

Prevalência de HPV em mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família na Baixada Fluminense do Estado do Rio de Janeiro

Prevalence of HPV infection among women covered by the Family Health Program in the Baixada Fluminense, Rio de Janeiro, Brazil

Artigo original

Palavras-chave

Infecções por Papilomavírus/epidemiologia
Fatores de risco
Estudos transversais
Neoplasias do colo do útero/prevenção e controle

Keywords

Papillomavirus infections/epidemiology
Risk factors
Cross-sectional studies
Uterine cervical neoplasms/prevention & control

Resumo

OBJETIVO: estimar a prevalência de HPV e avaliar os fatores associados em mulheres residentes na Baixada Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. **MÉTODOS:** estudo transversal incluindo 2.056 mulheres de 25 a 59 anos assistidas pela Estratégia Saúde da Família, residentes nos municípios de Duque de Caxias e Nova Iguaçu do Estado do Rio de Janeiro. Todas as mulheres foram submetidas, numa única consulta, ao exame de Papanicolaou e de detecção do HPV por captura híbrida segunda geração, no período de dezembro de 2001 a julho de 2002. A prevalência de HPV foi calculada segundo local de residência, grupo etário, escolaridade, tabagismo, características sexuais e reprodutivas. Foram calculadas as razões de prevalência associadas às variáveis estudadas através de regressão de Poisson multivariada. **RESULTADOS:** a prevalência de HPV foi de 12,8% para tipos de alto risco oncogênico e 5,0% para baixo risco. Observou-se uma redução na prevalência de HPV para tipos de alto risco oncogênico com avanço da idade e um recrudescimento no grupo etário de 55 a 59 anos. Não viver com companheiro (RP=1,4; IC95%=1,1-1,8) e ter mais de um parceiro sexual (aumento de 1,4%; IC95%=1,1-1,6 para cada parceiro sexual na vida) associaram-se à infecção pelo HPV de alto risco oncogênico após ajustamento por idade, escolaridade, número de partos, tabagismo e idade do início da atividade sexual. **CONCLUSÕES:** a prevalência de HPV na população estudada foi mais baixa da que tem sido observada em outros estudos brasileiros, provavelmente por ser oriunda de amostra populacional. Apenas os fatores relacionados ao comportamento sexual mostraram-se associados à infecção pelo HPV, porém a influência do tabagismo nesse processo ainda precisa ser mais bem compreendida. Estudos adicionais são necessários para esclarecer essas questões, bem como o possível recrudescimento da infecção pelo HPV após a menopausa e os tipos de vírus mais prevalentes na população brasileira.

Abstract

PURPOSE: to evaluate the prevalence of HPV infection and associated factors among women living in the "Baixada Fluminense", state of Rio de Janeiro, Brazil. **METHODS:** a cross-sectional study conducted on a sample of 2,056 women aged 25-59 years covered by the Family Health Program in the municipalities of Duque de Caxias and Nova Iguaçu, state of Rio de Janeiro, southeastern Brazil. All women were submitted to the Papanicolaou and HPV detection tests in a single session by second-generation hybrid capture from December 2001 to July 2002. The prevalence of HPV was stratified by age, place of residence, schooling, smoking habit, and sexual and reproductive history. The prevalence rates associated with the studied variables were calculated by Multivariate Poisson regression. **RESULTS:** the prevalence of HPV was 12.3% and 5.0% for high-risk and low-risk HPV types, respectively. A reduction in high-risk HPV prevalence was observed with aging, with an increase in the 55-59 year age range. After adjusting for age, schooling, smoking, early sexual initiation and parity, high-risk HPV infection was associated with not living with a partner (1.4; 95%CI=1.1-1.8) and having more than one sexual partner (an increase of 1.4%; 95%CI=1.1-1.6, for each lifetime sexual partner). **CONCLUSIONS:** the prevalence of HPV was lower than that reported in other Brazilians studies, most

Correspondência:

Vania Reis Girianelli
Instituto de Medicina Social, Universidade Estadual do Rio de Janeiro
Rua São Francisco Xavier, 524, pavilhão João Lira Filho,
D7022 – Maracanã
CEP 20550-900 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil
Fone: (21) 2334-0235
Fax: (21) 2334-2152
E-mail: vaniagirianelli@yahoo.com.br

Recebido

22/12/09

Aceito com modificações

25/1/10

¹ Pós-doutoranda do Departamento de Epidemiologia do Instituto de Medicina Social (IMS), Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Coordenador de Ensino e Professor da Pós-Graduação em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer – INCA; Professor Adjunto da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Professora Adjunto do Departamento de Epidemiologia do Instituto de Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

likely because our sample was population-based. HPV infection was associated only with factors related to sexual behavior, but the potential association between HPV infection and smoking still needs to be better understood. Further studies are needed to explore these issues, as well as postmenopausal increased infection rates, and to identify the most prevalent HPV types in the Brazilian population.

Introdução

O papilomavírus humano (HPV) é o agente de uma infecção predominantemente de transmissão sexual. Atualmente, são conhecidos mais de 100 tipos de HPV e cerca de um terço infectam células epiteliais do trato genital feminino. Os tipos virais que estão associados ao desenvolvimento do câncer do colo do útero são classificados como de alto risco oncogênico; os demais são considerados de baixo risco oncogênico e, geralmente, induzem apenas verrugas genitais benignas¹.

O HPV é considerado uma causa necessária para o desenvolvimento do câncer do colo do útero^{2,3}. Entretanto, a infecção pelo HPV é transitória na maioria das mulheres. Em estudo realizado no Brasil, a duração média da infecção pelo HPV foi de oito meses, quando detectada de forma prevalente, e de 13,5 meses para infecção incidente, para tipos de alto risco oncogênico⁴. Algumas mulheres, no entanto, desenvolvem infecções persistentes que podem resultar em lesões pré-cancerígenas^{5,6}. Os fatores que podem influenciar esse processo, modificando a probabilidade de aquisição ou de persistência da infecção ou de progressão para o câncer, ainda não são bem compreendidos.

A prevalência da infecção genital feminina por HPV para tipos de alto risco apresenta grande variação conforme a população avaliada. Os estudos têm mostrado uma prevalência mais alta em mulheres com menos de 25 anos e um decréscimo linear com o avanço da idade. Algumas populações, entretanto, têm apresentado um aumento da prevalência da infecção pelo HPV em torno dos 55 anos⁷.

Em meta-análise considerando apenas estudos que incluíram mulheres com exame citopatológico negativo⁸, a prevalência de HPV para tipos de alto risco oncogênico foi estimada em 10%, sendo maior na África (22%), seguida da América Central (20%) e menor na Europa e na Ásia (8%). Na América do Sul, a prevalência estimada de HPV foi de 12%, tendo sido incluído apenas um estudo brasileiro⁹ na análise citada.

Nos últimos anos, vários estudos sobre o tema têm sido realizados no Brasil, mas geralmente têm por objetivo avaliar a prevalência do HPV em mulheres com alterações citopatológicas que frequentam serviços de saúde de referência ou grupos específicos como aqueles com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de HPV em uma população de mulheres residentes na área metropolitana do Rio de Janeiro e avaliar os fatores associados à infecção.

Métodos

Desenho e população de estudo

Foi conduzido estudo transversal para investigação da prevalência de HPV e fatores associados em mulheres residentes em comunidades assistidas pela Estratégia Saúde da Família na Baixada Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Vinte e três comunidades assistidas pela Estratégia Saúde da Família foram indicadas pelos coordenadores dos municípios de Duque de Caxias e Nova Iguaçu. Foram selecionadas treze comunidades por terem disponibilizado consultório com cama ginecológica, privacidade para realização do exame e maior número de mulheres elegíveis para o estudo.

Agentes de saúde comunitários foram treinados para fazer visitas domiciliares e preencher questionário sobre questões relativas ao critério de elegibilidade para participar do estudo. Eram elegíveis as mulheres de 25 a 59 anos de idade residentes nas comunidades selecionadas que não tinham sido submetidas à coleta de exame citopatológico nos três anos anteriores ao início do estudo e que aceitaram participar da pesquisa. Foram excluídas as mulheres virgens, as hysterectomizadas e as grávidas.

Coleta de amostras cérvico-vaginais

Enfermeiros em atividade nas comunidades selecionadas foram treinados para entrevistar as mulheres, informar sobre a pesquisa, preencher o questionário clínico-epidemiológico e fazer a coleta de amostras cérvico-vaginais para realização de exame citopatológico e de detecção do HPV. Inicialmente, foi feita a coleta para realização do exame citopatológico convencional (Papanicolaou), conforme preconizado pelo Ministério da Saúde¹⁰. Em seguida, foi realizada nova coleta em amostra da endocérvice, utilizando uma escovinha em formato cônico, para realização da citologia em meio líquido e detecção do HPV, conforme recomendação do fabricante (DNA-Citoliq System, Digene, São Paulo, Brazil). As amostras foram identificadas com números aleatórios, para garantir o mascaramento dos exames no laboratório. As entrevistas e a coleta das amostras cérvico-vaginais foram realizadas no período de dezembro de 2001 a julho de 2002. Quatro enfermeiros supervisionaram o trabalho de campo.

Exames laboratoriais

As amostras foram analisadas no Serviço Integrado Tecnológico em Citologia (SITEC) do Instituto Nacional de Câncer. Os resultados dos exames citopatológicos foram classificados de acordo com a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil¹⁰ vigente na época e divididas em três grupos: a) Negativo; b) Lesão de baixo grau (HPV ou NIC 1), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS); c) Lesão de alto grau ou câncer: NIC 2, NIC 3, carcinoma invasivo, adenocarcinoma *in situ* ou invasivo.

Os achados colposcópicos foram categorizados em: negativo, insatisfatório ou positivo. Os resultados dos exames histopatológicos foram classificados conforme recomendação da Organização Mundial da Saúde¹¹ em: negativo, NIC 1, NIC 2, NIC 3, carcinoma escamoso invasivo, adenocarcinoma *in situ*, ou adenocarcinoma invasivo.

A infecção pelo HPV foi avaliada pelo método de captura híbrida de segunda geração (CH2). As amostras foram analisadas para treze tipos de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) e cinco tipos de baixo risco oncogênico (6, 11, 42, 43 e 44). A amostra foi classificada como positiva quando a prova usada apresentou unidade relativa de luz (RLU), na leitura do luminômetro, igual ou superior ao valor do controle positivo (PC), ou seja, $\geq 1,0$ RLU/PC.

As mulheres que apresentaram exames citopatológicos alterados, as com infecção pelo HPV e uma amostra aleatória dos demais esfregaços foram encaminhadas para realização de colposcopia e histopatologia para confirmação diagnóstica de câncer do colo do útero ou lesões precursoras e para tratamento, se necessário, no Hospital do Câncer II do INCA.

Análise de dados

Foi calculada a prevalência de infecção pelo HPV para alto e baixo risco oncogênico e os respectivos intervalos com 95% de confiança. A análise foi estratificada por local de residência, grupo etário, escolaridade, tabagismo, características sexuais e reprodutivas e resultado dos exames citopatológico, colposcópico e histopatológico.

Entre as características sexuais e reprodutivas, foram avaliadas: a idade do início de atividade sexual, a situação conjugal (viver ou não com parceiro sexual), o número de parceiros sexuais na vida e a paridade.

A variável 'tabagismo' foi categorizada em: não-fumante, ex-fumante e fumante. As mulheres foram classificadas como fumantes quando informaram que fumavam na entrada do estudo e que fumaram pelo menos 100 cigarros na vida. As mulheres que informaram terem parado de fumar foram classificadas como ex-fumantes, quando o tempo sem nicotina era superior a doze meses.

A idade foi categorizada em grupos etários com intervalo de cinco anos. As demais variáveis contínuas foram categorizadas após análise exploratória, considerando a distribuição dos dados. A variável "número de parceiros sexuais" foi categorizada em: um ou dois e três ou mais; a idade do início da atividade sexual foi classificada em antes dos 16 anos e após/aos 16 anos. A escolaridade foi categorizada em ensino elementar incompleto (até três anos de estudo), ensino fundamental incompleto (4 a 7 anos de estudo), e ensino fundamental completo ou superior (≥ 8 anos de estudo). A variável número de partos foi classificada da seguinte forma: nenhum, um a três, e quatro ou mais partos.

Para avaliar os fatores associados à infecção pelo HPV global (alto e baixo risco oncogênico) e por tipos de alto risco oncogênico, foi calculada a razão de prevalência (RP) bruta e os respectivos intervalos com 95% de confiança para cada variável estudada. Para as variáveis com mais de duas categorias também foi calculado o teste de χ^2 para tendência linear. A análise multivariada foi realizada considerando-se como desfecho apenas a infecção pelo HPV por tipos de alto risco oncogênico, de acordo com o modelo de regressão de Poisson. As análises foram realizadas por meio do programa estatístico Stata (Versão 9).

Resultados

Foram identificadas 4.186 mulheres elegíveis para o estudo nas localidades selecionadas. Destas, 10,2% se recusaram a participar; 15,7% foram reclassificadas como inelegíveis; 19,4% faltaram à consulta após diversos agendamentos e 5,6% não participaram devido à migração, trabalho ou doença.

Das 2.059 mulheres que participaram do estudo, três não realizaram exame de detecção do HPV e de citologia em meio líquido devido à insuficiência de material, tendo apresentado exame citopatológico convencional negativo.

A prevalência de HPV foi de 12,8% (IC95% = 11,4-14,4) para tipos de alto risco oncogênico e 5,0% (IC95% = 4,1-6,0) para tipos de baixo risco oncogênico, variando de 7,0 a 22,5% e de 3,1 a 8,8%, respectivamente, nas comunidades estudadas (Figura 1).

Em relação ao grupo etário, a prevalência de HPV para tipos de alto risco oncogênico foi expressivamente maior para as mulheres de 25 a 29 anos (19,4%, IC95% = 15,2-24,4). Observou-se uma redução na prevalência com avanço da idade e um recrudescimento no grupo etário de 55 a 59 anos (10,2%, IC95% = 6,3-15,8) (Figura 2). Para os tipos de baixo risco oncogênico, a prevalência também foi maior no grupo etário de 25 a 29 anos (6,3%, IC95% = 3,9-9,8) e de 45 a 49 anos (6,0%, IC95% = 3,7-9,5), e menor no grupo etário de 30 a 34 anos (3,6%, IC95% = 1,9-6,3).

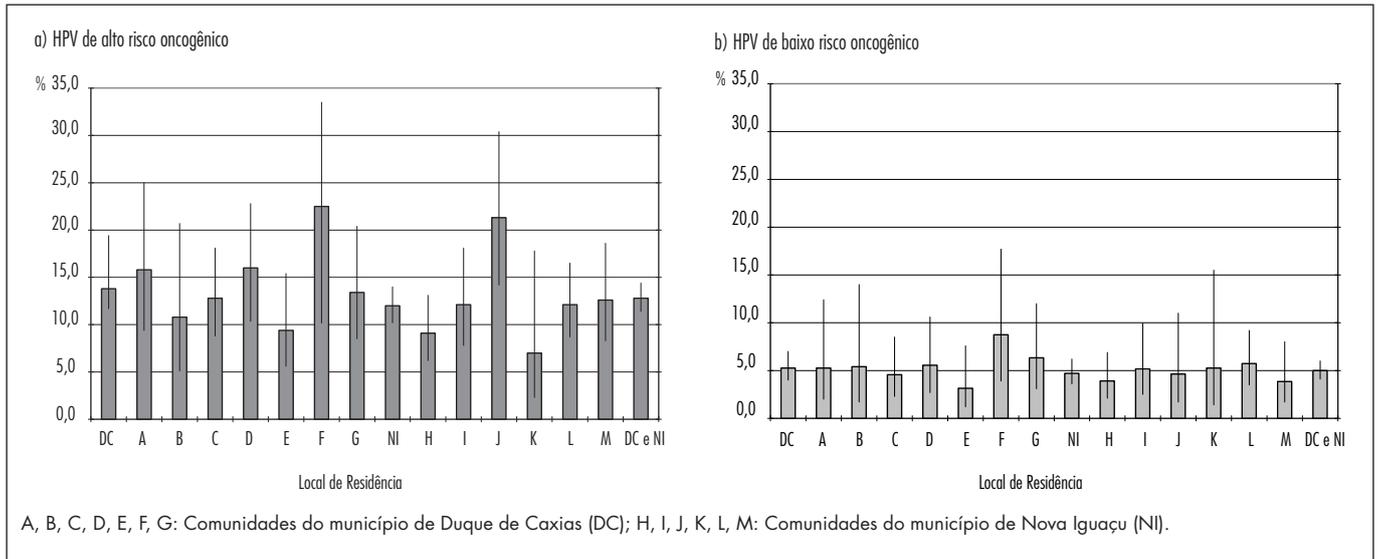


Figura 1 - Prevalência de infecção pelo HPV de alto (a) e baixo risco (b) oncogênico e intervalos com 95% de confiança por local de residência, em mulheres dos municípios de Duque de Caxias e Nova Iguaçu (RJ), 2001-2002.

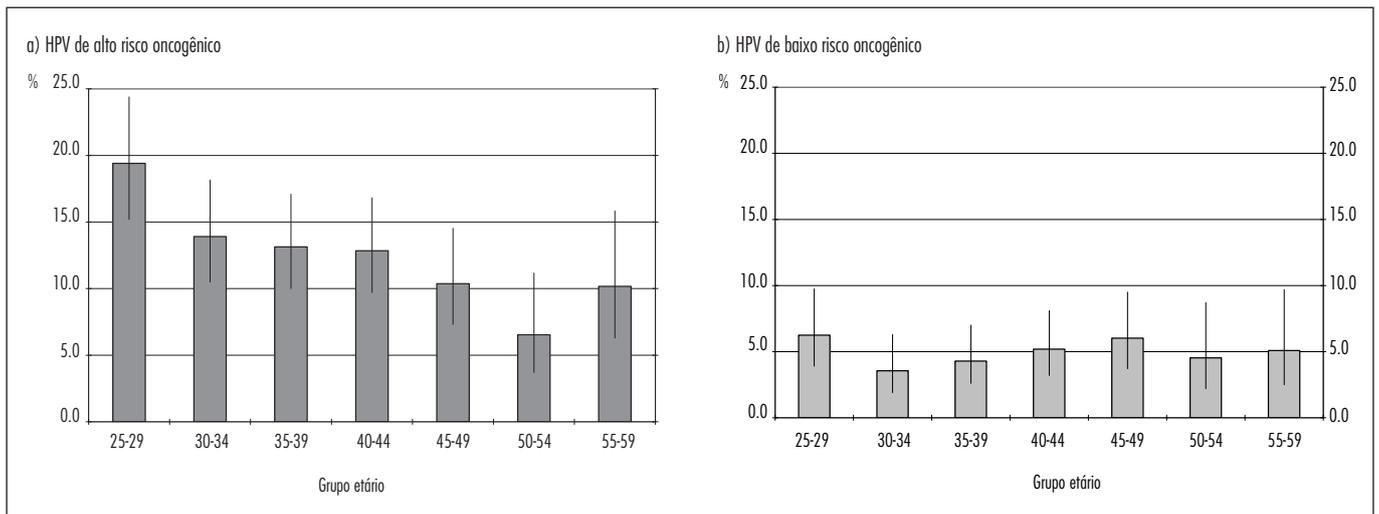


Figura 2 - Prevalência de infecção pelo HPV de alto (a) e baixo risco (b) oncogênico e intervalos com 95% de confiança por grupo etário, em mulheres dos municípios de Duque de Caxias e Nova Iguaçu (RJ), 2001-2002.

Em relação aos resultados dos exames citopatológicos, foi observada uma prevalência maior de HPV de alto risco oncogênico entre as pacientes com lesões mais graves (LAG+), com taxas expressivamente maiores quando as lesões haviam sido diagnosticadas pela citologia convencional (85,1%, IC95% = 71,1-93,3) do que quando o diagnóstico havia sido obtido a partir de citologia em meio líquido (54,3%, IC95% = 44,3-63,9) (Tabela 1). Já a prevalência de HPV de baixo risco oncogênico foi maior entre as mulheres cujas lesões de baixo grau haviam sido diagnosticadas pela citologia em meio líquido (11,8%, IC95% = 3,8-28,4).

Dentre as mulheres incluídas, 779 (37,9%) foram encaminhadas para colposcopia, dentre as quais 227 (29,1%) foram submetidas à biópsia. HPV de alto risco oncogênico foi detectado em todas as mulheres com diagnóstico de

adenocarcinoma e carcinoma invasor, em 94,4% daquelas com NIC3 e em 86,7% das com NIC2 (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta a prevalência e a razão de prevalência para infecção por todos os tipos de HPV (alto e baixo risco oncogênico) e pelos tipos de alto risco oncogênico em relação às variáveis estudadas. Apenas a categoria fumante atual e as variáveis relacionadas ao comportamento sexual apresentaram associação positiva para infecção por todos os tipos de HPV e para tipos de alto risco oncogênico, com aumento linear para o número de parceiros sexuais na vida e tabagismo. Já ter tido parto apresentou efeito protetor para infecção pelo HPV, embora para tipos de alto risco oncogênico a associação não tenha sido estatisticamente significativa. As mulheres que não viviam com companheiro (RP=1,4; IC95% = 1,1-1,8) e aquelas com mais de um parceiro sexual (aumento de 1,4%; IC95% = 1,1-1,6 para

Tabela 1 - Prevalência de infecção pelo HPV de alto e baixo risco oncogênico conforme o resultado dos exames citopatológico, histopatológico e colposcópico, em mulheres dos municípios de Duque de Caxias e Nova Iguaçu (RJ), 2001-2002

Exames	n	HPV de alto risco oncogênico			HPV de baixo risco oncogênico		
		n	%	IC95%*	n	%	IC95%
Papanicolaou							
LAG+	47	40	85,1	71,1-93,3	0	-	-
LBG	38	29	76,3	59,3-88,0	1	2,6	0,1-15,4
AGUS	30	6	20,0	8,4-39,1	0	-	-
ASCUS	117	17	14,5	8,9-22,5	7	6,0	2,6-12,4
Negativo	1800	171	9,5	8,2-11,0	51	2,8	2,1-3,7
Insatisfatório	24	1	4,2	0,2-23,1	2	8,3	1,5-28,5
Citologia em meio líquido							
LAG+	105	57	54,3	44,3-63,9	1	1,0	0,1-6,0
LBG	34	16	47,1	30,2-64,6	4	11,8	3,8-28,4
AGUS	57	6	10,5	4,4-22,2	3	5,3	1,4-15,5
ASCUS	199	24	12,1	8,0-17,6	8	4,0	1,9-8,1
Negativo	1602	153	9,6	8,2-11,1	44	2,8	2,0-3,7
Insatisfatório	59	8	13,6	6,4-25,5	1	1,7	0,1-10,3
Histopatológico							
Adenocarcinoma	1	1	100,0	5,5-100,0	0	-	-
Carcinoma invasor	1	1	100,0	5,5-100,0	0	-	-
NIC 3	18	17	94,4	70,6-99,7	0	-	-
NIC 2	15	13	86,7	58,4-97,7	1	6,7	0,3-34,0
NIC 1	51	19	37,3	24,5-51,9	3	5,9	1,5-17,2
Negativo	141	38	26,9	20,0-35,2	6	4,3	1,7-9,4
Colposcopia							
Positiva	227	89	39,2	32,9-45,9	10	4,4	2,3-8,2
Negativa	428	114	26,6	22,6-31,1	10	2,3	1,2-4,4
Insatisfatória	124	23	18,6	12,3-26,7	30	24,2	24,2-32,9

IC95%: intervalo com 95% de confiança; LAG+: lesão de alto grau ou mais grave; LBG: lesão de baixo grau; AGUS: células glandulares atípicas de significado indeterminado; ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado; NIC 3: neoplasia intraepitelial grau 3; NIC 2: neoplasia intraepitelial grau 2; NIC 1: neoplasia intraepitelial grau 1.

cada parceiro sexual na vida), apresentaram risco aumentado para infecção pelo HPV de alto risco oncogênico após ajustamento por idade, escolaridade, número de partos, tabagismo e idade do início da atividade sexual.

Discussão

A prevalência de infecção pelo HPV por tipos de alto risco oncogênico foi de 12,8% (IC95% = 11,4-14,4) na população avaliada. Nos estudos brasileiros, no entanto, tem sido encontradas prevalências mais elevadas, como os realizados em Porto Alegre¹² (15,4%), São Paulo e Campinas¹³ (17,8%), áreas rurais do Ceará¹⁴ (28,6%) e Rio de Janeiro¹⁵ (39,9%), provavelmente por terem incluído mulheres com menos de 25 anos de idade¹²⁻¹⁵ que habitualmente apresentam prevalências mais altas de infecção pelo HPV ou que foram submetidas ao teste por demanda espontânea em centros de referência^{12,13,15}.

O declínio da prevalência do HPV com o avanço da idade e uma pequena elevação em torno dos 55 anos, como observado neste estudo, também foram constatados no estudo realizado em São Paulo e Campinas¹³ e em alguns

países da América Latina⁷. As causas do recrudescimento da infecção ainda são desconhecidas, mas as mudanças hormonais relacionadas à menopausa poderiam deixar a mulher mais vulnerável à infecção ou à reativação de infecção latente¹⁶. Em estudo de seguimento realizado na Rússia, Letônia e Bielorrússia¹⁷, foi observado que as mulheres com mais de 55 anos apresentaram com maior frequência transição do HPV episomal para o HPV 16 integrado ao DNA da célula hospedeira, alta carga viral do HPV 16 integrado, alta proporção de infecção incidente, alta taxa de infecção persistente e menor taxa de redução da infecção do que as demais. A partir desses resultados, os autores sugerem que as mulheres que falham em erradicar a infecção até a menopausa possuem seleção de clone viral integrado, apresentando, portanto, risco maior de progressão para câncer do colo do útero.

Já a prevalência de HPV por tipos de baixo risco oncogênico foi de 5,0%, com pequena variação entre os grupos etários e as localidades avaliadas. Em pesquisa realizada no Rio de Janeiro¹⁵, a partir da análise de exames realizados por uma rede privada de laboratórios para investigação diagnóstica ou rastreamento, a prevalência de

Tabela 2 - Razão de prevalência para HPV e HPV de alto risco oncogênico associados às variáveis selecionadas em mulheres das comunidades estudadas dos municípios de Duque de Caxias e Nova Iguaçu (RJ), 2001-2002

Características	HPV †				HPV de alto risco oncogênico				
	n	%*	n	%	RP bruta (IC95%)	n	%	RP bruta (IC95%)	RP ajustada† (IC95%)
Anos de estudo									
0-3	524	25,6	74	14,1	0,9 (0,7-1,2)	60	11,4	1,0 (0,7-1,4)	1,1 (0,7-1,6)
4-7	913	44,6	154	16,9	1,1 (0,8-1,4)	132	14,5	1,3 (0,9-1,7)	1,3 (0,9-1,7)
8 e mais	608	29,7	93	15,3	1,0	70	11,5	1,0	1,0
Ignorado	11								
χ^2 de tendência linear					<i>p = 0,3</i>			<i>p = 0,09</i>	
Viver com companheiro									
Sim	1.465	71,2	199	13,6	1,0	162	11,1	1,0	1,0
Não	591	28,7	126	21,3	1,6 (1,3-2,0)	102	17,3	1,6 (1,2-2,0)	1,4 (1,1-1,8)
Idade do início da atividade sexual									
<16 anos	441	21,7	82	18,6	1,2 (1,0-1,6)	76	17,2	1,5 (1,1-1,9)	1,1 (0,8-1,5)
16 anos e mais	1.590	78,3	239	15,0	1,00	186	11,7	1,0	1,0
Ignorado	25								
Número de parceiros sexuais na vida									
1	818	40,9	84	10,3	1,0	64	7,8	1,0	1,0
2-3	748	37,4	138	18,4	1,8 (1,4-2,4)	112	15,0	1,9 (1,4-2,6)	1,4 (1,1-1,6)
4 e mais	432	21,6	92	21,3	2,1 (1,5-2,8)	79	18,3	2,3 (1,7-3,2)	
Ignorado	58								
χ^2 de tendência linear					<i>p < 0,001</i>			<i>p < 0,001</i>	
Número de partos									
Nenhum	106	5,2	28	26,4	1,0	20	18,9	1,0	1,0
1-3	1.283	62,5	191	14,9	0,6 (0,4-0,8)	155	12,1	0,6 (0,4-1,2)	0,7 (0,5-1,1)
≥ 4	662	32,3	106	16,0	0,6 (0,4-0,9)	89	13,4	0,7 (0,4-1,2)	0,9 (0,5-1,5)
Ignorado	5								
χ^2 de tendência linear					<i>p = 0,3</i>			<i>p = 0,7</i>	
Tabagismo									
Não	1.052	51,2	154	14,6	1,0	117	11,1	1,0	1,0
Ex-fumante	461	22,4	67	14,5	1,0 (0,7-1,3)	57	12,4	1,1 (0,8-1,5)	1,1 (0,8-1,5)
Fumante atual	543	26,4	104	19,1	1,3 (1,0-1,7)	90	16,6	1,5 (1,1-2,0)	1,3 (0,9-1,7)
χ^2 de tendência linear					<i>p = 0,04</i>			<i>p = 0,005</i>	

Em itálico estão destacados os valores de significância estatística.

RP: Razão de Prevalência; IC95%: intervalo de confiança com 95% de confiança.

* Excluídos os valores ignorados; † infecção por HPV de tipos de alto e baixo risco oncogênico; ‡ razão de prevalência ajustada por idade (com intervalo de cinco anos) e pelas demais variáveis da tabela.

HPV foi de 19,4%. No entanto, entre as mulheres com exame citopatológico negativo, a prevalência foi de 5,2%. Esse estudo também apresentou prevalência maior para HPV por tipos de alto risco (39,9%) dentre os estudos brasileiros, o que pode ser devido ao fato de terem sido incluídas mulheres com maior risco de infecção.

No presente estudo foi realizada uma pesquisa de base populacional. Entretanto, apenas cerca de 60% das mulheres elegíveis participaram, o que pode comprometer a estimativa de prevalência de HPV para a totalidade de mulheres das comunidades estudadas. Somente duas comunidades apresentaram prevalência de HPV para tipos de alto risco oncogênico superior a 20%, embora a distribuição proporcional por grupo etário, situação conjugal e número de parceiros sexuais nessas áreas tenham sido similares às demais.

Outro limite deste estudo é que a coleta de dados ocorreu em 2002 e a publicação de sua análise ocorre quase oito anos depois, por motivos logísticos, alheios à vontade dos autores. Entretanto, é pouco provável que a exposição aos fatores associados à prevalência da infecção pelo HPV tenha se modificado substancialmente nesse período. Além de não ter ocorrido desde então nenhuma intervenção para melhorar o acesso aos serviços de saúde das mulheres que vivem na Baixada Fluminense. Adicionalmente, a maioria dos estudos de prevalência de HPV conduzidos no Brasil¹²⁻¹⁵ por meio da técnica de captura híbrida de segunda geração, e não restritos às mulheres com alterações citológicas ou histopatológicas, teve a coleta nesse período, o que favorece a comparação entre os municípios estudados, pelo menos quanto a esse aspecto.

Dentre as mulheres com citologia normal, a prevalência de HPV por tipos de alto risco oncogênico foi de 9,5% (8,2-11,0%), similar ao estudo realizado no Rio de Janeiro¹⁵ (10,8%), mas abaixo do observado em São Paulo e Campinas¹³ (14,3%) e do estimado para a América Sul (12,3%)⁸. A prevalência aumentou conforme a gravidade do diagnóstico, atingindo mais de 85,0% das mulheres com lesões de alto grau ou mais grave (NIC2+) que foram avaliadas pela citologia convencional e com diagnóstico histopatológico de NIC2+.

Em relação aos fatores analisados, ter tido mais de um parceiro sexual na vida e não viver com o companheiro foram os fatores que se mantiveram associados à infecção pelo HPV após ajustamento por idade, escolaridade, número de partos, tabagismo e idade do início da atividade sexual. Os efeitos do início precoce da atividade sexual e do hábito de fumar perderam a significância estatística após o ajustamento pelas demais variáveis.

Em estudo realizado por Kahn et al.¹⁸, no entanto, a idade do início do primeiro intercurso sexual foi associada à infecção pelo HPV, mesmo quando ajustada por outras variáveis relacionadas ao comportamento sexual. Já no estudo realizado por Syrjänen et al.¹⁹, o menor intervalo entre a idade do primeiro intercurso sexual e a menarca mostrou-se associado à infecção pelo HPV, mas perdeu a significância estatística após o ajustamento pelas demais variáveis estudadas. O início precoce da atividade sexual poderia propiciar a aquisição da infecção pelo HPV, tendo em vista que no período pós-menarca existem muitas células indiferenciadas na superfície da cérvix e o ciclo menstrual tende a ser irregular, com decréscimo de produção do muco cervical, que serve como barreira protetora de agentes infecciosos²⁰. Além disso, é provável que não haja resposta imune no momento do primeiro intercurso sexual, o que torna a resposta ao HPV menos eficiente²¹. Contudo, num estudo em que mulheres de 15 a 19 anos foram recrutadas até um ano após o primeiro intercurso sexual e antes do segundo parceiro sexual, o maior intervalo entre a idade do primeiro intercurso sexual e a idade da menarca foi preditor de infecção pelo HPV, com aumento de 12,9% para cada ano²². Nesse estudo, na análise multivariada ajustada por idade e experiência sexual do parceiro, as mulheres com início da atividade sexual após três anos da menarca apresentaram maior risco de infecção pelo HPV do que as demais. Em reanálise de 14 estudos, Vaccarella et al.²³ não encontraram associação entre alta paridade, idade precoce da primeira gestação e longo tempo de uso de contraceptivo oral em relação à prevalência de infecção pelo HPV.

Em relação ao tabagismo, os resultados deste estudo mostram valores limítrofes. No entanto, apenas 4,4% da população estudada era formada por fumantes, e seria necessário o desenvolvimento de estudos com tamanho maior de amostra para avaliar melhor esta questão. Na reanálise de dez estudos publicados entre 2001 e 2004, foi constatado que o risco de infecção pelo HPV foi similar entre ex-fumantes e não-fumantes²⁴. Em contrapartida, o risco aumentou com a intensidade do hábito de fumar mesmo após ajustamento por número de parceiros sexuais na vida. Não obstante, na análise estratificada, verificou-se que a tendência observada se restringia às mulheres que relataram apenas um parceiro sexual durante vida, sinalizando a possível existência de sub-registro e confundimento residual relacionado ao comportamento sexual.

O efeito da associação dessas variáveis em relação à infecção pelo HPV, quando encontrado, geralmente é fraco. Adicionalmente, estudos que utilizam a razão de chance (*Odds Ratio*) para estimar a razão de prevalência por meio do método de regressão logística podem superestimar o efeito dessas variáveis²⁵.

Em contrapartida, diversos estudos têm apontado a associação entre o tabagismo e o desenvolvimento de lesões NIC2 ou mais graves²⁶⁻²⁸. Portanto, é possível que o tabaco esteja associado à persistência e não à aquisição da infecção pelo HPV. Neste estudo, não foi possível analisar essa questão, já que foi avaliada apenas a prevalência da infecção pelo HPV, desconhecendo-se o momento em que a infecção teve início ou regrediu.

Conclui-se que a prevalência de infecção pelo HPV na população estudada foi mais baixa do que tem sido observado em outros estudos conduzidos no Brasil, provavelmente por ser oriunda de amostra populacional e não da demanda de serviços de saúde como os demais, e por não ter incluído mulheres com menos de 25 anos de idade. Apenas os fatores relacionados ao comportamento sexual (não viver com companheiro e ter mais de um parceiro sexual na vida) mostraram-se associados à infecção pelo HPV. Porém, a influência do tabagismo nesse processo ainda precisa ser mais bem compreendida. Estudos adicionais são necessários para esclarecer essas questões, bem como o possível recrudescimento da infecção pelo HPV após a menopausa e os tipos de vírus mais prevalentes na população brasileira.

Agradecimentos

Ao Instituto Nacional de Câncer, à Fundação do Câncer e à Digene Brasil Ltda. pelo apoio financeiro e logístico para realização da coleta de dados desta pesquisa.

Referências

- Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004;68(2):362-72.
- Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(6):506-11.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244-65.
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999;180(5):1415-23.
- Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet.* 1999;354(9172):20-5.
- Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 2002;286(24):3106-14.
- Human papillomaviruses [IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 90]. Lyon: IARC Scientific Publication; 2007.
- de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(7):453-9.
- Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer.* 1994;69(1):114-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Normas e recomendações: recomendações básicas para o controle do câncer do colo do útero no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2000;46(1):23-33.
- Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs [World Health Organization Classification of Tumours]. Lyon: IARC Press; 2003.
- Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prola JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saúde Pública.* 2002;36(1):95-100.
- Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LOZ, et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. *Rev Saúde Pública.* 2008;42(1):123-30.
- Holanda F Jr, Castelo A, Veras TM, de Almeida FM, Lins MZ, Soares GB. Primary screening for cervical cancer through self sampling. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95(2):179-84.
- Carestiato FN, Silva KC, Dimetz T, Oliveira LH, Cavalcanti SM. Prevalence of human papillomavirus infection in the genital tract determined by hybrid capture assay. *Braz J Infect Dis.* 2006;10(5):331-6.
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 1:S1-15.
- Syrjänen K, Kulmala SM, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, et al. Epidemiological, clinical and viral determinants of the increased prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infections in elderly women. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29(2):114-22.
- Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. Mediators of the association between age of first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection. *Pediatrics.* 2002;109(1):E5.
- Syrjänen K, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, Pajanidi J, et al. Age at menarche is not an independent risk factor for high-risk human papillomavirus infections and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J STD AIDS.* 2008;19(1):16-25.
- Apter D, Butzow TL, Laughlin GA, Yen SS. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(4):940-9.
- Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis.* 1996;23(4):333-41.
- Collins SI, Mazloomzadeh S, Winter H, Rollason TP, Blomfield P, Young LS, et al. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: a longitudinal study. *Int J Cancer.* 2005;114(3):498-500.
- Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijders PJ, Meijer CJ, Thomas JO, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2148-53.
- Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys. *Int J Epidemiol.* 2008;37(3):536-46.
- Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. *Rev Saúde Pública.* 2008;42(6):992-8.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;118(6):1481-95.
- Girianelli VR, Azevedo e Silva G, Thuler LC. Factors associated with the risk of progression to precursor lesions or cervical cancer in women with negative cytologic findings. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;107(3):228-31.
- Roteli-Martins CM, Panetta K, Alves VA, Siqueira SA, Syrjänen KJ, Derchain SF. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(6):678-82.