUS na faixa etária de 16 a 25 anos, foi o mais freqüente com 14 casos, seguida pelas lesões de baixo grau (HPV e NIC I + HPV) com 07 casos na mesma faixa etária. Com relação às lesões de alto grau (NIC II + HPV) foram encontrados 02 casos, sendo um na faixa etária de 16 a 25 anos e outro entre 36 e 39 anos. Na de faixa etária de menos de 15 anos, encontrou-se 02 casos de NIC I + HPV (tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a citologia oncótica convencional por idade.

IDADE (EM ANOS)	INFLAMATÓRIO n(%)	ASCUS n(%)	HPV n(%)	NIC I HPV n(%)	NIC II HPV n(%)	TOTAL
12-15	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	02(0,7)	00(0,0)	02
16-25	95(35,0)	14(5,1)	05(1,9)	02(0,7)	01(0,4)	117
26-35	96(35,2)	04(1,5)	02(0,7)	03(1,2)	00(0,0)	105
36-39	43(15,8)	02(0,7)	02(0,7)	00(0,0)	01(0,4)	48
TOTAL	234	20	09	07	02	272

O número de casos positivos para HPV de baixo e médio risco nas gestantes examinadas no segundo trimestre da gravidez foi de 32 casos, seguidas pelas gestantes que se encontravam no primeiro trimestre com 11 casos e finalmente as gestantes que se encontravam no terceiro trimestre da gravidez com 07 casos (tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição percentual e frequência das gestantes segundo a presença de HPV de médio e baixo risco por trimestre de gravidez.

IDADE GESTACIONAL (EM TRIMESTRES)	HPV DE BAIXO E MÉDIO RISCO n(%)	TOTAL
1º TRIMESTRE	11(4,0)	65
2º TRIMESTRE	32(11,8)	163
3º TRIMESTRE	07(2,6)	44
TOTAL	50	272

O número de casos positivos para de HPV de alto risco nas gestantes examinadas no segundo trimestre da gravidez foi de 43 casos, seguido pelas gestantes que se encontravam no primeiro trimestre com 17 casos decaindo nas que estavam no último trimestre de gestação com 15 casos (tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição percentual e frequência das gestantes segundo a presença de HPV de alto risco por trimestre de gravidez.

IDADE GESTACIONAL (EM TRIMESTRES)	HPV DE ALTO RISCO n(%)	TOTAL
1º TRIMESTRE	17(6,2)	65
2º TRIMESTRE	43(15,8)	163
3º TRIMESTRE	15(5,6)	44
TOTAL	75	272

A citologia oncótica convencional exhibe a presença de “padrão inflamatório” em 86% das pacientes, sendo 143 casos no segundo trimestre gestacional. O achado de ASCUS foi de 20 casos, seguido das lesões de baixo grau (HPV e NIC I + HPV) com 16 casos e a combinação de NIC II + HPV foi positiva em duas grávidas, sendo 01 caso no primeiro trimestre, outro no segundo trimestre e nenhum no último trimestre da gravidez. (tabela 11).

Tabela 11 – Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo os achados da citologia oncótica convencional por trimestre da gravidez.

IDADE GESTACIONAL (EM TRIMESTRES)	INFLAMATÓRIO n(%)	ASCUS n(%)	HPV n(%)	NIC I HPV n(%)	NIC II HPV n(%)	TOTAL
1º TRIMESTRE	54(19,8)	04(1,5)	04(1,5)	02(0,7)	01(0,4)	65
2º TRIMESTRE	143(52,8)	13(4,6)	04(1,5)	02(0,7)	01(0,4)	163
3º TRIMESTRE	37(13,6)	03(1,2)	01(0,4)	03(1,2)	00(0,0)	44
TOTAL	234	20	09	07	02	272

O número de casos positivos para HPV de baixo e médio risco foi de 29 casos nas gestantes que iniciaram vida sexual entre 16 e 20 anos, seguido pelas que tiveram a primeira relação sexual entre 12 e 15 anos com 14 casos. Nenhum caso positivo de HPV de baixo e médio risco foi encontrado nas gestantes que iniciaram vida sexual após os 26 anos de idade (tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a presença de HPV de baixo e médio risco por idade da primeira relação sexual.

IDADE DA PRIMEIRA RELAÇÃO SEXUAL (EM ANOS)	HPV DE BAIXO E MÉDIO RISCO n(%)	TOTAL
12-15	14(5,2)	70
16-20	29(10,7)	140
21-25	07(2,5)	43
26-30	00(0,0)	13
31-37	00(0,0)	04
TOTAL	50	270

O número de casos positivos para HPV de alto risco foi de 39 casos nas gestantes que iniciaram vida sexual entre 16 e 20 anos, seguido pelas que tiveram a primeira relação sexual entre 12 e 15 anos com 22 casos e pelas que iniciaram entre 26 e 30 anos com 02 casos. Um caso positivo para HPV de baixo alto foi encontrado nas gestantes que iniciaram vida sexual após os 30 anos de idade (tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a presença de HPV de alto risco por idade da primeira relação sexual.

IDADE DA PRIMEIRA RELAÇÃO SEXUAL (EM ANOS)	HPV DE ALTO RISCO n(%)	TOTAL
12-15	22(8,1)	70
16-20	39(14,4)	140
21-25	11(4,0)	43
26-30	02(0,7)	13
31-37	01(0,4)	04
TOTAL	75	270

Na citologia oncótica convencional de acordo com o início de vida sexual o “padrão inflamatório” foi encontrado em 233 casos, e dos exames citológicos anormais, ASCUS com 19 casos, foi o mais freqüente principalmente se a primeira relação ocorreu abaixo de 20 anos. Das lesões de baixo grau (HPV e NIC I + HPV), a infecção por HPV ocorreu em 09 casos se o início de vida sexual ocorreu abaixo de 20 anos. Foram encontrados 02 casos de NIC II + HPV, se a primeira relação sexual ocorreu entre 16 e 20 anos e entre 26 e 30 anos. Não se encontrou nenhuma citologia anormal quando a vida sexual iniciou-se acima de 30 anos (tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a citologia oncótica convencional por idade da primeira relação sexual.

IDADE DA PRIMEIRA RELAÇÃO SEXUAL (EM ANOS)	INFLAMATÓRIO n(%)	ASCUS n(%)	HPV n(%)	NIC I HPV n(%)	NIC II HPV n(%)	TOTAL
12-15	56(20,7)	08(3,0)	03(1,1)	03(1,1)	00(0,0)	70
16-20	124(46,0)	08(3,0)	04(1,4)	03(1,1)	01(0,4)	140
21-25	38(14,0)	03(1,1)	01(0,4)	01(0,4)	00(0,0)	43
26-30	11(4,0)	00(0,0)	01(0,4)	00(0,0)	01(0,4)	13
31-37	04(1,5)	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	04
TOTAL	233	19	09	07	02	270

O número de casos positivos para HPV de baixo e médio risco segundo o número de parceiros sexuais, foi de 39 nas gestantes com dois parceiros, 07 casos nas gestantes que referiram ter tido três parceiros e 04 casos das seis grávidas que relataram ter tido quatro ou mais parceiros sexuais (tabela 15).

Tabela 15 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a presença de HPV de baixo e médio risco por número de parceiros sexuais.

Nº. DE PARCEIROS SEXUAIS	HPV DE BAIXO E MÉDIO RISCO n(%)	TOTAL
<= 2	39(14,3)	243
3	07(2,6)	23
4 +	04(1,5)	06
TOTAL	50	272

O número de casos positivos para HPV de alto risco segundo o número de parceiros sexuais, foi de 64 casos com dois ou menos parceiros, 08 casos naquelas que relataram ter tido três parceiros e das seis gestantes que referiram ter quatro ou mais parceiros sexuais, 03 casos eram positivos (tabela 16).

Tabela 16 - Distribuição percentual e frequência de gestantes segundo a presença de HPV de alto risco por número de parceiros sexuais.

Nº. DE PARCEIROS SEXUAIS	HPV DE ALTO RISCO n(%)	TOTAL
<= 2	64(23,5)	243
3	08(3,0)	23
4 +	03(1,1)	06
TOTAL	75	272

Segundo a prevalência da citologia oncótica convencional de acordo com o número de parceiros sexuais, o “padrão inflamatório” foi encontrado em 211 gestantes que relataram terem tido dois ou menos parceiros. Com relação aos exames citológicos anormais, as gestantes com até dois parceiros sexuais concentraram o maior número de alterações, com 18 casos de ASCUS, 07 casos de HPV, 05 casos de NIC I + HPV e os 02 casos de NIC II + HPV (tabela 17).

Tabela 17 - Distribuição percentual e freqüência de gestantes segundo a citologia oncótica convencional por número de parceiros sexuais.

Nº. DE PARCEIROS SEXUAIS	INFLAMATÓRIO n(%)	ASCUS n(%)	HPV n(%)	NIC I HPV n(%)	NIC II HPV n(%)	TOTAL
<=2	211(77,5)	18(6,5)	07(2,5)	05(1,8)	02(0,8)	243
3	21(7,7)	00(0,0)	01(0,4)	01(0,4)	00(0,0)	23
4+	02(0,8)	02(0,8)	01(0,4)	01(0,4)	00(0,0)	06
TOTAL	234	20	09	07	02	272

Segundo as análises estatísticas bivariadas com cálculo do Qui-quadrado de Pearson e valor de p para HPV de baixo e médio risco, houve significância estatística com as variáveis de idade, número de parceiros sexuais, HPV de alto risco e citologia oncótica convencional. Após a realização de regressão logística stepwise ao correlacionar-se HPV de baixo e médio risco com os aspectos biossociais, HPV de alto risco e citologia oncótica convencional, permaneceu significância estatística nas variáveis HPV de alto risco e número de parceiros sexuais (tabela 18).

Tabela 18 - Variáveis associadas ao HPV de baixo e médio risco submetidas à análise de regressão logística.

VARIÁVEL	HPV DE BAIXO E MÉDIO RISCO	
	ANÁLISE BIVARIADA	REGRESSÃO LOGÍSTICA
	VALOR p	VALOR p
HPV DE ALTO RISCO	p = 0,00	p = 0,00
CITOLOGIA ONCÓTICA CONVENCIONAL	p = 0,00	p = 0,32(n.s.)
IDADE	p = 0,00	p = 0,84(n.s.)
IDADE GESTACIONAL	p = 0,42(n.s.)	p = 0,42(n.s.)
IDADE DA PRIMEIRA RELAÇÃO	p = 0,26(n.s.)	p = 0,26(n.s.)
NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS	p = 0,00	p = 0,01

n.s. não significante

Segundo as análises estatísticas bivariadas com cálculo do Qui-quadrado de Pearson e valor de p para HPV de alto risco, houve significância estatística com as variáveis de idade, HPV de baixo e médio risco e Citologia oncótica convencional. Após a realização de regressão logística stepwise ao correlacionar-se HPV de alto risco com os aspectos

biossociais, HPV de baixo e médio risco e Citologia oncótica convencional, permaneceu significância estatística nestas duas últimas variáveis (tabela 19).

Tabela 19 - Variáveis associadas ao HPV de alto risco submetidas à análise de regressão logística.

VARIÁVEL	HPV DE ALTO RISCO	
	ANÁLISE BIVARIADA	REGRESSÃO LOGÍSTICA
	VALOR p	VALOR p
HPV DE BAIXO E MÉDIO RISCO	p = 0,00	p = 0,00
CITOLOGIA ONCÓTICA CONVENCIONAL	p = 0,00	p = 0,00
IDADE	p = 0,03	p = 0,21 (n.s.)
IDADE GESTACIONAL	p = 0,26 (n.s.)	p = 0,26 (n.s.)
IDADE DA PRIMEIRA RELAÇÃO	p = 0,81(n.s.)	p = 0,81 (n.s.)
NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS	P = 0,56 (n.s.)	p = 0,56 (n.s.)

n.s. não significante

Segundo as análises estatísticas bivariadas com cálculo do Qui-quadrado de Pearson e valor de p para Citologia oncótica convencional, houve significância estatística com as variáveis de idade, número de parceiros sexuais, HPV de alto risco e HPV de baixo e médio risco. Após a realização de regressão logística stepwise ao correlacionar-se Citologia oncótica convencional com os aspectos biossociais, HPV de alto risco e HPV de baixo e médio risco, permaneceu significância estatística para as variáveis HPV de alto risco e idade (tabela 20).

Tabela 20 - Variáveis associadas à Citologia oncótica convencional submetidas à análise de regressão logística.

VARIÁVEL	CITOLOGIA ONCÓTICA CONVENCIONAL	
	ANÁLISE BIVARIADA	REGRESSÃO LOGÍSTICA
	VALOR p	VALOR p
HPV DE ALTO RISCO	p = 0,00	p = 0,00
HPV DE BAIXO E MÉDIO RISCO	p = 0,00	p = 0,12(n.s.)
IDADE	p = 0,00	p = 0,03
IDADE GESTACIONAL	p = 0,46(n.s.)	p = 0,51(n.s.)
IDADE DA PRIMEIRA RELAÇÃO	p = 0,45(n.s.)	p = 0,31(n.s.)
NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS	p = 0,02	p = 0,21(n.s.)

n.s. não significante

6 DISCUSSÃO

Encontramos em nosso estudo uma alta prevalência de infecção para o vírus HPV, com 32,3% (88 casos) de positividade pela Captura Híbrida II[®]. Está compatível com aquelas encontradas pela literatura especializada (ARMBRUSTER-MORAES *et al*, 2000; CHAN *et al*, 2002; FIFE *et al*, 1996; NOBBENHUIS *et al*, 2002; RODA HUSMAN *et al*, 1995), considerando que as prevalências podem variar de acordo com a idade, tempo de gestação e o método laboratorial empregado (BRAWN *et al*, 2005; CHAN *et al*, 2002; GIULIANO *et al*, 2001; HERNANDEZ-GIRÓN *et al*, 2005b; MOSCICKI, 2005).

No entanto os dados existentes na literatura sobre a prevalência de infecção por HPV durante a gestação, comparando com não gestantes não são esclarecedores, mas a maioria deles refere taxas de infecção semelhante aos de mulheres não grávidas (CHAN *et al*, 2002; HERNANDEZ-GIRÓN *et al*, 2005; RODA HUSMAN *et al*, 1995).

Uma comparação direta entre as prevalências da infecção por HPV observadas nos diversos estudos é limitada por vários fatores, incluindo diferentes métodos utilizados para a detecção do HPV, tipos do HPV classificados como de alto ou baixo risco e diferentes características dos grupos estudados. Diferenças entre os grupos estudados podem estar relacionadas principalmente à inclusão ou não de mulheres com citologia anormal, inclusão ou não de mulheres que nunca tiveram vida sexual e ao método de amostragem já que, em alguns estudos, a amostra foi obtida da população geral enquanto, em outros, as participantes foram selecionadas em Unidades de Saúde.

Arena *et al* (2002), revisando a literatura, notaram que os dados eram discordantes sobre ser maior a positividade da infecção por HPV durante a gestação, com variação da prevalência entre 5,4% e 68,8%, mas reconheceu que uma mulher quando engravida e já tenha tido contato prévio com o vírus, tem mais chance de desenvolver a infecção do que outra que nunca tenha tido contaminação prévia.

Autores como Fife *et al* (1996), que analisaram 245 gestantes, 248 mulheres oriundas de clínicas de DST's e outras 246 de clínica de ginecológica, detectando com Captura Híbrida II[®], DNA-HPV em amostras de 31% das pacientes grávidas comparados com 17.7% e 18.6% das clínicas de DST's e clínica ginecológica, respectivamente. As pacientes grávidas tiveram 24,9% de DNA-HPV de alto risco, comparados com 13.3% e 11.4% aos das clínicas de DST's e da clínica de ginecologia, respectivamente e que ele atribuiu uma possivelmente ativação seletiva destes vírus por fatores hormonais ou imunológicos associados com estado gestacional.

No entanto, divergindo do estudo acima referido, Roda Husman *et al* (1995) analisando por PCR, 709 grávidas e 3.948 não grávidas que tinham colpocitologia oncológica normal, encontraram uma prevalência de HPV de todos os tipos dentre as mulheres grávidas de 9.6%. Nas mulheres não-grávidas o predomínio de todos os tipos de HPV foi de 10.9%. Desde que a diferença do predomínio de HPV entre não-grávida e mulheres grávidas é muito pequena, o autor concluiu que dificilmente a prevalência do vírus é influenciada pela gravidez. Neste estudo há que se verificar que a população de grávidas é cinco vezes maior do que a do outro grupo e, além disso, o método laboratorial empregado (PCR) é muito mais sensível do que a Captura Híbrida II®.

Existe portanto uma grande controvérsia sobre a prevalência da infecção deste vírus na população de mulheres grávidas.

Em se falando de subgrupos de HPV a nossa amostra demonstrou que os HPV de alto risco foram mais frequentes com 27,6%, do que os de HPV de baixo e médio risco com 18,4% de acordo com a tabela 2. Em 13,6% do total das gestantes (37 casos) pesquisadas havia os subgrupos de HPV alto, baixo e médio risco ao mesmo tempo (infecção múltipla), 4,7% tinham somente os subgrupos de baixo risco, 13,9% somente os subgrupos de alto risco e 67,6% não tinham nenhum subgrupo de HPV de acordo com a tabela 3. A prevalência de infecção por HPV de alto, baixo e médio risco em nosso estudo mostrou-se representativa na população avaliada ($p < 0,05$). Estes dados corroboram os resultados relatados em algumas pesquisas (ARMBRUSTER-MORAES *et al*, 2000; NOBBENHUIS *et al*, 2002).

Com relação ao predomínio dos subgrupos de HPV de alto risco em relação aos de HPV de baixo e médio risco, nossos resultados são compatíveis com estudos conduzidos em diferentes populações, os quais têm identificado maior prevalência da infecção por HPV de alto risco em mulheres principalmente com menos de 25 anos de idade. (CARVALHO *et al*, 2003; MOLANO *et al*, 2002; SELLORS *et al*, 2000).

Também Hernández-Girón *et al* (2005a) utilizando a captura híbrida II, encontraram em mulheres grávidas uma prevalência significativa mais alta do DNA-HPV de alto risco (37,1%) do que mulheres não grávidas (14,2%) que ele atribui à imunossupressão que ocorre na gravidez.

Para Roda Husman *et al* (1995), a infecção pelos tipos de alto risco oncogênico em mulheres grávidas (3,1%), também superou o de mulheres não grávidas (2,9%) utilizando PCR.

Parece haver maior concordância entre os autores que os vírus de alto risco oncogênico, prevalecem sobre os demais tipos virais.

A infecção múltipla (detecção simultânea de mais de um grupo de HPV) foi relativamente freqüente no presente estudo, ocorreu em 13,6% das mulheres grávidas. Tem sido observado que as infecções múltiplas representam uma proporção significativa das infecções por HPV e tem sido mais freqüentemente identificada em mulheres jovens (BRAWN *et al* 2005; ROUSSEAU *et al*, 2001). Nesta última citação, durante estudo prospectivo, observou-se que a maior incidência de infecção múltipla era realmente em mulheres mais jovens. Naquelas com 18 a 24 anos de idade, cerca de 27% das infecções incidentes foram múltiplas, enquanto que, entre as mulheres de 45 a 60 anos de idade, as infecções múltiplas representaram apenas 5,6% do total (ROUSSEAU *et al*, 2003).

A prevalência de lesões intraepiteliais escamosas encontradas em nosso estudo, segundo a classificação citológica do Sistema Bethesda 1988 foi de 14%. Na Citologia oncológica convencional houve associação com infecção por HPV de alto risco em 75 mulheres, sendo 8,5% das citologias anormais e das 50 gestantes com HPV de baixo e médio risco, apenas 5,6% das citologias eram anormais. Mais de 30% das gestantes com Captura Híbrida II[®] positiva não apresentavam nenhuma anormalidade citológica (padrão inflamatório).

Uma alta prevalência de DNA-HPV tem sido relatada durante gravidez em mulheres com exame citológico convencional normal. Não existem evidências claras para explicar este fato. Pode ser que a concentração dos hormônios esteróides que aumenta progressivamente durante toda a gravidez, e que alcança os mais altos níveis durante a trigésima semana, são provavelmente os responsáveis pelas alterações que ocorrem na junção escamo-colunar (zona de transformação) da gestante e local onde se desenvolve a grande maioria das lesões escamosas. Muñoz *et al* (2002), no entanto afirmam que a associação é com a gestação a termo, mas não com os abortos, e fornece evidências de que o estado gestacional interfere na prevalência do vírus, afirmação que não podemos responder, pois nosso estudo limitou-se a mulheres que não tiveram interrupção do seu estado gravídico.

Corroborando os resultados aqui encontrados, Noronha *et al* (2005), estudando, no Pará, mulheres de 30 a 45 anos com citologia oncológica convencional dentro dos parâmetros considerados normais, encontraram uma prevalência de HPV em cérvix uterina por PCR, de 6,9%, e Nonnenmachera *et al* (2002), em 975 mulheres oriundas de um programa de rastreamento para câncer cervical e assintomáticas, obteve percentuais de 15% a 16%, para Captura Híbrida II[®] e PCR respectivamente.

Citando Chan *et al* (2002) que relatam em seu estudo utilizando PCR, com 308 mulheres grávidas e não grávidas e com DNA-HPV positivo, encontrou 90,3% com citologia oncológica normais, apenas duas com diagnóstico citológico de ASCUS e outra com lesão de

baixo grau e não encontrou diferenças significativas quanto ao tipo viral específico do vírus HPV.

Os nossos achados coincidem, portanto com o de outros autores, onde uma alta prevalência do DNA-HPV é freqüente e a associação com resultados citológicos normais parece ser a regra, fato que pode caracterizar infecção recente ou mesmo latência clínica, sem repercussão epitelial, independente da presença dos subgrupos virais principalmente de alto risco oncogênico.

Por outro lado, cumpre ressaltar que a presença de DNA-HPV em mulheres com resultado citológico normal, ou seja, na ausência de alterações citológicas, permitiria apenas uma investigação mais apurada, mas nunca intervenção terapêutica (reservada àquelas com alterações morfológicas). O diagnóstico, manejo e seguimento desses casos resultam em importante problema em Saúde Pública, merecendo destacada atenção dos serviços de saúde. Convém observar sobre a possibilidade de eliminação viral espontânea, nas pacientes aqui estudadas.

Porém, em população de gestantes selecionadas, com exame citológico anormal, a prevalência do vírus parece ser ainda mais relevante, como a relatada por Armbruster-Moraes *et al* (2000), que pesquisando 125 mulheres grávidas de 15 a 40 anos com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), encontraram uma prevalência de 48% de gestantes positivas para HPV oncogênico.

Também Pedrosa *et al* (2003), em recente revisão de literatura, relatam que o diagnóstico citológico mais encontrado é o de ASCUS, e principalmente nas mulheres abaixo de 25 anos (5,1%), seguida das lesões escamosas de baixo grau (2,9%), e que este está concordante com os dados da literatura que mostram o ASCUS e as lesões intra-epiteliais escamosas cervicais de baixo grau respondendo por cerca de 10% de todos os resultados processados nos laboratórios de citologia oncótica cérvico-vaginal.

Em nosso estudo a anormalidade citológica mais freqüentemente encontrada também foi o ASCUS (7,4%), seguida da infecção por HPV (3,3%), NIC I + HPV (2,6%) e finalmente NIC II + HPV (0,7%). Quando relacionada ao DNA-HPV o ASCUS manteve-se como anormalidade citológica mais freqüente nos dois subgrupos virais (HPV de alto risco e HPV de baixo e médio risco), mas as lesões de baixo grau (HPV e NIC I + HPV) e as de alto grau (NIC II + HPV) estiveram duas vezes mais freqüentes nos subgrupos de alto risco oncogênico (16 casos) do que nos de baixo potencial oncogênico (07 casos).

Ressaltamos que nos dois casos de gestantes que eram portadoras de infecção pelo papilomavírus humano com lesões de alto grau (NIC II + HPV), uma delas possuía infecção

por ambos os subgrupos de HPV e a outra continha somente HPV do subgrupo de alto risco, corroborando achados de outros estudos (CARVALHO *et al* 2003; LYTWYN *et al*, 2000; SANTOS *et al*, 2003). A correlação entre a infecção por HPV de alto, baixo e médio risco e a associação com lesões escamosas teve significância estatística ($p < 0,05$), principalmente com o subgrupo de HPV de alto risco após realizar-se regressão logística.

Estudos como os de Nobbenhuis *et al* (2002) em uma coorte transversal com 91 mulheres grávidas e idade média de 32 anos, referenciadas por terem citologias anormais (displasia moderada e displasia severa), utilizando-se PCR para 14 subtipos de HPV de alto risco, verificou que 63% das mulheres grávidas foram positivas para estes subgrupos virais.

Contrariando nossos achados e o estudo acima, Yamazaki *et al* (2006) seguindo 2.919 mulheres grávidas por quatro anos, relata que encontrou 33 casos de citologias anormais mostrando lesões escamosas de alto grau e destas, 13,7% eram portadoras de DNA-HPV de alto risco.

Observamos que houve maior frequência de lesões escamosas (8,0%) nas gestantes mais jovens (até 25 anos). A explicação para a maior incidência neste grupo, pode ser pela maior exposição do epitélio colunar da endocérvice, que teria mais suscetibilidade a agentes físico-químicos e biológicos. Para Oviedo *et al* (2004), realmente a infecção pelo vírus HPV afeta principalmente mulheres abaixo de 25 anos, diminuindo sua incidência com a idade e ele evoca como fatores de risco em ordem de importância a idade da primeira relação e o número de parceiros.

Concordando com os dados acima, Murta *et al* (1998) analisaram retrospectivamente informações de 93 gestantes com diagnóstico citológico de infecção pelo HPV, e encontrou uma maior incidência de alterações citológicas causadas pela infecção pelo HPV nas pacientes grávidas mais jovens.

Ainda citando Murta *et al* (2001a) em outro estudo retrospectivo de 54.985 citologias entre julho de 1993 a dezembro de 1998, encontraram 6.498 exames (11,8%) de pacientes com idade inferior a 20 anos, sendo que 326 (5,9%) apresentavam sinais citológicos de infecção por HPV, associada ou não a lesão intraepitelial de baixo grau. Das adolescentes que estavam grávidas, 44,1% apresentaram sinais citológicos de infecção por HPV, comparadas com 58,9% das adolescentes não grávidas. Parece que neste estudo a gestação não aumentou a frequência de infecção pelo HPV em adolescentes.

Encontramos 10,3% das gestantes abaixo de 25 anos com HPV de baixo e médio risco e 14,7% com HPV de alto risco. As gestantes com mais de 25 anos apresentaram 8,1%

de positividade para HPV de baixo e médio risco e 12,9% HPV de alto risco. Como já mencionado obtivemos maior prevalência de DNA-HPV nas gestantes abaixo de 25 anos, entretanto nossa casuística também era maior nesta faixa etária (43,7%), o que pode ter influenciado tais resultados. A correlação entre a idade e a presença de HPV de baixo ou alto risco foi significativa na população estudada ($p < 0,05$), porém quando utilizada regressão logística não foi encontrada associação positiva nos dois subgrupos virais.

A análise por idade mostra que mulheres abaixo de 25 anos exibem uma maior prevalência de DNA-HPV, coincidindo com a observação de Giuliano *et al* (2001) que também encontraram nas jovens, maior risco para a infecção por este vírus, e também coincidindo com nossos achados constatou queda linear da prevalência desta infecção de acordo com o avanço da idade. Isto para nós, reflete possivelmente a história natural desta doença, de aquisição logo após o início da atividade sexual seguida da eliminação viral espontânea, que autores de língua inglesa identificam como “clearance”.

Também Sellors *et al* (2000) em 955 amostras de mulheres, encontraram um predomínio de HPV pela Captura Híbrida II de 24% dentre as mulheres 20 a 24 anos e que progressivamente decresceu à medida que se avançava na idade, alcançando 3,4% em mulheres acima de 45 anos. Constatou também que a presença de lesão escamosa intraepitelial no exame citológico foi fortemente associada com positividade para a Captura Híbrida II, e que também foi observada por nós.

Coincidindo com o que já foi afirmado acima Chan *et al* (2002), encontraram em gestantes prevalências de DNA-HPV por PCR de acordo com a idade, que foram de 14,1% no grupo até 25 anos, 8,6% entre 26 e 35 anos e 9,4% nas com mais de 36 anos.

Em um artigo de revisão, Moscicki (2005) refere que as doenças sexualmente transmissíveis são mais comuns em populações adolescentes, que representam cerca de 25% da população sexualmente ativa, e que quase 50% de todas essas infecções ocorrem neste grupo de idade. Com relação especificamente a infecção pelo vírus HPV, há uma grande prevalência desta infecção e em grupos selecionados que alcança valores tão altos quanto 82%, traduzindo a facilidade da transmissão sexual do vírus HPV em adolescentes e mulheres adultas jovens.

Brawn *et al* (2005) pesquisando 60 mulheres adolescentes (10 a 19 anos) e adultas jovens (20 a 24 anos) utilizando PCR, encontrou que a infecção por HPV é extremamente comum em mulheres adolescentes sexualmente ativas. O vírus HPV foi detectado em 45,3% destas mulheres sendo os subgrupos de alto risco detectados em 38,6%, e os subgrupos de baixo e médio risco em 19,6%, concordando com nossos achados.

No entanto é preciso que seja citado que uma curva de prevalência bimodal, foi descrita por Molano *et al* (2002), onde os mais altos valores de infecção por HPV situam-se abaixo de 20 anos, com queda acentuada dos 45 aos 54 anos, voltando a crescer moderadamente após 55 anos, que nós não fazemos referência, pois nossa amostra não atingiu mais do que 45 anos.

Nossa preocupação com a detecção da infecção por HPV nas gestantes adolescentes e a alta prevalência observada para os dois subgrupos virais pesquisados, torna-se relevante quando surpreendemos menos de 15% de alterações na citologia oncótica convencional, perdendo-se a oportunidade de detecção do vírus nessa faixa etária, prolongando-se atuação viral sem possibilidade de orientação ou seguimento adequado e eventual tratamento das doenças que poderão advir deste fato.

Em relação à idade gestacional, permanece ainda muita discordância sobre o período no qual a infecção por HPV seria mais prevalente. Estas diferenças tentam ser explicadas pela diminuição de função do sistema de defesa imunológica, devida aos altos níveis de estrógeno e progesterona, que podem interferir no sistema regulatório da replicação viral.

Em nossos achados quando segmentados por trimestre de gravidez, os dados positivos para HPV por Captura Híbrida II[®], tivemos no primeiro, segundo e terceiro trimestres de gestação, respectivamente, 4,0%, 11,8% e 2,6% para HPV de baixo e médio risco, assim como 6,2%, 15,8% e 5,5% para HPV de alto risco. Percebe-se que o segundo trimestre obteve maiores índices de prevalência viral nos dois subgrupos pesquisados. No entanto a associação entre essas duas variáveis não teve significância estatística quando da análise bivariada e regressão logística.

Harmonizando-se com nossos achados Armbruster-Moraes *et al* (2000) pesquisando a prevalência de HPV de alto risco em 125 gestantes por hibridização, com citologias anormais entre 15 e 40 anos, encontraram uma prevalência de 48% de gestantes positivas para HPV de alto risco sendo que 75% delas estavam no segundo trimestre de gestação.

Com relação à citologia oncótica convencional, esta seguiu a mesma seqüência da infecção pelo HPV com as gestantes no segundo trimestre (7,2%) tendo mais lesões escamosas do que as do primeiro (4,1%) e uma diminuição no 3º trimestre (2,8%), no entanto esta associação também não teve relevância estatística, semelhante aos achados da Captura híbrida II.

Entretanto apesar não significância estatística em nosso estudo com relação à idade gestacional, a maioria dos autores refere que a prevalência de infecção por HPV parece ser maior na segunda metade da gestação em relação à primeira. Chan *et al* (2002) em um estudo transversal com 308 mulheres grávidas e não grávidas, comparando o predomínio e distribuição da infecção por HPV, utilizando citologia oncótica em base líquida e PCR, encontraram uma prevalência de 11,4% em mulheres não grávidas e de 10,1% em mulheres grávidas, sendo 7,3% no primeiro trimestre, 10,6% no segundo trimestre e 10,2% no terceiro trimestre. Também Nobbenhuis *et al* (2002) em estudo prospectivo verificaram que a citologia oncótica obtida de mulheres grávidas, revelou que no primeiro trimestre de gravidez, 39% tiveram esfregaço anormal, enquanto que a citologia anormal no segundo, terceiro trimestre e pós-parto, apresentavam 42%, 33%, e 34% respectivamente. As amostras de DNA-HPV que foram obtidas no primeiro trimestre de gravidez, 50% tiveram amostras positivas para HPV de alto risco, no segundo e terceiro trimestre, e pós-parto foram de 44%, 45% e 31%, respectivamente.

Discordando, Murta *et al* (1998) utilizando a citologia oncótica convencional em um estudo retrospectivo com 93 gestantes, afirmam que a idade é que parece ser um fator importante na incidência de infecção pelo HPV nas pacientes grávidas, e que não houve diferença estatística na frequência das alterações citomorfológicas de infecção pelo HPV na citologia entre a primeira e a segunda metade da gestação, porém sua amostra neste caso foi pequena.

Em outro estudo Murta *et al* (2001b), analisaram 245 pacientes gestantes que apresentavam na citologia oncótica alterações citomorfológicas de infecção por HPV associadas ou não a NIC I. Observou que os sinais citológicos de infecção por HPV foram mais frequentes nas mulheres grávidas com idade inferior a 20 anos (44,5%). Das gestantes com sinais citológicos da infecção pelo HPV, 52,6% estavam na primeira metade da gestação.

Em nosso estudo a iniciação sexual ocorreu em média aos 18 anos, sendo que até os 20 anos 77,8% já tinham tido a primeira relação sexual. As gestantes, precocemente expostas à infecção genital pelo HPV, podem ter uma maior morbidade pelas lesões intra-epiteliais ocasionadas pelo vírus, considerando-se a elevada prevalência observada nessa casuística.

Quanto ao número de parceiros, a maioria (89,3%) tinha tido dois parceiros até a data deste estudo. Somente 8,5% relataram ter tido três parceiros e 2,2% quatro ou mais parceiros. A população estudada não deve ser considerada sexualmente promíscua, visto que

mais de 80% referiram contato sexual com dois parceiros durante toda a vida, e pouco mais de 10%, do total admitiu ter tido três a quatro parceiros.

Com relação ainda ao início da vida sexual, até os 20 anos 15,9% das grávidas já eram portadoras de HPV de baixo e médio risco e 22,5% de HPV de alto risco. Para as gestantes que relataram terem iniciado vida sexual após os 20 anos, não houve aumento significativamente na prevalência da infecção, com 2,5% para HPV de baixo e médio risco e 5,1% para HPV de alto risco. Neste estudo a idade da primeira relação sexual não influenciou na possibilidade da gestante ser ou não portadora de HPV de alto ou de baixo e médio risco, apesar de acreditarmos que o comportamento sexual possa exercer a influência na prevalência da infecção por HPV, porém neste estudo para esta correlação não houve significância estatística.

Para Nascimento *et al* (2005) a adolescência é uma fase de descobertas marcadamente no sentido sexual, implicando exposição de risco. Início precoce da atividade sexual, relacionamentos com múltiplos parceiros e o padrão histofuncional da cérvix adolescente são fatores relevantes associados à carcinogênese cervical. Com a antecipação do início da vida sexual, maiores os riscos para a neoplasia cervical, para DST e gestações em idades cada vez mais jovens no que concordamos.

Com relação ao número de parceiros, as gestantes que tinham tido até dois parceiros sexuais, foram encontrados 14,3% com HPV de baixo e médio risco e 23,5% com HPV de alto risco. Para três ou mais parceiros encontramos 4,1% tanto para HPV de baixo e médio risco e alto risco. O aumento no número de parceiros sexuais, não aumentou significativamente a prevalência da infecção, contrariando a literatura especializada (HAGENSEE *et al*, 1999; HO *et al*, 2005; NOBBENHUIS *et al*, 1999; NORONHA *et al*, 2005). A associação entre o número de parceiros sexuais e a infecção por HPV de alto risco não teve significância estatística, o que não ocorreu quando se tratou de HPV de baixo e médio e risco, que foi significativa na análise bivariada. Quando se utilizou a regressão logística esta associação permaneceu estatisticamente significativa.

As mulheres com relato de três e quatro parceiros não apresentaram maior chance de infecção de que as participantes monogâmicas ou com dois parceiros, no entanto o risco relacionado ao maior número de parceiros sexuais durante a vida já foi bastante estudado, sendo uma característica desta infecção, como Bezerra *et al* (2005) comenta que vários autores apontaram aumento da incidência de lesões cervicais por HPV em mulheres cujo número de parceiros sexuais foi maior que dois não encontrando semelhança nos nossos achados.

Para Ho *et al* (2005) o risco de uma mulher adquirir uma infecção por HPV é definido pela idade, pelo comportamento sexual, e o pelo número de parceiros. E quando se trata do número de parceiros, esta associação é mais forte se a mulher tem quatro ou mais parceiros sexuais. O importante papel de fatores ligados ao comportamento sexual para a infecção genital pelo HPV, sugere que o câncer derivado dessa infecção pode ser potencialmente previsível com uma melhor orientação dessas mulheres por programas que envolvam aspectos de educação sexual da população.

Reforçando tudo que expusemos até momento, a citologia oncótica deve ser obrigatória na primeira consulta do pré-natal, utilizando-se a espátula de Ayre e escova endocervical, e representa uma triagem inicial que pode indicar a presença do vírus HPV.

Pinho *et al* (2003) em um estudo sobre os motivos da não realização do exame de citologia oncótica, verificou que metade das mulheres entrevistadas relatou como principal motivo para a realização do teste a demanda espontânea (55,0%), 43% das entrevistadas relataram que fizeram o último teste por recomendação médica ou como parte de outro procedimento assistencial, ou ainda quando na presença de queixas ginecológicas. Para as 13,8% que relataram nunca ter realizado o teste de Papanicolaou, o motivo mais citado foi que achavam saudáveis por não apresentarem queixas ginecológicas e, conseqüentemente, não viam necessidade de realizá-lo.

Tal resultado mostra que, a realização do teste parece estar mais relacionada à oportunidade ou chance de sua oferta durante outras práticas assistenciais ou quando na presença de alguma sintomatologia.

Em nosso meio, face às dificuldades em se realizar exames de prevenção na população mais carente, o pré-natal deve ser considerado um momento oportuno para ofertar o exame de citologia oncótica convencional, possibilitando diagnóstico precoce das lesões bem como o momento para conscientização da importância do tratamento e seguimento das pacientes.

É patente que em nossas unidades básicas de saúde onde se realiza a maior parcela de consultas de pré-natal, a não realização da coleta de material cérvico-vaginal para a citologia oncótica convencional como rotina, perdendo-se como já mencionado acima uma das melhores ocasiões para o rastreamento de lesões pré-neoplásicas e de câncer cervical.

Para Nygard *et al* (2007) a realização do exame citológico durante a gravidez ou no pós-parto aumenta a cobertura de um programa de screening para câncer cervical.

Apesar dos índices de doença cervical mais agressiva não terem sido relevantes em nosso estudo, como uma grande parcela de mulheres grávidas era jovem, o aumento na

prevalência do HPV poderá resultar em aumento desses índices nas próximas décadas, hipótese que exige a busca de metodologias para diagnóstico precoce e conseqüente medidas preventivas, direcionadas para grupos de risco específicos, resultando na redução da incidência da doença efetivamente.

Como se sabe o HPV está associado com casos de neoplasias intra-epiteliais do colo uterino, que se diagnosticados e tratados precocemente são curáveis, estando a paciente gestante ou não. Para Yassoyama *et al* (2005) nada mais oportuno fazê-lo na gravidez, período em que a mulher vai espontaneamente à Unidade de Saúde para realização do Pré-natal.

Apesar do nosso enfoque na detecção do câncer de colo uterino ou lesões escamosas precursoras, a presença do vírus HPV concomitante com a gravidez, as repercussões para o feto e recém-nascido também merecem investigação. As mulheres expostas à infecção genital pelo HPV, além da morbidade pelas lesões intra-epiteliais ocasionadas pelo vírus, considerando-se a elevada prevalência observada em nossa casuística, também podem apresentar risco de transmissão fetal ou perinatal da infecção.

São descritas como intercorrências no ciclo grávido-puerperal gerados pela presença do HPV a maior incidência de infecção, corioamnionite, rotura prematura de membranas e deiscência da episiorrafia (ARENA *et al*, 2002).

Nesse meio tempo infecção por HPV continuará como causa de morbidade e mortalidade, ainda que se busque tratamento imunoterápico efetivo. Vacinas terapêuticas apresentam de longe maior desafio do que as vacinas profiláticas. A vacinação, no entanto, não eliminará a necessidade dos programas de rastreamento para o câncer cervical, pois não haverá imunização contra todos os tipos virais de alto risco e também, porque serão necessárias muitas décadas para que um grande número de mulheres seja imunizado.

É imprescindível que se reflita sobre a necessidade de se desenvolver estratégias de triagem sistemática para o diagnóstico e o tratamento das DST's na gravidez, como forma de se intervir e evitar as graves conseqüências destas doenças para a gestante.

Em nosso estudo utilizamos critérios citológicos e testes de biologia molecular, mas o exame citológico convencional isolado é largamente usado na prática clínica para rastreio de câncer de colo uterino. O teste de Captura Híbrida II[®] para detecção do DNA-HPV associado à citologia pode, no entanto, selecionar dentre as mulheres com citologia normal aquelas com maior risco de desenvolver de lesão cervical.

Em conclusão, o presente estudo reforça o papel da infecção genital pelo HPV na gênese do câncer cervical, e que esta patologia pode ser prevenida com uma melhor orientação que envolva educação sexual da população.

7 CONCLUSÃO E OBSERVAÇÕES FINAIS

A prevalência da infecção genital por HPV em gestantes foi de 32,3%.

Os subgrupos de HPV de alto risco foram mais prevalentes (27,6%) do que os de baixo e médio risco (18,4%) e a sua associação mostrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

A associação da infecção genital por HPV de alto risco com lesões intraepiteliais escamosas descritas na citologia oncótica convencional foi mais prevalente (8,5%) do que com HPV de baixo e médio risco (5,6%) e teve significância estatística ($p < 0,05$).

Houve maior prevalência de infecção por HPV de alto risco em mulheres com menos de vinte e cinco anos, no segundo trimestre da gestação, nas que iniciaram vida sexual antes dos vinte anos e naquelas com dois ou menos parceiros sexuais, porém todas estas associações sem significância estatística.

Com relação à infecção de HPV de baixo e médio risco, também foi maior a prevalência naquelas com menos de vinte e cinco anos, no segundo trimestre da gestação e naquelas que iniciaram vida sexual antes dos vinte anos, sem significância estatística, mas naquelas gestantes com dois ou menos parceiros sexuais a correlação foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Houve maior prevalência da citologia oncótica convencional anormal nas gestantes no segundo trimestre da gravidez, naquelas que iniciaram vida sexual antes dos vinte anos, com dois ou menos parceiros sexuais e nas gestantes com menos de vinte e cinco anos, sendo que nesta última associação houve significância estatística ($p < 0,05$).

A prevalência de citologia anormal foi de 14%, sendo ASCUS o diagnóstico mais prevalente com 7,4%, seguido das lesões escamosas de baixo grau (HPV e NIC I+HPV) com 5,9% e por último às lesões de alto (NIC II+HPV) com 0,7%.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVES, R. R. F.; TEIXEIRA, T. S.; NETTO, J. C. A. - Infecção pelo Papilomavírus humano alterações citológicas, colposcópicas e histológicas em diferentes faixas etárias, **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 15(3): 31-36; 2003.
2. ARENA, S.; MARCONI, M.; UBERTOSI, N.; FREGA, A.; ARENA, G.; VILLANI, C. HPV and pregnancy: diagnostic, methods, transmission and evolution, **Minerva Ginecologica**, 54(3): 225- 237; 2002.
3. ARMBRUSTER-MORAES, E.; IOSHIMOTO, L. M.; LEÃO, E.; ZUGAIB, M. Prevalence of 'high risk' human papillomavirus in lower genital tract of Brazilian grávidas, **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, 69(3): 223-227; 2000.
4. BALDWIN, A.; HUH, K. W. & MÜNGER, K. Human Papillomavirus E7 oncoprotein dysregulates steroid receptor coactivator-1 localization and function, **Journal of Virology**, 80(13): 6669–6677; 2006.
5. BEZERRA, S. J. S.; GONÇALVES, P. C.; FRANCO, E. S.; PINHEIRO, A. K. B. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino, **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 17(2): 143-148; 2005.
6. BOMFIN-HYPPÓLITO, S.; FRANCO, E. S.; FRANCO, R. G. F. M.; ALBUQUERQUE, C. M.; NUNES, G. C. Câncer cervical: prevenção primária ou secundária? , **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 17(2): 157-160; 2005.
7. BORGES, S. C. V.; MELO, V. H.; MORTOZA JUNIOR, G.; ABRANCHES, A.; LIRA NETO, J. B.; TRIGUEIRO, M. C. Taxa de detecção do Papilomavírus humano pela captura híbrida II, em mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical, **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 26 (2): 105-110; 2004.
8. BOSCH, F. X. Epidemiology of Human papillomavirus infections: new options for cervical cancer prevention, **Salud Pública de México**, 45(3): 326-339; 2003.
9. BRAKE, T & LAMBERT, P. F. Estrogen contributes to the onset, persistence, and malignant progression of cervical cancer in a human papillomavirus-transgenic mouse model, **Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, 102(7): 2490-2495; 2005.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. INCA. Custo - efetividade no rastreamento do câncer cérvico-uterino no Brasil: Um Estudo Exploratório – disponível em: < http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1707>acesso em 04/07/2006 às 22:52.

11. BRASIL. Ministério da Saúde. SAS. INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Núcleo de Coordenação Nacional. Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo Uterino. Relatório final. Brasília, 1999.
13. BRAWN, D. R.; SHEW, M. L.; QADADRI, B.; NEPTUNE, N.; VARGAS, M.; TU, W.; JULIAR, B. E.; BREEN, T. E.; FORTENBERRY, D. A Longitudinal study of genital Human Papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women genital HPV in adolescent women, **The Journal of Infectious Diseases**, 191: 182-192; 2005.
14. BRINK, A. A. T. P.; MEIJER, C. J. L. M.; WIEGERINCK, M. A. H. M.; NIEBOER, T. E.; KRUITWAGEN, R. F. P. M.; VAN KEMENADE, F.; DAALMEIJER, N. F.; HESSELINK, A. T.; BERKHOF, J.; SNIJDERS, P. J. F. High concordance of results of testing for Human Papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush, **Journal of Clinical Microbiology**, 44(7): 2518–2523; 2006.
15. BURD, E. M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer, **Clinical Microbiology Reviews**, 16(1): 1–17; 2003.
16. CARESTIATO, F.N.; CARVALHO, M.O.O.; RIBEIRO, M. O.; MARINHO, M.; BARBOSA, F. M.; SILVA, L. E.; DIMETZ, T.; OLIVEIRA, L. H. S.; CAVALCANTI, S. M. B. Estudo de infecções por Papiloma vírus humanos em pacientes do sexo feminino detectados pela técnica de captura do híbrido: levantamento de casos. **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 14(6): 9-12; 2002.
17. CARVALHO, M. O. O.; ALMEIDA, R. W.; LEITE, F. M. S.; FELLOWS, M. H. T.; OLIVEIRA, L. H. S.; CAVALVANTI, S. M. B. Detection of Human papillomavirus DNA by the hybrid capture assay, **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 7(2):121-125; 2003.
18. CASTLE, P. E.; WALKER, J. L.; SEHIFMAN, M.; WHEELER, C. M. Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity, and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 among oncogenic HPV DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology, **International Journal of Cancer**, 117:1007-1012; 2005.
19. CAVALCANTI, S. M. B. & CARESTIATO, F. N. Infecções causadas pelos papilomavírus humanos: atualização sobre aspectos virológicos, epidemiológico e diagnóstico, **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis** 18(1): 73-79, 2006.
20. CHAN, P.K.S.; CHANG, A. R.; WING-HUNG, T.; CHEUNG, J. L.K.; CHENG, A. F. Prevalence and genotype distribution of cervical human Papillomavirus infection:

- comparison between pregnant women and non-pregnant women controls, **Journal of Medical Virology**, 67(4): 583-588, 2002.
21. CHENG, Y-C. & HUNTER, D. J. Molecular Epidemiology of Cancer, **A Cancer Journal for Clinicians**, 55:45-54; 2005.
 22. CLIFFORD, G. M.; GALLUS, S.; HERRERO, R.; MUÑOZ, N.; SNIJDERS, P. J. F.; VACCARELLA, S.; ANH, P. T. H.; FERRECCIO, C.; HIEU, N. T.; MATOS, E.; MOLANO, M.; RAJKUMAR, R.; RONCO, G.; SANJOSÉ, S.; SHIN, H. R.; SUK VIRACH, S.; THOMAS, J. O.; TUNSAKUL, S.; MEIJER, C. J. L. M.; SFRANCESCHI, S. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis, **The Lancet**, 366(9490): 991-998; 2005.
 23. COELHO, F. R. G.; PRADO, J. C. M.; PEREIRA SOBRINHO, J. S.; HAMADA, G.; LANDMAN, G.; PINTO, C. A.; NONOGAKI, S.; VILLA, L. L. Estrogen and progesterone receptors in human papilloma virus-related cervical neoplasia, **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 37: 83-88; 2004.
 24. COSTA, K. C. B. C.; PEREYRA, E. A. G.; ZUGAIB, M. Infecção pelo HPV durante o ciclo gravídico-puerperal, **Revista de Ginecologia & Obstetrícia**, 11(1): 62-64, 2000.
 25. COSTE, J.; COCHAND-PRIOU, B.; DE CREMOUX, P.; LE GALÈS, C.; CARTIER, I.; MOLINIÉ, V.; LABBÉ, S.; VACHER-LAVENU, M. C.; VIELH, P. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening, **British Medical Journal**, 326; 1-5, 2003.
 26. CREMONESI, A.; TAROMARU, E.; DÔRES, G. B.; CASTELO, A.; LONGATTO FILHO, A.; VERAS, T. M. C. W.; HOLANDA JUNIOR, F. Reprodutibilidade do teste de captura híbrida de segunda geração na detecção de HPV de alto risco em material cervico-vaginal de auto-coleta, **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 16(4): 5-10; 2004.
 27. CUZICK, J.; SZAREWSKI, A.; CUBIE, H.; HULMAN, G.; KITCHENER, H.; LUESLEY, D.; MCGOOGAN, E.; MENON, U.; TERRY, G.; EDWARDS, R.; BROOKS, C.; DESAI, M.; GIE, C.; HO, L.; JACOBS, I.; PICKLES, C.; SASIENI, P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study, **The Lancet**, 362(9399): 1871-1876; 2003.
 28. DAAEI, G.; HOORN, S. V.; LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. J. L.; EZZATI, M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors, **The Lancet**, 366(9499):1784-1793; 2005.
 29. DERCHAIN, S. F. M.; LONGATTO FILHO, A.; SYRJANEN, K. J. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento, **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 27(7): 425-433; 2005.

30. DÔRES, G. B.; TAROMARU, E. K.; BONOMI, C. G.; LONGATTO FILHO, A.; GILLI, N. P.; MATSUBARA, S.; FOCCHI, J. Determinação da infecção do Papilomavírus Humano por captura híbrida II: correlação com achados morfológicos, **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 17(4): 255-258; 2005.
31. ELEUTÉRIO JUNIOR, J.; GIRALDO, P. C.; GONÇALVES, A. K. Marcadores imunohistoquímicos de lesões precursoras do câncer de colo uterino associadas ao HPV: o papel da proteína de supressão tumoral P16^{INK4A}, **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 18(1): 62-65; 2006.
32. FIFE, K. H.; ROGERS, R. E.; ZWICKL, B. W. Symptomatic and asymptomatic cervical infections with human papillomavirus during pregnancy, **The Journal of Infectious Diseases**, 156(6):904-911; 1987.
33. FIFE, K. H.; KATZ, B. P.; ROUSH, J.; HANDY, V. D.; DARRON, R. Cancer associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy, **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 174,(5):1487-1493; 1996.
34. GALLOWAY, D. A. Papillomavirus vaccines in clinical trials, **The Lancet Infectious Diseases**, 03: 469-475; 2003.
35. GIRIANELLI, V. R.; THULER, L. C. S.; SZKLO, M.; DONATO, A.; ZARDO, L. M. G.; LOZANA, J. A.; ALMEIDA NETO, O. F.; CARVALHO, A. C. L.; MATOS, J. H.; FIGUEIREDO, V. Comparação do desempenho do teste de captura híbrida II para HPV, citologia em meio líquido e citologia convencional na detecção precoce do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras no Rio de Janeiro, **Brasil Revista Brasileira de Cancerologia**, 50(3): 225-226; 2004.
36. GIULIANO, A. R.; PAPENFUSS, M.; ABRAHAMSEN, M.; DENMAN, C.; ZAPIEN, J. G.; HENZE, J. L. N.; ORTEGA, L.; GALAZ, E. M. B.; STEPHAN, J.; FENG, J.; BALDWIN, S.; GARCIA, F.; HATCH, K. Human papillomavirus infection at the United States – Mexico Border: implications for cervical cancer prevention and control, **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, 10: 1129-1136; 2001.
37. GIULIANO, A. Cervical carcinogenesis: The role of co-factors and generation of reactive oxygen species. **Salud Pública de México**, 45(3): 354-360; 2003.
38. GLASIER, A.; GÜLMEZOGLU, M.; SCHMID, G. P.; MORENO, C. G.; VAN LOOK, P. F. A. Sexual and reproductive health: a matter of life and death, **The Lancet**, 368(9547): 1595–607; 2006.
39. GOLDIE, S. J.; GAFFIKIN, L.; GOLDHABER-FIEBERT, J. D.; GORDILLO-TOBAR, A.; LEVIN, C.; MAHÉ, C.; WRIGHT, T. C. Cost-Effectiveness of Cervical-Cancer screening in five developing countries, **The New England Journal of Medicine**, 353(20):2158-2168; 2005.

40. GOLDHABER-FIEBERT, J. D. & GOLDIE, S. J. Estimating the cost of cervical cancer screening in five developing countries, **Cost Effectiveness and Resource Allocation**, 4(13): 01-17; 2006.
41. GOMES, F. A. M.; GIRALDO, P.C.; GONÇALVES, A. K.S.; VICENTINI, R. M. R. Fatores associados à infecção clínica e subclínica do trato genital feminino pelo Papilomavírus humano, **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 15(1): 16-22, 2003.
42. GONÇALVES, M. A. G. & DONADI, E. A. Immune cellular response to HPV: current concepts, **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 8(1):1-9; 2004.
43. GONTIJO, R. C.; DERCHAIN, S. F. M.; ROTELI-MARTINS, C.; SARIAN, L. O. Z.; BRAGANÇA, J. F.; ZEFERINO, L. C.; SILVA, S. M. Avaliação de métodos alternativos à citologia no rastreamento de lesões cervicais: detecção de DNA-HPV e inspeção visual, **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 26(40): 269-275; 2004.
44. GONTIJO, R. C.; DERCHAIN, S. F. M.; MONTEMOR, E. B. L.; SARIAN, L. O. Z.; SERRA, M. M. P.; ZEFERINO, L. C.; SYRJANEN, K. J. Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões cervicais, **Cadernos de Saúde Pública**, 21(1): 141-149; 2005.
45. GRCE, M.; HUSNJAK, K.; MATOVINA, M.; MILUTIN, N.; MAGDIC, L.; HUSNJAK, O.; PAVELIC, K. Human Papillomavirus, Cytomegalovirus, and Adeno-Associated Virus infections in pregnant and nonpregnant women with cervical intraepithelial neoplasia, **Journal of Clinical Microbiology**, 42(3): 1341–1344; 2004.
46. GUARISI, R.; HARDY, E.; DERCHAIN, S. F. M.; FONSECHI-CARVASAN, G. A.; BORGES, J. B. R. Rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões precursoras e do câncer invasor de colo uterino no município de Franco da Rocha, SP, **Revista Brasileira de Cancerologia**, 50(1): 7-15; 2004.
47. GUYOT, A.; KARIM, S.; KYI, M. S.; FOX, J. Evaluation of adjunctive HPV testing by Hybrid Capture II® in women with minor cytological abnormalities for the diagnosis of CIN2/3 and cost comparison with colposcopy, **BMC Infectious Diseases**, 3(23): 1-7; 2003.
48. HAGENSEE, M. E.; SLAVINSKY III, J.; GAFFGA, C. M.; SUROS, J.; KISSINGER, P.; MARTIN, D. H. Seroprevalence of Human Papillomavirus type 16 in pregnant women, **Obstetrics & Gynecology**, 94(5): 653-658; 1999.
49. HARPER, D. M. Why am I scared of HPV? , **A Cancer Journal for Clinicians**, 54:245 - 247; 2004.
50. HERNÁNDEZ-GIRÓN, C.; SMITH, J.S.; LÖRINCZ, A.; LAZCANO, E.; HERNÁNDEZ-ÁVILLA, M.; SALMERÓN, J. High-Risk Human Papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico, **Sexually Transmitted Diseases**, 32(10): 613-618; 2005a.

51. HERNANDEZ-GIRÓN, C.; SMITH, J. S.; LÖRINCZ, A.; CHÁIDEZ, E. A.; LAZCANO, E.; HERNÁNDEZ-ÁVILA, M.; SALMERÓN, J. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas derechohabientes del IMSS en el estado de Morelos, **Salud Pública de México**, 47(6): 423-429; 2005b.
52. HO, G. Y. F.; BIERMAN, R.; BEARDSLEY, L.; CHANG, C. J.; BURK, R. D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women, **The New England Journal of Medicine**, 338(07): 423 – 428, 2005.
53. JORDÃO, A.V.; RUGGERI, L. S.; CHIUCHETA, G. I. R.; PIVA, S.; CONSOLARO, M. E. L. Importância da aplicação de critérios morfológicos não-clássicos para o diagnóstico citológico de papilomavírus humano, **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 39(1): 81-89; 2003.
54. KJELLBERG, L.; HALLMANS, G.; ÄHERN, A-M.; JOHANSSON, R. BERGMAN, F. WANDELL, G.; ANGSTROM, T.; DILLNER, J. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection, **British Journal of Cancer**, 82(7): 1332-1338; 2000.
55. KOLIOPOULOS, G; MARTIN-HIRSH, P.; PARAKEVAIDIS, P. HPV testing versus cervical cytology for screening for cancer of the uterine cervix, *Cochrane Library*: disponível em < <http://cochrane.bireme.br/cochrane/>> acesso em: 09/09/2006 as 22:53(protocolo de revisão).
56. LEHTINEN, M.; PAWLITA, M.; ZUMBACH, K.; HAKAMA, M.; JELLUM, E.; KOSKELA, P.; LUOSTARINEN, T.; PAAVONEN, J.; PUKKALA, E.; SIGSTAD, E; THORESEN, S.; DILLNER, J. Evaluation of antibody response to human papillomavirus early proteins in women in whom cervical cancer developed 1 to 20 years later, **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 188(1): 49-55; 2003.
57. LIN, H-P.; HUANG, Y-Y.; WU, H-Y.; KAO, J-T. Method for Testing for Human Papillomavirus Infection in Patients with Cervical Intraepithelial Disease **Journal of Clinical Microbiology**, 42(1): 366–368; 2004.
58. LÖRINCZ, A. T. & REID, R. **HPV**, Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. 424p.
59. LÖRINCZ, A.T. Screening for cervical cancer: new alternatives and research, **Salud Publica de Mexico**, 45(3):376-387; 2003(supplement).
60. LOW, N.; BROUTET, N.; ADU-SARKODIE, Y.; BARTON, P.; HOSSAIN, M.; HAWKES, S. Global control of sexually transmitted infections, **The Lancet**, 368: 2001–2016; 2006.
61. LU, D. W.; PIROG, E. C.; ZHU, X.; HANLIN, L. W.; PINTO, K. R. Prevalence and typing of HPV DNA in atypical squamous cells in pregnant women, **Acta Cytologica**, 47(3): 1008-1016; 2003.

62. LUIZ, R. R. & MAGNANINI, M. M. F. A lógica da determinação do tamanho da amostra em investigações epidemiológicas, **Cadernos de Saúde Coletiva**, 8(2): 9-28; 2000.
63. LYTWY, A.; SELLORS, J.W.; MAHONY, J. B.; DAYA, D.; CHAPMAN, W.; ELLIS, N.; ROTH, P.; LÖRINCZ, A. T.; GAFNI, A. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial, **Canadian Medical Association Journal**, 163(6):701-707; 2000.
64. MANOS, M. M. HPV testing for clarifying borderline cervical smear results, **British Medical Journal** 322: 878-879; 2001.
65. MARTINS, T. A.; Y-BELLO, P.; BELLO, M. D.; PONTES, L. R. S. K.; COSTA, L. V.; MIRALLES, I. S.; QUEIROZ, T. R. B. S. As doenças sexualmente transmissíveis são problemas entre as gestantes no Ceará? , **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 16(3): 50-58, 2004.
66. MICHELON, T.; SILVEIRA, J. G.; GRAUDENZ, M.; NEUMAN, J. Imunologia da gestação, **Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul**, 50 (2): 145-151; 2006.
67. MOLANO, M.; POSSO, H.; WEIDERPASS, E.; VAN DEM BRULE, A. J. C.; RONDEROS, M.; FRANCESCHI, S.; MEIJER, C. J. L. M.; ARSLAN, A.; MUÑOZ, N. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology, **British Journal of Cancer**, 87: 324-33; 2002.
68. MONSONEGO, J.; BOSCH, X.; COURSAGET, P. COX, J. T.; FRANCO, E.; FRAZER, I.; SANKARANARAYANAN, R.; SCHILLER, J.; SINGER, A.; WRIGHT, T.; KINNEY, W; MEIJER, C.; LINDER, J. Cervical cancer control priorities and new directions, **International Journal of Cancer**, 108(3): 329–333; 2004.
69. MOSCICKI, A. B. Impact of HPV infection in adolescent populations, **Journal of Adolescent Health**, 37: S3–S9, 2005(Review article).
70. MOSS, S.; GRAY, A.; LEGOOD, R.; VESSEY, M.; PATNICK, J.; KITCHENER, H. Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical cancer: observational before and after study, **British Medical Journal**, 332: 83-85; 2006.
71. MULLER, C. Y; SMITH, O, S Cervical neoplasia complicating pregnancy, **Obstetrics and Gynecology Clinics North American**, 32: 531-546; 2005.
72. MUNÕZ, N.; FRANCESCHI, S.; BOSETTI, C.; MORENO, V.; HERRERO, R.; SMITH, J. S; SHAH, K. V.; MEIJER, C. J. L. M.; BOSH, F. X. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study, **The Lancet**, 359(9312): 1093–1101; 2002.

73. MUNÕZ, N.; BOSH, X.; SANJOSÉ, S. HERRERO, R.; CASTELLSAGUÉ, X.; SHAH, K. V.; SNIJDERS, P. J. F.; MEIJER, C. J. M. Epidemiologic classification of Human Papillomavirus types associated with cervical cancer, **The New England Journal of Medicine**, 348(6): 518-527; 2003.
74. MURTA, E. F. C.; SOUZA, M. A. H.; ADAD, S. J.; PIRES, R. A.; MATTES, A. G. Z. Influência da idade materna do período gestacional e do número de gestações na infecção pelo papiloma vírus humano, **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 20(1): 33-35; 1998.
75. MURTA, E. F. C.; SOUZA, M. A. H.; ADAD, S. J.; ARAÚJO JUNIOR, E. Infecção pelo papilomavírus humano em adolescentes: relação com o método anticoncepcional, gravidez, fumo e achados citológicos, **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** 23 (4): 217-221; 2001a.
76. MURTA, E. F. C.; SOUZA, M.A. H.; ADAD, S. J. ARAÚJO JUNIOR, E. Infecção pelo Papilomavírus humano durante a gravidez: relação com achados citológicos, **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** 23 (6): 377-381; 2001b.
77. NASCIMENTO, M. I.; PIRES, E. S.; GIL, D. Q.; NUNES, G. G.; BALBOA, V.; STASIANKI, F. V.; CUNHA, A. A. Características de um grupo de adolescentes com suspeita de neoplasia intra-epitelial cervical, **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 27(10): 619-26; 2005.
78. NOBBENHUIS, M. A. E.; WALBOOMERS, J. M. M.; HELMERHORST, T. J. M.; ROZENDAAL, L.; REMMINK, A. J.; RISSE, K. J.; VAN DEN LINDEN, H.; VOORHORST, F. J.; KENEMANS, P.; MEIJER, C. J. L. M. Relation of human papilloma virus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study, **The Lancet**, 354(9172): 20-25; 1999.
79. NOBBENHUIS, M. A. E.; HELMERHORST, T. J. M.; VAN DEN BRULE, A. J. C.; ROZENDAAL, L.; VOORHORST, F. J.; MEIJER, C. J. L. M. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum, **British Journal of Cancer**, 87(1): 75-80; 2002.
80. NONNENMACHERA, B.; BREITENBACHA, V.; VILLAB, L.L.; PROLLAC, J. C.; BOZZETTIC, M. C. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas, **Revista de Saúde Pública**, 36(1): 95-100; 2002.
81. NORONHA, V. L.; NORONHA, R.; CARMONA, B.; MACEDO, L.A.; CRUZ, E. M.; NAUM, C; MELLO, W.; VILLA, L. Papilomavírus humano (HPV) em mulheres com citologia oncótica dentro dos limites da normalidade, **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 17(1): 49-55, 2005.
82. NYGARD, M.; DALTVEIT, A-K.; THORESEN, S.; NYGARD, J. F. Effect of an antepartum Pap smear on the coverage of a cervical cancer screening programme: a population based prospective study, **BMC Health Services Research**, 7(10): 1-8; 2007.

83. OVIEDO, G.; ARPAIA, A. L.; RATIA, E.; SECO, N.; RODRÍGUEZ, I.; RAMÍREZ, Z. Factores de riesgo em mujeres com infección del vírus Papiloma Humano, **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecologia**, 69(5): 343-346; 2004.
84. PEDROSA, M. L.; MATTOS, I. E.; KOIFMAN, R. J.; SILVA, R. J. O.; ATHAYDE, M. J. P. M. Atipias escamosas de significado indeterminado: uma revisão de literatura, **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 15(4): 46-51; 2003.
85. PENNA, C.; FALLANI, M. G.; MAGGIORELLI, M.; ZIPOLI, E.; CARDELLI, A.; MARCHIONNI, M. High-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: clinicotherapeutic management, **Tumori**, 84(5): 567-570; 1998.
86. PEREIRA, S.M.M.; YAMAMOTO, L., S., U.; DI LORETO, C.; SILVA, L. A.; MAKABE, S.; MARQUES, J. A.; MAEDAL, M. Y. S.; SANTORO, C. L.; UTAGAWAL, M. L.; LONGATOTTO FILHO, A. O impacto do diagnóstico citológico de atipias indeterminadas no Sistema Público de Saúde, **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis** 17(4): 251-254; 2005.
87. PETO, J.; GILHAN, C.; FLETCHER, O.; MATTHEWS, F. E. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK, **The Lancet**, 364(9430): 249–256; 2004.
88. PINHO, A. A. & MATTOS, M. C. F. I. Validade da citologia cervico-vaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero, **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial** 38(3): 225-231; 2002.
89. PINHO, A. A.; FRANÇA JUNIOR, I.; SCHRAIBER, L. B.; D’OLIVEIRA, A. F. P. L. Cobertura e motivos para a realização ou não do teste de Papanicolaou no Município de São Paulo, **Cadernos de Saúde Pública**, 19(2): 303-313; 2003.
90. PINTO, A. P.; BAGGIO, H. C. C.; GUEDES, G. B. Sexually-Transmitted viral diseases in women: clinical and epidemiological aspects and advances in laboratory diagnosis, **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 9(3): 241-250; 2005.
91. POLLACK, A. E. Preventing cervical cancer in low-resource settings: building a case for the possible, **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, 89: S1-S3; 2005.
92. QUINT, W. G. V.; PAGLIUSI, S. R.; LELIE, N.; VILLIERS, E-M.; WHEELER, C. M. Results of the First World Health Organization International Collaborative Study of Detection of Human Papillomavirus DNA, **Journal of Clinical Microbiology**, 44(2): 571–579; 2006.
93. RANDO, R. F.; LINDHEIM, S.; HASTY, L.; SEDLACEK, T. V.; WOODLAND, M.; EDER, C. Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy, **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 161(1): 50-54; 1989.

94. REICHE, E. M. V.; NUNES, S. O. V.; MORIMOTO, H. K. Stress, depression, the immune system, and cancer, **The Lancet Oncology**, 5: 617–625; 2004.
95. REMOUE, F.; JACOBS, N.; MIOT, V.; BONIVER, J.; DELVENNE, P. High intraepithelial expression of estrogen and progesterone receptors in the transformation zone of the uterine cervix, **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 189(6): 1660-1665; 2003.
96. ROBERTO NETO, A.; RIBALTA, J.C. L.; FOCCHI, J.; BARACAT, E. C. Avaliação dos métodos empregados no Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino do Ministério da Saúde, **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 23 (4): 209-216; 2001.
97. RODA HUSMAN, A. M.; WALBOOMERS, J. M. M.; HOPMAN, E.; BLEKER, O.P.; HELMERHORST, Th. M, J.; ROZENDAAL, L.; VOORHORST, F. J.; MEIJER, C. J. L. M. HPV prevalence in cytomorphologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age-related pattern, **Journal of Medical Virology**, 46(2):97-102; 1995.
98. ROTELI-MARTINS, C. M.; LONGATTO FILHO, A.; JANICE O GALVANE, J. O.; MARTINEZ, E. Z.; DI LORETO, C.; UTAGAWA, M. L.; ARLINDO, F. C.; PEREIRA, S. M. M.; MARTINS, L. M.; PITTOLI, J. E.; FIGUEIREDO, S. F.; AGUIAR, L. S.; MAEDA, M. Y. S.; SYRJÄNEN, K. J. Rastreamento de câncer de colo uterino em São Paulo: resultados parciais em 3.000 mulheres, **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 15(4): 12-16; 2003.
99. ROUSSEAU, M. C.; PEREIRA, J. S.; PRADO, J. C. M.; VILLA, L. L.; ROHAN, T. E.; FRANCO, E. L. Cervical coinfection with Human Papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV, **Infection The Journal of Infectious Diseases**, 184(12):1508–17; 2001.
100. ROUSSEAU M. C.; ABRAHAMOWICZ M.; VILLA L. L.; ROHAN, T. E.; FRANCO, E. L. Predictors of cervical coinfection with multiple human papillomavirus types, **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, 12(10):1029-37; 2003.
101. RUFFIN IV, M. T. R.; BAILEY, J. M.; ROULSTON, D. Human papillomavirus in amniotic fluid, **BMC Pregnancy and Childbirth**, 6(28): 1-3; 2006.
102. SANKARANARAYANNANA, R; GAFFINB, L.; JACOB, M. et al - A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia, **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, 89: 4-12; 2005.
103. SANTOS, A. L. F.; DERCHAIN, S. F. M.; CALVERT, E. B.; MARTINS, M. R.; DUFLOTH, R. M.; 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 II e II, **Cadernos de Saúde Pública**, 19(4): 1029-1037; 2003.

104. SANTOS, A.L.F.; DERCHAIN, S.F.M.; MARTINS, M.R.; SARIAN, L. O. Z.; MARTINEZ, E. Z.; SYRJÄNEN, K. J. Human papillomavirus viral load in predicting high-grade CIN in women with cervical smears showing only atypical squamous cells or low-grade squamous intraepithelial lesion, **Sao Paulo Medical Journal**, 121(6): 238-243; 2003.
105. SARIAN, L. O. Z.; SANTOS, A. L. S.; DERCHAIN, S. F. M.; FIGUEREIDO, P. G.; MORAIS, S. S. Carga viral do Papilomavirus humano na predição da gravidade de lesões cervicais em mulheres com atipias celulares na colpocitologia oncológica, **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 25(5): 365-370; 2003.
106. SAWAYA, G. F.; K. JOHN MCCONNELL, JK. J.; KULASINGAM, S. L.; LAWSON, H. W.; KERLIKOWSKA, K.; JOY MELNIKOW, J.; LEE, N. C.; GILDENGORIN, G.; MYERS, E. R.; WASHINGTON, A. E. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings, **The New England Journal of Medicine**, 349(16):1501-1509; 2003.
107. SCHIFFMAN, M. & CASTLE, P. E. The Promise of Global Cervical-Cancer Prevention, **The New England Journal of Medicine**, 353(20): 2101-2104; 2005.
108. SCHNEIDER, A.; HOTZ, M.; GISSMANN, L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women, **International Journal of Cancer**, 40(2): 198-201; 1987.
109. SELLORS, J. W.; MAHONY, J. B.; KACZOROWSKI, J.; LYTWYN, A.; BANGURA, H.; CHONG, S.; LÖRINCZ, A.; DALBY, D. M.; JANJUSEVIC, V.; KELLER, J. L. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada, **Canadian Medical Association Journal**, 163(5):503-8; 2000.
110. SELLORS, J. W.; KARWWALAJTYS, T. L.; KACZOROWSKI, J.; LYTWYN, A.; CHONG, S.; SPARROW, J.; LÖRINCZ, A. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women, **Canadian Medical Association Journal**, 168(4):421-425; 2003.
111. SILINS, I.; KALLINGS, I.; DILNER, J. Correlates of the spread of Human Papillomavirus Infection, **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, 9(9): 953-959; 2000.
112. SMITH, J. S.; GREEN, J.; GONZALEZ, A. B.; APPLEBY, P.; PETO, J.; PLUMMER, M.; FRANCESCHI, S.; BERAL, V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review, **The Lancet**, 361(9364): 1159-1167; 2003.
113. SOUTO, R.; FALHARI, J. P. B.; CRUZ, A. D. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias, **Revista Brasileira de Cancerologia**, 51(2): 155-160; 2005.

114. TENTI, P.; ZAPPATORE, R.; MIGLIORA, P.; SPINILLO, A.; BELLONI, C.; CARNEVALI, L. Perinatal transmission of Human Papillomavirus from gravidas with latent infections, **Obstetrics & Gynecology**, 93(4): 475-479; 1999.
115. TÚLIO, S.; PEREIRA, L. A.; NEVES, F. B.; PINTO, A. P. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau, **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 43(1): 31-35; 2007.
116. TUON, F. F. B.; BITTENCOURT, M. S.; PANICHI, M. A.; PINTO, A. P. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológicos e colposcópico em relação ao exame histopatológico na identificação de lesões intraepiteliais cervicais, **Revista da Associação Médica Brasileira**, 48(2): 140-144; 2002.
117. VEIGA, F., R.; RUSSOMANO, F.; CAMARGO, M., J.; MONTEIRO, A. C. S.; REIS, A.; TRISTÃO, M. A.; Prevalência das lesões intra-epiteliais de alto grau em pacientes com citologia com diagnóstico persistente de ASCUS, **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.** , 28(2): 75-80; 2006.
118. WINER, R. L.; KIVIAT, N. B.; HUGHES, J. P.; ADAM, D. E.; LEE, S-K.; KUYPERS, J. M.; KOUSTSKY, L. A. Development and duration of Human Papillomavirus lesions, after initial infection, **The Journal of Infectious Diseases**, 191(1): 731-738; 2005.
119. YAMAZAKI, T.; INABA, F.; TAKEDA, N.; FURUNO, M.; KAMEMORI, T.; KOSAKA, N.; OHTA, Y.; FUKASAWA, I.; INABA, N. A study of abnormal cervical cytology in pregnant women, **Archives of Gynecology and Obstetrics** 273(6): 274-277; 2006.
120. YASSOYAMA, M. C. B. M.; SALOMÃO, M. L. M.; VICENTINI, M. V. Características das mulheres que realizam exame preventivo do colo do útero durante a gestação: bases para estratégias do Programa de Saúde da Família (PSF), **Arquivos de Ciências da Saúde**, 12(4): 172-76; 2005.

9 ANEXOS

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância à Saúde
Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids

GESTANTE

ESTUDO DE PREVALÊNCIAS E FREQUÊNCIAS RELATIVAS DAS DST NO BRASIL
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA GESTANTE

Por favor, leia este documento até o fim e peça explicação sobre qualquer palavra ou frase que não tenha entendido.

Este estudo está sendo promovido pelo Ministério da Saúde, e tem como objetivo saber quais são as Doenças Sexualmente Transmissíveis mais comuns no nosso país e quantas pessoas podem estar infectadas. Os resultados servirão para melhor prevenir e tratar essas infecções.

Benefícios:

1. Após responder a algumas perguntas, você será examinada por um especialista, que coletará material para fazermos exames de laboratório que não são feitos normalmente e que servem para identificar doenças que podem afetar sua saúde e de seu bebê, mesmo que você não esteja sentindo nada de anormal, como sífilis, gonorréia, clamídia, tricomonas, herpes simples, HPV, hepatites B e C. O exame para HIV, o vírus da Aids, será feito apenas se você concordar após receber as orientações e aconselhamento específico.
2. Se encontramos alguma infecção, você e seu parceiro receberão orientação e o tratamento adequados, gratuitamente.
3. Todas as informações são confidenciais.
4. Todo o material coletado será armazenado, também sem identificação, para a confirmação de algum resultado duvidoso ou para ser utilizado posteriormente em outros estudos com o mesmo objetivo deste.

Riscos:

1. O exame ginecológico não causará nenhum dano ao bebê mas pode causar algum desconforto e, na coleta de sangue, pode ocorrer um pequeno sangramento no seu braço.
2. Se seu exame para sífilis for positivo, o tratamento tem um pequeno risco de provocar alergia; se você for comprovadamente alérgica à penicilina, receberá medicação alternativa.

Se não desejar participar do estudo, será atendida normalmente, de acordo com a rotina do serviço. Se quiser interromper sua participação no estudo, poderá fazê-lo no momento que desejar.

EU CONCORDO EM PARTICIPAR DO ESTUDO, NAS CONDIÇÕES ACIMA DESCRITAS.

Local: _____ Data: ____/____/2003

Polegar Direito

Nome: _____ RG: _____

Assinatura: _____

Dados do responsável, se a gestante for menor:

Grau de parentesco: _____

Nome: _____ RG: _____

Assinatura: _____

Nº DA GESTANTE NO ESTUDO:

(COLAR ETIQUETA)

Coordenador geral da pesquisa: Fabio Moherdau, tel: 61 – 448.8000.

Responsáveis locais: Fortaleza (Telma Martins, tel: 85 – 488.2093); Goiânia (Isolina Assis, tel: 62 – 218.1343); Manaus (Adele Benzaken, tel: 92 – 663.8922); Porto Alegre (Maria Cristina Sales, tel: 51 – 3288.5910); Rio de Janeiro (Sílvia May, tel: 21 – 2533.4226); São Paulo (Elisabete Onaga, tel: 11 – 5087.9833)



SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ / SUS
HOSPITAL GERAL CÉSAR CALS
CENTRO DE ESTUDOS APERFEIÇOAMENTO E PESQUISA
COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA



Of. No. 100/2007

Protocolo do CEP: 100/2007

**Titulo do projeto: IDENTIFICAÇÃO DA INFECÇÃO DO PAPILOMAVIRUS HUMANO
E A ASSOCIAÇÃO COM LESÕES ESCAMOSAS EM COLO UTERINO DE MULHERES
GESTANTES.**

Pesquisador responsável : Elizabeth Dell'orto Vieira

PARECER CEP

Levamos ao conhecimento de V.Sa. que o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do **Hospital Geral Dr. César Cals**, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde, Resolução N°. 196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução N°. 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, **aprovou** este projeto na reunião do dia 13 de Abril de 2007.


Outrossim, informamos que:

1. O sujeito da pesquisa tem a liberdade de não participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra por ele assinado.
2. O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme estabelecido no protocolo.
3. O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.
4. Qualquer modificação ou emenda ao protocolo deve ser apresentada ao CEP para nova avaliação.
5. Relatório parcial e final devem ser apresentados ao CEP.

Fortaleza, 13 de Abril de 2007


Dr. Antonio Luiz Carneiro Jerônimo

Coordenador do CEP


Dr. Antonio Eliezer Arrais Mota Filho
Diretor Geral / HGCC

Ministério da Saúde Coordenação Nacional de DST e Aids Estudo de Prevalências e Frequências Relativas das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) no Brasil		GESTANTE		
1 - DADOS PESSOAIS		Nº DA GESTANTE NO ESTUDO: (COLAR ETIQUETA)		
1-Idade em anos <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	2-Escolaridade 1-nenhuma <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-de 1ª a 4ª série <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-de 5ª a 8ª série <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 4-2º grau 5-superior 9-não respondeu	3-Renda familiar (em salários mínimos) 1-menor que 2 <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-de 2 a 4 <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-de 5 a 10 4-maior que 10 5-não sabe 9-não respondeu	4-Situação Marital 1-união estável 2-solteiro <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-separado <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 4-viúvo 9-não respondeu	5-Raça/cor (auto-referida) 1-branca <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-preta <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-amarela 4-parda 5-indígena 9-não respondeu
2 - DADOS COMPORTAMENTAIS				
1-Idade (em anos) na primeira relação sexual <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	2-Nº de parceiros nos últimos 12 meses 1-nenhum <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-só um <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-dois a cinco 4-mais de cinco 9-não respondeu	3 - Usa preservativo com parceiro fixo 1-sempre <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-às vezes <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-nunca 4-não tem parceiro fixo	4 - Usa preservativo com parceiro(s) eventual(is) 1-não tem parceiro eventual 2-sempre <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-às vezes <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 4-nunca 9-ignorado	
5 - Teve relações anais nos últimos 12 meses? <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 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? <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 1 - sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2 - não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	Perg. 7 e 8-Alguém com quem já teve relações sexuais		
7 - usa ou já usou droga injetável? <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 1 - sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2 - não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3 - não sabe		8 - é portador(a) do HIV? <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 1 - sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2 - não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3 - não sabe		
Perg. 9 a 13 - Já teve alguma vez na vida:				
9-Corrimento anormal 1-sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-não lembra	10-Verruga(s) nos genitais 1-sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-não lembra	11-Ferida(s) nos genitais 1-sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-não lembra	12-Vesículas nos genitais 1-sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-não lembra	13-Dor pélvica ou DIP 1-sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-não lembra
Perg. 14 a 17 - Alguma das pessoas com quem você teve relações sexuais já teve nos órgãos genitais ou está com:				
14-Corrimento 1-sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-não sabe	15-Verruga(s) 1-sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-não sabe	16-Ferida(s) 1-sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-não sabe	17-Vesículas 1 - sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2 - não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3 - não sabe	
18- Se já teve alguma DST, na última vez que teve, quem procurou em primeiro lugar? <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 1 - Médico da empresa <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2 - Médico particular ou de convênio 3 - Unidade pública de saúde 4 - Farmácia 5 - Amiga ou parente 6 - Ninguém (automedicou-se) 7 - Ninguém e não fez nada 8 - Não lembra 9 - Não respondeu	19- Se tivesse alguma DST, quem procuraria em primeiro lugar? <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 1 - Médico da empresa 2 - Médico particular ou de convênio 3 - Unidade pública de saúde 4 - Farmácia 5 - Amiga ou parente 6 - Ninguém (se automedicaria) 7 - Ninguém e não faria nada 8 - Não lembra 9 - Não respondeu			
				Data do preenchimento: ____/____/____
				Rubrica do Responsável: _____

3 - INFORMAÇÕES OBSTÉTRICAS (marcar as quantidades correspondentes)	GESTANTE
1-Idade gestacional (em semanas) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2-Gesta <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3-Para <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 4-Prematuros <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 5-Natimortos <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 6-Abortos espontâneos <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 7-Abortos provocados <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
OBSERVAÇÕES: _____ _____	
4 - EXAME GINECO-OBSTÉTRICO (marcar 1=sim, 2=não)	
VULVA:	
1-Corrimento <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	2-Úlcera(s) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
3-Verruga(s) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	4-Vesículas <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
5-Hemorragia <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	6-Edema <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
7-Eritema <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
PERÍNEO:	ÂNUS:
8-Úlcera(s) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	9-Verruga(s) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
10-Vesículas <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	11-Úlcera(s) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
12-Verruga(s) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	13-Vesículas <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
	REGIÃO INGUINAL 14-Linfadenopatia ou linfadenomegalia <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
VAGINA:	
Conteúdo:	
15-normal <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	16-branco homogêneo <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
17-branco grumoso <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	18-cinza homogêneo <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
19-amarelado <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	20-esverdeado <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
21-com outra característica <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
22-Úlcera(s) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	23-Verruga(s) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
24-Vesículas <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	25-pH > 4,5 <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
26-pH < 4,0 <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	27-KOH positivo <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
COLO:	
28-Muco normal <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	29-Muco turvo <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
30-Mucopus <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	31-Úlcera(s) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
32-Vesículas <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
33-Verruga(s) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	34-Hiperemia <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
35-Mácula rubra <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	36-Eversão c/ inflamação <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
37-Colo sangrante ao manuseio <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
OBSERVAÇÕES: _____	
Data do preenchimento: ____/____/____	
Rubrica do Responsável: _____	

Ministério da Saúde Coordenação Nacional de DST e Aids Estudo de Prevalências e Frequências Relativas das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) no Brasil	GESTANTE - LAB Nº DA GESTANTE NO ESTUDO: (COLAR ETIQUETA)			
1-MATERIAL COLETADO (1=SIM, 2=NÃO)				
NOME: _____				
1 - sangue <input type="checkbox"/>	2 - Gram (f. de saco/parede) <input type="checkbox"/>	3 - swab PCR tricomonas (f. de saco/parede) <input type="checkbox"/>	4-Pap (ectocérvix) <input type="checkbox"/>	6-escova para Capt. Hib, HPV, gono e clamídia (ecto e endocérvix./ fundo de saco / vulva) <input type="checkbox"/>
Data da Coleta: ____/____/____		Data da chegada ao lab: ____/____/____		
Rubrica do Responsável: _____		Rubrica do Responsável: _____		
OBSERVAÇÕES: _____ _____				
2-RESULTADOS DE MICROSCOPIA/CITOLOGIA				
1-Lactobacilos acidófilos (nº médio em 10 campos) 1-menos de 1/campo 2- de 1 a 4/campo <input type="checkbox"/> 3-de 5 a 30/campo 4-mais de 30/campo 5-indeterminado 6-não realizado	2-Gardnerella/Bacteróides sp (nº médio em 10 campos) 1-menos de 1/campo 2- de 1 a 4/campo <input type="checkbox"/> 3-de 5 a 30/campo 4-mais de 30/campo 5-indeterminado 6-não realizado	3-Mobiluncus sp (nº médio em 10 campos) 1-menos de 1/campo 2- de 1 a 4/campo <input type="checkbox"/> 3-de 5 a 30/campo 4-mais de 30/campo 5-indeterminado 6-não realizado	4-Candida sp 1-positivo <input type="checkbox"/> 2-negativo <input type="checkbox"/> 3-indeterminado 4-não realizado	
OBSERVAÇÕES: _____				Data dos resultados de microsc/citologia: ____/____/____
				Rubrica do Responsável: _____
3-RESULTADOS DE SOROLOGIA (1-positivo, 2-negativo, 3-indeterminado, 4-não realizado)				
1-Sífilis (Elisa) <input type="checkbox"/>	2-Sífilis (RPR) Título: <input type="checkbox"/>	3-Anti-HSV2 <input type="checkbox"/>	4-Anti-HCV <input type="checkbox"/>	5-HBSag <input type="checkbox"/>
6-Anti-HBc IgM <input type="checkbox"/>	7-Anti-HBs <input type="checkbox"/>	8-Anti-HIV 1º Elisa <input type="checkbox"/>	9-Anti-HIV 2º Elisa <input type="checkbox"/>	10-Anti-HIV (Western-Blot) <input type="checkbox"/>
OBSERVAÇÕES: _____				Data dos resultados de sorologia: ____/____/____
				Rubrica do Responsável: _____
4-RESULTADOS DE BIO. MOL. (1-positivo, 2-negativo, 3-indeterminado, 4-não realizado)				
1- N. gonorrhoeae <input type="checkbox"/>	2-C. trachomatis <input type="checkbox"/>	3-Trichomonas vaginalis <input type="checkbox"/>	4-HPV alto risco <input type="checkbox"/>	5-HPV médio/baixo <input type="checkbox"/>
OBSERVAÇÕES: _____				Data dos resultados de bio mol: ____/____/____
				Rubrica do Responsável: _____

10 APENDICES

SISTEMA DE BETHESDA 1988

ADEQUABILIDADE DO MATERIAL

Satisfatória	Insatisfatória, sem identificação da lâmina ou identificação errada
Satisfatória, mas limitada por ausência de dados clínicos (idade e DUM)	Insatisfatória, esfregaço purulento
Satisfatória, mas limitada por purulento	Insatisfatória por outras causas
Satisfatória, mas limitada por ausência de células endocervicais	Insatisfatória, dessecamento
Satisfatória, mas limitada por presença de sangue	Insatisfatória, material escasso ou hemorrágico
Satisfatória, mas limitada por áreas espessas	Insatisfatória, áreas espessas
Satisfatória, mas limitada por outras causas	Insatisfatória, lâmina danificada ou ausente

ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS OU REPARATIVAS

Inflamação	Radiação
Metaplasia escamosa	Reparação
Atrofia com inflamação	Outros

MICROBIOLOGIA

Lactobacilos	Sugestivo de Chlamydia Trachomatis
Cocos	Virus do grupo herpes
Bacilos	Actinomyces sp
Cândida sp	Trichomonas vaginalis
Outros	Gardnerella vaginalis

ALTERAÇÕES EM CÉLULAS EPITELIAIS

EM CÉLULAS ESCAMOSAS

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

EM CÉLULAS GLANDULARES

Atipias de significado indeterminado (AGUS)
Adenocarcinoma in situ
Adenocarcinoma invasor

OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS

CÉLULAS ENDOMETRIAIS PRESENTES

NOME	PRONTUARIO	IDADE EM ANOS	IDADE GESTACIONAL EM SEMANAS	CH II (CARGA VIRAL)	CITOLOGIA ONCÓTICA
01.EMSRC	365939	36	08	B(57,2)	HPV
02. APVM	366028	21	15	S/RESULTADO	NIC II + HPV
03. AGC	366021	20	02	S/RESULTADO	ASCUS
04. GAP	366116	23	37	B(149)	NIC I + HPV
05. EDF	366302	23	20	B9108)	INFLAMATORIO
06. MOVS	366303	39	08	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
07. JBF	365669	25	12	NEGATIVA	ASCUS
08. CMC	366304	27	10	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
09. AKMC	366381	20	13	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
10. MCNC	233541	26	08	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
11. AFS	366518	22	16	NEGATIVA	ASCUS
12. HSS	S/PRONTUARIO	26	18	B(4,9)	INFLAMATÓRIO
13. EVCA	366727	25	16	A(2,9);B(4,2)	INFLAMATÓRIO
14. ASS	366730	19	32	A(3,5)	ASCUS
15. IBP	365769	26	26	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
16. AFS	366712	28	08	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
17. ALC	366866	30	12	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
18. NMA	365807	30	24	A(4,03);B(2,1)	INFLAMATÓRIO
19. SDS	366934	21	32	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
20. ICMO	365834	36	28	A(380);B(375)	INFLAMATÓRIO
21. ING	313369	29	08	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
22. ESM	294251	19	21	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
23. TPV	367139	37	12	A(7,1);B(1,8)	INFLAMATÓRIO
24. LAS	367200	31	10	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
25. GMLM	367199	41	24	A(11,4);B(14,4)	INFLAMATÓRIO
26. ENCP	366961	23	11	A(1,4);B(1,06)	INFLAMATÓRIO
27. NEAP	351214	21	10	A(2865);B1960)	NIC II + HPV
28. IMN	367336	35	10	B(25,4)	INFLAMATÓRIO
29. SHBS	367508	37	23	A(1,27)	INFLAMATÓRIO
30. MSL	367511	37	20	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
31. SMSA	201657	30	12	A(4,9);B(3,4)	INFLAMATÓRIO
32. GAFO	367446	21	08	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
33. ACC	367649	20	07	NEGATIVA	ASCUS
34. IAS	343557	35	17	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
35. AFCB	325194	29	12	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
36. MMO	367640	39	11	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
37. MJS	367846	41	28	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
38. TJVG	247961	21	27	B(2,1)	INFLAMATÓRIO
39. MBL	184169	37	20	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
40. EGS	367847	20	32	B(3,5)	INFLAMATÓRIO
41. MFS	368004	26	30	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
42. ECS	329389	20	16	B(15,2)	HPV
43. MMS	S/PRONTUARIO	37	07	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
44. SMS	219755	25	30	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
45. MIM	367699	18	22	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
46. MCSM	368185	31	33	B(1,01)	INFLAMATÓRIO

NOME	PRONTUARIO	IDADE EM ANOS	IDADE GESTACIONAL EM SEMANAS	CH II (CARGA VIRAL)	CITOLOGIA ONCÓTICA
47. FDNB	368217	28	12	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
48. RNS	351221	23	20	B(1,5)	HPV
49. MINB	367248	32	14	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
50. MLCS	S/PRONTUÁRIO	22	20	A(1359);B(57,3)	ASCUS
51. MILL	368407	25	30	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
52. GSN	363259	28	36	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
53. MEND	368635	23	20	A(2,1)	INFLAMATÓRIO
54. DSL	368770	24	16	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
55. DMSA	368784	21	34	A(891)	INFLAMATÓRIO
56. MMSC	219424	37	20	A(1,05)	INFLAMATÓRIO
57. FMGB	300172	28	17	B(2,3)	INFLAMATÓRIO
58. ESO	368891	31	36	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
59. ECA	364966	22	36	B(4,6)	INFLAMATÓRIO
60. VABL	368970	23	06	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
61. MFN	369043	36	09	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
62. FRL	227176	37	38	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
63. ARMO	369128	40	30	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
64. FCC	S/PRONTUÁRIO	28	12	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
65. MFPA	369137	42	12	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
66. AFM	369208	18	32	NEGATIVA	ASCUS
67. TSD	369213	36	08	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
68. FIS	369211	20	30	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
69. MRSAV	197374	22	35	NEGATIVA	ASCUS
70. CMSS	369257	35	11	B(4,8)	INFLAMATÓRIO
71. MFC	235734	30	25	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
72. KSP	S/PRONTUÁRIO	19	11	B(17,3)	INFLAMATÓRIO
73. MJSM	369324	36	16	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
74. RMS	286959	25	22	NEGATIVA	ASCUS
75. MAG	324793	32	16	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
76. ACRS	368470	39	28	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
77. FMNS	221868	31	27	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
78. ALSR	369514	37	28	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
79. JFR	367010	32	28	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
80. MGSS	369516	34	12	NEGATIVA	HPV
81. MLES	369714	38	09	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
82. SHPE	361678	31	10	NEGATIVA	HPV
83. GOL	S/PRONTUÁRIO	21	12	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
84. FERV	S/PRONTUÁRIO	26	08	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
85. ALBR	369989	33	24	B(5,49)	INFLAMATÓRIO
86. MKRC	369991	15	11	A(2073);B(526)	NIC I+HPV
87. SSO	369990	25	14	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
88. MCFS	356896	18	15	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
89. MCRS	369711	30	20	A(325);B(286)	ASCUS
90. MLRN	370160	25	33	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
91. MAF	369909	28	16	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
92. EES	346808	27	08	A(1,2);B(1431)	INFLAMATÓRIO

NOME	PRONTUARIO	IDADE EM ANOS	IDADE GESTACIONAL EM SEMANAS	CH II (CARGA VIRAL)	CITOLOGIA ONCÓTICA
93. MLS	341383	28	15	B(2,2)	INFLAMATÓRIO
94. MEM	370225	35	10	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
95. AMFS	169706	27	06	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
96. RFS	370432	26	13	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
97. FGRP	226982	29	12	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
98. FLAP	370426	28	14	A(630,4);B(27,1)	NIC I+HPV
99. SOM	198541	43	07	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
100.ACISO	370508	33	13	NEGATIVA	INFLAMATÓRIO
101.EPM	360640	24	10	A(34,5)	ACUS
102.MSA	177656	39	08	B(929,7)	HPV
103.VSS	305339	25	17	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
104.MMMS	370820	23	16	A(1,5);B(335,5)	INFLAMATÓRIO
105.MTS	370709	39	19	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
106.VLR	340352	35	08	A(171,1);B(235,4)	NIC I+HPV
107.MMB	369413	36	26	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
108.ACS	367724	21	18	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
109.MMLA	S/PRONTUÁRIO	24	13	B(3,2)	INFLAMATÓRIO
110.SPC	S/PRONTUÁRIO	25	27	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
111.DMLB	370883	26	29	B(2.715,4)	NIC I+HPV
112.MRPA	365681	17	28	NEGATIVO	ASCUS
113.FS	370950	28	18	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
114.ACAS	370944	29	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
115.MGMS	324993	26	36	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
116.KMFA	371010	-	18	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
117.AAP	334143	26	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
118.MLLA	372086	21	09	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
119.ARG	372085	27	39	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
120.DGC	164915	26	10	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
121.MMAU	372452	-	08	A(14,9);B(1285,8)	HPV
122.MES	372440	-	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
123.MGRS	346642	28	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
124.SOS	372456	-	17	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
125.MEO	369210	21	29	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
126.MEALR	372532	28	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
127.IAM	370952	32	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
128.VMAB	176425	45	21	B(15,1)	NIC II+HPV
129.FASB	372877	20	22	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
130.JAO	245991	19	34	A(207);B(1020,4)	NIC I+HPV
131.VSN	371571	28	18	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
132.CDMB	372948	16	30	B(521,6)	HPV
133.MSG	372956	16	25	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
134.FAM	372944	12	14	A(1386);B(971,3)	NIC I+HPV
135.SSMB	372967	16	22	A(7,31)	INFLAMATÓRIO
136.RSCL	373037	20	14	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
137.TPS	372970	17	13	A(1,3);B(15)	ASCUS
138.VASP	372865	23	21	B(14,3)	INFLAMATÓRIO

NOME	PRONTUARIO	IDADE EM ANOS	IDADE GESTACIONAL EM SEMANAS	CH II (CARGA VIRAL)	CITOLOGIA ONCÓTICA
139.VPS	340509	26	14	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
140.ARC	278528	28	13	A(1,0);B(1,2)	INFLAMATÓRIO
141.EAS	373113	19	18	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
142.BMTS	343761	39	10	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
143.MSMS	330308	32	13	A(2,6)	INFLAMATÓRIO
144.EPS	373625	30	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
145.MABA	370854	21	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
146.MDG	373694	33	36	A(9,2);B(1,8)	INFLAMATÓRIO
147.RSS	371631	34	19	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
148.MCSP	374507	39	24	NEGATIVO	ASCUS
149.MSS	240233	33	12	B(157,5)	INFLAMATÓRIO
150.SLA	374516	18	26	A(3,0);B(2,9)	INFLAMATÓRIO
151.FAO	373759	28	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
152.LMA	372793	19	17	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
153.NAO	371871	21	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
154.GTA	374566	22	30	B(1,4)	INFLAMATÓRIO
155.MML	373859	31	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
156.FSRR	291746	29	21	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
157.MSF	374525	21	20	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
158.AOG	373310	22	24	A(2158,9)	INFLAMATÓRIO
159.FDSS	342479	24	13	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
160.NFM	374703	44	13	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
161.FCGS	374962	38	29	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
162.CRLT	372403	31	34	A(1,8);B(15)	INFLAMATÓRIO
163.SRPM	370509	37	25	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
164.FIC	369756	26	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
165.LFA	S/PRONTUÁRIO	23	08	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
166.EFS	375100	33	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
167.DCN	375302	32	20	B(17,8)	INFLAMATÓRIO
168.CSM	375317	29	16	B(86,4)	INFLAMATÓRIO
169.PRAS	375312	19	16	A(2017,7);B(569)	INFLAMATÓRIO
170.RSC	375314	25	08	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
171.ELF	375327	32	33	A(19,3);B(1,9)	INFLAMATÓRIO
172.VOP	375331	19	24	B(3,7)	INFLAMATÓRIO
173.EGS	346096	25	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
174.RBP	375034	20	34	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
175.MCLN	275607	42	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
176.EXS	375446	-	30	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
177.HJL	375452	39	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
178.MFS	375292	20	20	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
179.ICAA	363491	21	20	A(24,5);B(201,6)	INFLAMATÓRIO
180.MEFL	375743	-	20	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
181.MGSN	374949	26	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
182.GGVS	375795	34	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
183.MELPP	375799	39	24	A(1,2)	INFLAMATÓRIO
184.EAT	375797	25	08	A(3,0);B(465,4)	ASCUS

NOME	PRONTUARIO	IDADE EM ANOS	IDADE GESTACIONAL EM SEMANAS	CH II (CARGA VIRAL)	CITOLOGIA ONCÓTICA
185.MES	375323	37	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
186.BSM	373858	25	20	NEGATIVO	ASCUS
187.FCHG	375877	23	16	NEGATIVO	ASCUS
188.ACMS	375700	32	32	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
189.VMFS	375931	33	20	NEGATIVO	ASCUS
190.ESS	375923	28	08	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
191.MKFS	374325	20	20	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
192.MLS	376154	19	26	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
193.MERB	179519	35	20	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
194.ADSS	340907	17	32	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
195.RSX	376354	24	14	A(2,4)	INFLAMATÓRIO
196.MFPS	376417	23	20	A(26,4);B(7,9)	INFLAMATÓRIO
197.RFA	374908	32	15	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
198.RBC	320166	32	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
199.ECM	373728	26	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
200.RCRM	376649	16	16	B(4,6)	INFLAMATÓRIO
201. -	-	-	-	-	-
202.JSCN	337142	19	33	A(970,30);B(870,3)	INFLAMATÓRIO
203.IFF	S/PRONTUARIO	29	07	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
204.AVC	377082	36	26	A93,9);B(4,0)	INFLAMATÓRIO
205.FCSL	377077	40	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
206.MVS	374602	19	32	B(160,5)	INFLAMATÓRIO
207.MABC	341926	31	11	NEGATIVO	ASCUS
208.DBH	376375	25	38	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
209.MCB	S/PRONTUARIO	37	09	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
210.ALSS	377480	23	27	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
211.LHP	377488	21	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
212.MLSA	376645	29	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
213.VCV	376153	24	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
214.MJSP	377642	32	32	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
215.MSH	370735	20	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
216.MCSA	377691	32	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
217.NAAS	376584	29	20	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
218.CVAG	344309	28	20	A(1,0)	INFLAMATÓRIO
219.ERS	377786	22	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
220.MIML	377867	35	09	B(116,5)	INFLAMATÓRIO
221.AKSR	237671	20	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
222.MGC	377954	42	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
223.ZNB	373129	38	32	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
224.RAB	374082	20	28	B(2,2)	ASCUS
225.AMSB	378083	20	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
226.CFR	376005	28	20	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
227.TCGN	378140	27	21	A(62,8);B(935,8)	ASCUS
228.EAS	378141	25	20	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
229.FMO	378216	28	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
230.AMR	373678	25	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO

NOME	PRONTUARIO	IDADE EM ANOS	IDADE GESTACIONAL EM SEMANAS	CH II (CARGA VIRAL)	CITOLOGIA ONCÓTICA
231.MGFF	376156	24	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
232.AJOL	252242	25	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
233.SCO	378300	24	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
234.FESR	378537	36	20	NEGATIVO	ASCUS
235.ANSB	285444	16	20	B(7,1)	HPV
236.MZM	295684	27	16	A(1,8);B(30,2)	INFLAMATÓRIO
237.MDL	376807	27	20	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
238.MRSB	212906	34	20	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
239.MAB	378603	27	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
240.MJDR	378474	24	20	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
241.ICCC	378535	19	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
242.GGS	379437	27	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
243.TOC	377958	31	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
244.STS	371869	25	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
245.MAB	357795	30	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
246.NRVM	379698	36	09	A(6,0);B(4,8)	INFLAMATÓRIO
247.JDES	284836	38	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
248.MAJD	306331	20	12	A(32,6);B(1281,8)	HPV
249.VBR	367328	27	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
250.MGXB	379695	40	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
251.SRBS	379429	24	32	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
252.FDFL	183309	24	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
253.MCB	291150	19	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
254.JCA	S/PRONTUARIO	27	08	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
255.MIRS	298116	39	32	B(159,3)	INFLAMATÓRIO
256.CSL	379959	19	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
257.MIMA	308748	-	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
258.MVB	380317	29	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
259.DDM	380461	17	16	A(1,0)	INFLAMATÓRIO
260.LFB	352935	33	37	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
261.EGV	380673	33	20	A(1,0)	INFLAMATÓRIO
262.REAV	378810	22	20	A(6,6);B(17,3)	INFLAMATÓRIO
263.GMC	327190	40	31	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
264.MRSA	380923	30	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
265.MAO	204789	32	13	A(2,0);B(1,2)	INFLAMATÓRIO
266.RMCP	278462	19	23	A(1043,1);B(406)	HPV
267.MFR	377091	28	27	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
268.MBS	182665	28	31	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
269.APC	380989	37	09	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
270.MJMS	380979	21	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
271.MMAS	S/PRONTUARIO	26	15	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
272.TCD	378360	18	20	B(8,6)	INFLAMATÓRIO
273.CCA	381162	29	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
274.RCN	318563	21	32	B(2,2)	INFLAMATÓRIO
275.VMCF	381333	24	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
276.MMSN	378874	42	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
277.LMAP	381416	24	15	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO

NOME	PRONTUARIO	IDADE EM ANOS	IDADE GESTACIONAL EM SEMANAS	CH II (CARGA VIRAL)	CITOLOGIA ONCÓTICA
278.ESS	381336	20	08	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
279.WLM	378906	20	24	A(44,9);B(396,2)	INFLAMATÓRIO
280.FCOS	381480	22	10	A(14,2);B(13,8)	INFLAMATÓRIO
281.MESM	373823	41	15	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
282.MGSA	381342	42	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
283.FVSF	378544	32	06	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
284.MLAD	230458	40	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
285.LLPA	279695	26	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
286.ACRN	207905	34	24	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
287.FCLR	381870	21	08	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
288.MFN	379618	20	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
289.MCF	378632	23	16	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
290.AKS	382152	18	28	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
291.EXM	382156	29	14	B(4,83)	INFLAMATÓRIO
292.MET	378814	31	20	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
293.MNO	352414	21	18	B(2507,7)	INFLAMATÓRIO
294.MLRS	S/PRONTUARIO	20	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
295.FSG	380534	27	16	B(1549,1)	INFLAMATÓRIO
296.MES	382218	40	12	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
297.NAS	382361	33	24	A(10,1)	INFLAMATÓRIO
298.FBB	251402	36	15	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
299.MRRS	206863	31	18	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO
300.MEB	382520	40	33	NEGATIVO	INFLAMATÓRIO