

Como citar este artigo:

Borges BE, Brito EB, Fuzii HT, Baltazar CS, Sá AB, Silva CI, et al. Infecção por papilomavírus humano e lesões precursoras do câncer cervicouterino em Ribeirinhas da Amazônia: avaliação da relação com marcadores de estresse oxidativo. *einstein* (São Paulo). 2018;16(3):eAO4190.
<https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4190>

Autor correspondente:

Bruna Emanuelle Sanches Borges
Avenida Generalíssimo Deodoro, 92 – Umarizal
CEP: 66055-240 – Belém, PA, Brasil
Tel.: (91) 3241-9864
E-mail: brunasanchesufpa@gmail.com

Data de submissão:

17/8/2017

Data de aceite:

6/2/2018

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2018

Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

ARTIGO ORIGINAL

Infecção por papilomavírus humano e lesões precursoras do câncer cervicouterino em Ribeirinhas da Amazônia: avaliação da relação com marcadores de estresse oxidativo

Human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions in women living by Amazon rivers: investigation of relations with markers of oxidative stress

Bruna Emanuelle Sanches Borges¹, Elza Baia de Brito¹, Hellen Thais Fuzii¹, Cláudia Simone Baltazar¹, Aline Barreto Sá¹, Camile Irene Mota da Silva¹, Gleyce de Fátima Silva Santos¹, Maria da Conceição Nascimento Pinheiro¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

DOI: 10.1590/S1679-45082018AO4190

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação de marcadores de estresse oxidativo com a infecção pelo papilomavírus humano e as lesões precursoras do câncer cervical. **Métodos:** Foram incluídas mulheres ribeirinhas da Amazônia (a saber: 126 do município de Itaituba, 68 de Limoeiro do Ajuru e 43 de Bragança), todas do Estado do Pará, de 14 a 60 anos. Foram realizados testes Papanicolau e de reação em cadeia de polimerase para a detecção de DNA do papilomavírus humano. Coleta de amostras de sangue foi realizada para a avaliação do malondialdeído e a determinação da glutatona total e oxidada. **Resultados:** As concentrações oxidativas do malondialdeído e os teores de glutatona total e oxidada não apresentaram diferença significativa ($p > 0,05$) nas mulheres com e sem lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, em todas as comunidades pesquisadas. Mulheres com papilomavírus humano em Itaituba apresentaram níveis de malondialdeído (8,02nmols/mL) quase cinco vezes maior quando relacionadas àquelas sem o HPV (1,70nmols/mL), com diferença estatística significativa ($p < 0,05$). As outras comunidades não mostraram diferença estatística significativa entre as concentrações de malondialdeído nas mulheres com e sem papilomavírus humano ($p > 0,05$). Os teores de glutatona total mostraram diferença significativa ($p < 0,05$) somente em Bragança naquelas com (8,20 μ g/mL) e sem a infecção pelo papilomavírus humano (1,47 μ g/mL). **Conclusão:** Houve associação significativa da resposta oxidativa do malondialdeído e da glutatona total com a infecção pelo papilomavírus humano, porém não houve diferença quando associada à lesão escamosa, sugerindo que o estresse oxidativo isoladamente não explica a relação com a carcinogênese do colo uterino, que deve ser influenciada ainda por outros fatores.

Descritores: *Papillomaviridae*; Estresse oxidativo; Oxidantes; Mulheres; Neoplasias do colo do útero; Brasil

ABSTRACT

Objective: To investigate the relation between oxidative stress markers, human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions. **Methods:** The study comprised women aged 14 to 60 years living in communities located by Amazon rivers in the state of Pará (Itaituba, Limoeiro

do Ajuru and Bragança, 126, 68 and 43 women respectively). Papanicolaou smears and polymerase chain reaction tests for human papillomavirus DNA detection were performed. Blood samples were collected to test malondialdehyde, total and oxidized glutathione levels. **Results:** Malondialdehyde, total and oxidized glutathione concentrations did not differ significantly ($p > 0.05$) between women with and without low-grade squamous intraepithelial lesions across communities. Malondialdehyde levels (8.02nmols/mL) were almost five times higher in human papillomavirus-positive compared to human papillomavirus-negative women (1.70nmols/mL) living in Itaituba (statistically significant difference; $p < 0.05$). Malondialdehyde levels did not differ significantly ($p > 0.05$) between human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative women living in remaining communities. Significant ($p < 0.05$) differences in total glutathione levels between human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative women (8.20 μ g/mL and 1.47 μ g/mL, respectively) were limited to those living in Bragança. **Conclusion:** Malondialdehyde and total glutathione levels were significantly associated with human papillomavirus infection. However, lack of similar associations with squamous lesions suggest oxidative stress alone does not explain correlations with cervical carcinogenesis. Other factors may therefore be involved.

Keywords: *Papillomaviridae*; Oxidative stress; Oxidants; Women; Uterine cervical neoplasms; Brazil

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é responsável por altas taxas de morbimortalidade em países em desenvolvimento, apesar da perspectiva de cura com sua detecção precoce.⁽¹⁾ Alguns fatores, associados à infecção pelo papilomavírus humano (HPV), são necessários para o desenvolvimento da carcinogênese cervical, como tipo de HPV, sistema imunológico e genética.⁽²⁾ Há evidências de que o estresse oxidativo é um evento importante neste processo, pois, por meio dele, espécies reativas geram danos irreversíveis a biomoléculas importantes, como os lipídeos de membrana, as proteínas e o DNA, o que colabora para danos e morte das células. Esta disfunção pode influenciar no desenvolvimento das lesões precursoras do câncer cervical, além da persistência do HPV.⁽³⁾

Acredita-se que ocorram dois tipos de mecanismos de cooperação entre o estresse oxidativo e o HPV: (1) a atividade genotóxica do estresse oxidativo e a instabilidade genômica induzidas pelo HPV influenciam de forma diferente na geração de danos moleculares necessários para o aparecimento de células neoplásicas; e (2) o estresse oxidativo interage com uma ou mais fases de iniciação e/ou progressão neoplásica induzidas pela infecção por HPV.⁽²⁾

Dentre os marcadores do estresse oxidativo, o malondialdeído (MDA), resultado da peroxidação das membranas celulares, tem sido considerado marcador

relevante de gravidade do câncer, tendo sido identificados maiores níveis de MDA nos pacientes em estágios mais avançados do câncer, quando comparados aos estágios iniciais.⁽⁴⁾ O MDA também tem sido apontado como um candidato potencial para ser escolhido como biomarcador geral de lesão oxidativa em plasma.⁽⁵⁾

Outros marcadores, como a glutatona e as enzimas, que fazem parte de seu ciclo catalítico, têm sido associados a alterações da defesa antioxidante e ao aumento do estresse oxidativo. As consequências dessas alterações têm sido relacionadas com o favorecimento da carcinogênese. Assim, a quantificação dos níveis de glutatona pode apontar possível correlação entre a diminuição das enzimas antioxidantes, como a glutatona peroxidase (GSH-Px), e o aumento nos níveis de bases de DNA lesadas devido ao dano oxidativo.⁽⁶⁾

Mulheres com neoplasia intraepitelial cervical e câncer cervical invasivo apresentam atividade de GSH-Px e níveis plasmáticos de vitaminas antioxidantes mais baixos e concentrações de MDA mais elevadas, quando comparadas com mulheres de um Grupo Controle.⁽⁷⁾ Também foram encontrados níveis de MDA maiores em pacientes com câncer cervical, em comparação com um do Grupo Controle.⁽⁸⁾ Além disso, enzimas antioxidantes, superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e GSH-Px mostraram-se diminuídos.

Nesta perspectiva, estudos que relacionem lesões precursoras do câncer de colo uterino e HPV com o estresse oxidativo em populações específicas podem trazer relevantes contribuições no combate ao câncer de colo de útero. Os povos ribeirinhos, por exemplo, dependem da pesca artesanal, tanto para o consumo familiar como para a comercialização, a fim de obtenção de renda, além de apresentarem grande dispersão e distribuição geográfica. Além disso, têm dificuldades socioeconômicas relacionadas à educação, moradia, alimentação e saúde. Admite-se que essa realidade possa influenciar nos altos índices de câncer de colo uterino registrados na região norte do Brasil, considerando que as comunidades ribeirinhas da Amazônia representam parcela importante da região, e que as características regionais têm sido pouco estudadas.

OBJETIVO

Avaliar as respostas oxidativas e antioxidantes associadas à infecção pelo HPV e às lesões precursoras do câncer de colo uterino, considerando a necessidade de conhecer o papel do estresse oxidativo na carcinogênese cervical em mulheres com características socio-culturais peculiares.

I MÉTODOS

Estudo observacional, transversal, desenvolvido nos anos de 2013 e 2014. Foram incluídas mulheres ribeirinhas da Amazônia que já tinham iniciado a vida sexual, inscritas no Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero (PNCCCU), com residência permanente na comunidade, na faixa etária de 14 a 60 anos, e que compareceram à unidade de saúde para a realização do teste Papanicolau. Foram excluídas mulheres impossibilitadas de fornecer as informações necessárias para a pesquisa.

Após a autorização para a participação no estudo por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a amostra não probabilística foi composta por 237 mulheres, das quais 126 eram oriundas de duas comunidades do município de Itaituba, 68 pertencentes a duas comunidades do município de Limoeiro do Ajuru e 43 residentes em uma comunidade da cidade de Bragança – todas cidades no Estado do Pará.

O material cérvico-vaginal foi coletado por médico membro da equipe de pesquisa, utilizando escova endocervical e espátula de Ayre para realização do teste Papanicolau e para pesquisa DNA do HPV pela reação em cadeia da polimerase (PCR). O teste Papanicolau foi realizado por citopatologista, pesquisador da mesma equipe, na própria comunidade, e os resultados foram entregues no local. A pesquisa de DNA do HPV foi realizada por profissionais qualificados nesta área e seguiu a metodologia já descrita.⁽⁹⁾

Amostras de sangue foram obtidas para as provas de estresse oxidativo. Para a quantificação dos níveis de MDA, foram mensuradas as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS - *thiobarbituric acid reactive substances*) das membranas celulares das amostras, realizadas também por método já descrito.⁽¹⁰⁾ Para a determinação da glutatona total (GSH total) e da glutatona oxidada (GSSG) foram coletados 3mL de sangue total por punção venosa. Em seguida, as amostras foram desproteinizadas por ação do ácido tricloroacético (TCA) 10% e éter. Após total evaporação do éter, as amostras foram submetidas à análise, de acordo com o método já estabelecido.⁽¹¹⁾

Os resultados foram apresentados em tabelas. As variáveis quantitativas foram analisadas por meio de estatística descritiva, usando mediana e primeiro e terceiro quartis. Para comparar os teores de estresse oxidativo entre as mulheres com e sem lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG) e com e sem infecção por HPV, foi usado o teste não paramétrico Mann-Whitney.

As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. As variáveis foram registradas no *software Excel*, versão 2010, para a construção do banco de dados, e, posteriormente, foram analisadas usando o programa BioEstat 5.0.

Este estudo seguiu os preceitos éticos estabelecidos pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) por meio do parecer 334.524, em julho de 2013, CAAE: 18447613.8.0000.5172.

II RESULTADOS

Os níveis de MDA não mostraram diferença significativa entre mulheres com e sem LIEBG em todas as comunidades estudadas ($p > 0,05$) (Tabela 1). Destacou-se o nível de MDA em Itaituba naquelas com lesão (4,52nmols/mL), o qual foi muito superior quando comparado a Limoeiro do Ajuru (0,23nmols/mL) e mais de três vezes o valor encontrado em Bragança (1,42nmols/mL).

Não houve diferença estatística quanto aos teores de GSH total e GSSG em ribeirinhas com e sem LIEBG em todas as comunidades estudadas ($p > 0,05$) (Tabela 2). Por outro lado, foi evidenciado que os valores da GSH total e GSSG foram superiores nas mulheres com LIEBG quando comparadas àquelas sem lesão em Limoeiro do Ajuru e Bragança, e não em Itaituba.

Houve diferença significativa somente em Itaituba ($p < 0,05$), onde se constatou que mulheres com HPV tinham níveis de MDA (8,02nmols/mL) quase cinco vezes maior quando relacionadas àquelas sem o HPV (1,70nmols/mL) (Tabela 3). As outras comunidades não

Tabela 1. Níveis de malondialdeído, em mulheres com e sem lesão precursora do câncer de colo uterino

Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau	Itaituba Mediana; Q1-Q3	Valor de p*	Limoeiro do Ajuru Mediana; Q1-Q3	Valor de p*	Bragança Mediana; Q1-Q3	Valor de p*
Com lesão	(n=11) 4,52; 1,74-7,98	0,120	(n=3) 0,23; 0,21-0,26	-	(n=4) 1,42; 1,20-1,82	0,116
Sem lesão	(n=115) 1,71; 0,86-5,87		(n=65) 0,54; 0,28-1,40		(n=39) 2,50; 1,46-3,60	

* $p < 0,05$ difere estatisticamente (teste de Mann-Whitney).

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil.

Tabela 2. Níveis de glutatona total e reduzida, em $\mu\text{g/mL}$, em mulheres com e sem lesão precursora do câncer de colo uterino

Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau	Itaituba Mediana; Q1-Q3	Valor de p*	Limoeiro do Ajuru Mediana; Q1-Q3	Valor de p*	Bragança Mediana; Q1-Q3	Valor de p*
GSH total						
Com lesão	(n=11) 2,03; 1,35-2,08	0,869	(n=3) 5,42; 4,12-5,91	-	(n=4) 2,97; 2,51-3,72	0,403
Sem lesão	(n=115) 1,81; 1,43-2,30		(n=65) 3,80; 2,95-6,80		(n=39) 1,60; 1,08-4,42	
GSSG						
Com lesão	1,39; 1,36-2,49	0,729	2,71; 1,00-4,38	-	1,55; 1,30-1,90	0,464
Sem lesão	1,53; 1,23-2,21		2,20; 1,72-2,92		1,30; 0,91-1,76	

* p<0,05 difere estatisticamente (teste de Mann-Whitney).

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; GSH total: glutatona total; GSSG: glutatona oxidada.

Tabela 3. Níveis de malondialdeído, em mulheres com e sem papilomavírus humano

HPV	Itaituba Mediana; Q1-Q3	Valor de p*	Limoeiro do Ajuru Mediana; Q1-Q3	Valor de p*	Bragança Mediana; Q1-Q3	Valor de p*
HPV positivo	(n=17) 8,02; 1,54-8,05	0,003	(n=8) 0,54; 0,13-0,88	0,313	(n=5) 3,90; 2,50-4,70	0,161
HPV negativo	(n=109) 1,70; 0,85-4,41		(n=60) 0,51; 0,27-1,40		(n=38) 2,42; 1,40-3,60	

* p<0,05 difere estatisticamente Mann-Whitney.

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; HPV: papilomavírus humano.

mostraram diferença estatística significativa entre as concentrações de MDA nas mulheres com e sem HPV ($p>0,05$).

Verificou-se diferença significativa ($p<0,05$) somente em Bragança quanto aos níveis de GSH total nas mulheres com ($8,20\mu\text{g/mL}$) e sem infecção pelo HPV

($1,47\mu\text{g/mL}$) (Tabela 4). No entanto, foram observados níveis superiores de GSH total e GSSG nas mulheres com o vírus em relação àquelas sem HPV somente em Limoeiro do Ajuru e Bragança, mas não em Itaituba.

Não foi encontrada lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG) nas mulheres estudadas.

Tabela 4. Níveis de glutatona total e reduzida, em $\mu\text{g/mL}$, em mulheres com e sem papilomavírus humano

GSH total	Itaituba Mediana; Q1-Q3	Valor de p*	Limoeiro do Ajuru Mediana; Q1-Q3	Valor de p*	Bragança Mediana; Q1-Q3	Valor de p*
HPV						
Positivo	(n=17) 1,95; 1,43-2,32	0,650	(n=8) 3,80; 3,37-5,52	0,789	(n=5) 8,20; 3,20-8,60	0,021
Negativo	(n=109) 1,80; 1,43-2,25		(n=60) 3,77; 2,83-6,50		(n=38) 1,47; 1,04-4,07	
GSSG						
HPV positivo	1,43; 1,36-1,87	0,599	4,10; 2,80-6,35	0,076	1,40; 1,21-1,60	0,690
HPV negativo	1,55; 1,29-2,29		1,86; 0,99-3,46		1,30; 0,85-1,78	

* p<0,05 difere estatisticamente Mann-Whitney.

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; HPV: papilomavírus humano; GSH total: glutatona total; GSSG: glutatona oxidada.

DISCUSSÃO

Embora inúmeros pesquisadores tenham discutido a relação entre o estresse oxidativo e o câncer, como o de colo uterino,^(2,3,7,8) o estudo desta associação em populações ribeirinhas da Amazônia não tem sido relatado.

As concentrações de MDA em mulheres com LIEBG, bem como naquelas com a infecção por HPV, nas comunidades investigadas, foram superiores em Itaituba em relação às mulheres de outras comunidades, o que pode estar associado à exposição delas a substâncias

nocivas, como o mercúrio, fato relacionado à histórica atividade garimpeira local. Estudos têm mostrado que esta população vem sendo submetida à exposição ao mercúrio por meio do consumo de pescados contaminados por metilmercúrio. Esta substância é tóxica ao organismo humano, sendo capaz de acarretar alterações neurológicas,⁽¹²⁾ genotoxicidade⁽¹³⁾ e aumento do estresse oxidativo.⁽¹⁴⁾

Por outro lado, o método de determinação da concentração de MDA, por meio das TBARS, é um teste inespecífico, o qual pode sofrer interferências de inúmeras substâncias, como açúcares, aminoácidos e bilirrubina. No entanto, é um método de baixo custo e fácil execução, sendo, por este motivo, amplamente utilizado. Ainda, tem sido considerado um marcador importante para a avaliação da lipoperoxidação de membranas celulares diante do estresse oxidativo.^(4,15)

Menores concentrações de MDA em ribeirinhas com LIEBG, em relação àquelas sem lesão, foram observadas na localidade de Limoeiro do Ajuru e Bragança, resultados que são contrários aos achados na literatura, que registra que a neoplasia maligna é capaz de liberar radicais livres na circulação.^(8,16) Em Itaituba, foram encontrados maiores níveis nas mulheres com lesão. No entanto, não houve diferença estatística entre as mulheres com e sem lesão nessas comunidades.

Nesse seguimento, Valentini et al.,⁽¹⁷⁾ destacam que as concentrações sanguíneas de metais essenciais, carotenoides e vitamina E, e de alguns outros nutrientes divergem durante os períodos do ano, em virtude da frequência alimentar e da disponibilidade dos alimentos, o que podem influenciar nos marcadores de estresse oxidativo. Outrossim, a localização da comunidade, o sexo, o tabagismo e os hábitos de consumo também parecem influenciar nos níveis de micronutrientes no organismo humano.

Nota-se que “os valores de referência para os níveis de MDA total relatados na literatura apresentam grande variabilidade, estando relacionados com as condições experimentais utilizadas nos diferentes ensaios”.⁽¹⁸⁾

Ainda, a unidade de medida de marcadores do estresse oxidativo usada por outros autores divergiu da usada neste estudo, o que dificultou mais comparações das concentrações dos marcadores oxidativos e antioxidantes.

Gonçalves et al.,⁽¹⁹⁾ ao avaliarem o estresse oxidativo na evolução do câncer de colo uterino, encontraram concentrações duas a três vezes maior dos níveis de TBARS nos eritrócitos tanto de pacientes com LIEBG e LIEAG como naqueles com câncer cervical, tal qual os níveis de MDA encontrados em Itaituba nas mulheres com LIEBG em relação àquelas sem lesão, os quais foram quase três vezes maior. Grace Nirmala et al.,⁽²⁰⁾

encontraram níveis médios de MDA mais elevados nos pacientes com câncer cervical, em relação ao grupo sem câncer.

Estudos envolvendo pacientes com diferentes tipos de câncer, incluindo o colorretal e de orofaringe, observaram níveis elevados de MDA, quando comparados com aqueles sem câncer.^(4,21)

A respeito dos níveis de MDA nas mulheres com e sem infecção por HPV, foram identificadas concentrações mais elevadas naquelas com o vírus em todas as comunidades estudadas, tendo diferença significativa entre aquelas com e sem o HPV somente em Itaituba, o que pode ter ocorrido em virtude de a amostra ter sido maior nessa região. A concentração superior de MDA pode ter ocorrido em virtude de o HPV ser capaz de suscitar o desbalanço das espécies reativas de oxigênio (EROs), induzindo o estresse oxidativo. Além disso, evidências epidemiológicas, clínicas e dados bioquímicos iniciais apontam que a infecção viral e o estabelecimento da persistência da infecção são potencializados pelas espécies reativas.⁽²⁾

Cokluk et al.,⁽²²⁾ encontraram níveis significativamente maiores de MDA no soro sanguíneo de mulheres com verrugas genitais causadas por HPV, similar aos resultados encontrados neste estudo – apesar de este não ter relacionado com verrugas genitais, apenas com a presença de HPV genital. Williams et al.,⁽²³⁾ constataram em sua pesquisa que a expressão do oncogene viral E6 aumentou os níveis de EROs tanto nas células HPV positivas como nas negativas. Este aumento, por sua vez, levou a maiores danos no DNA da célula hospedeira. Acredita-se que tal aumento das EROs possa ser devido a uma diminuição das defesas antioxidantes, já que a expressão de E6 levou à diminuição das concentrações de SOD e GSH-Px. O estudo deles, porém, não contemplou nenhum dos marcadores de estresse oxidativo usados neste trabalho.

As mulheres de Itaituba com LIEBG apresentaram maiores níveis de GSH total em relação àquelas sem lesão, e menores níveis da forma oxidada da glutatona, a GSSG, o que pode estar relacionado à ação das defesas antioxidantes, como a glutatona reduzida (GSH), a fim de combater a neoplasia. A GSH é parte da GSH total, assim como a GSSG, considerada o maior antioxidante celular do organismo, e pode ser regulada pela dieta.^(24,25) Dentre os hábitos alimentares das populações dessas regiões está o peixe, no qual podem ser encontrado minerais com potencial antioxidante, como o selênio.⁽¹⁷⁾ Este nutriente é capaz de mitigar efeitos de metais tóxicos, como o mercúrio, por meio de mecanismos oxidantes e antioxidantes, contribuindo para as defesas celulares, diante dos radicais livres.⁽²⁶⁾

Estudo de Valentini et al.,⁽¹⁷⁾ identificou que ribeirinhos da região do Tapajós, onde ficam localizadas as comunidades de Itaituba, têm mostrado níveis relevantes de selênio. Cerca de 67,1% e 31,7% dos participantes do estudo tinham níveis normais e acima de normais de selênio, respectivamente.

Nessa lógica, Maldonado et al.,⁽¹⁶⁾ encontraram concentrações de antioxidantes CAT e GSH mais elevadas nas mulheres com LIEAG que não tinham iniciado tratamento em relação àquelas que já tinham começado.

Quanto aos níveis de GSH total e GSSG em Limoeiro do Ajuru e Bragança, as concentrações superiores nas ribeirinhas com LIEBG, quando relacionadas àquelas sem lesão escamosa, parecem expressar uma resposta oxidativa, pela elevada concentração de GSSG. Sabe-se que a GSSG, gerada pela oxidação da GSH com o apoio da enzima GSH-Px, é uma manifestação tóxica do estresse oxidativo, sendo sua concentração um indicador importante de funcionalidade celular, e estando sua alteração associada a diversas patologias.⁽²⁷⁾

Os níveis superiores de GSH total e GSSG nas mulheres de Limoeiro do Ajuru e Bragança estão de acordo com a literatura, a qual descreve aumento das substâncias oxidantes na circulação dos pacientes com neoplasia maligna,^(4,8,16,21) apesar das mulheres deste estudo apresentarem lesões precursoras ou pré-malignas.

Foram identificados nas mulheres com HPV em Itaituba maiores níveis de GSH total em relação às ribeirinhas sem o vírus, bem como menores teores de GSSG nestas mulheres. Semelhante aos resultados encontrados sobre esses marcadores nas mulheres com LIEBG nessa mesma região, tal resultado pode demonstrar a atuação de antioxidantes no organismo para combater o vírus. Também foram notados maiores concentrações de GSH total em mulheres com a infecção quando comparadas àquelas sem o HPV em Limoeiro do Ajuru e Bragança, com diferença estatística nas de Bragança. A GSH total pode estar expressando uma resposta oxidativa, em virtude dos maiores teores de GSSG. Este resultado pode ser justificado pela indução do estresse oxidativo, a partir do HPV.⁽²⁾ Além disso, a geração do estresse oxidativo durante a resposta inflamatória em uma infecção viral é uma ocorrência comum, pois há liberação de EROs, a partir de neutrófilos e macrófagos.⁽²³⁾

Boisio et al.,⁽²⁸⁾ constataram que as pacientes com a infecção por HPV apresentam menores teores de GSH e maiores de GSSG, o que está de acordo com os nossos achados. Kwaśniewska et al.,⁽²⁹⁾ verificaram resultados parecidos, tendo sido identificados menores níveis de GSH e maiores concentrações de GSSG no plasma de

mulheres com infecção pelo HPV, displasias do colo do útero e câncer de colo uterino.

O tamanho amostral foi a principal limitação deste estudo, fato relacionado à dificuldade de alcance às comunidades ribeirinhas estudadas, já que o principal meio de acesso a essas comunidades é o transporte fluvial. Durante os primeiros meses do ano, essas regiões apresentam fortes chuvas e temporais frequentes, dificultando ainda mais a circulação dos pesquisadores até as comunidades, bem como a dos ribeirinhos até os postos de saúde.

Os achados deste estudo fornecem base para futuras pesquisas que busquem esclarecer condições que influenciem nos marcadores de estresse oxidativo, e a atuação de oxidantes e antioxidantes, bem como de outros elementos, na carcinogênese cervical e na infecção pelo HPV em populações vulneráveis, como os ribeirinhos.

CONCLUSÃO

Os resultados mostraram associação significativa da resposta oxidativa do malondialdeído e da glutatona total com a infecção pelo papilomavírus humano, porém não houve diferença quando associada à lesão escamosa, sugerindo que o estresse oxidativo isoladamente não explica a relação com a carcinogênese do colo uterino, que deve ser influenciada ainda por outros fatores.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Borges BE: <https://orcid.org/0000-0001-7158-4697>
 Brito EB: <https://orcid.org/0000-0001-7178-7750>
 Fuzii HT: <https://orcid.org/0000-0002-0616-3543>
 Baltazar CS: <https://orcid.org/0000-0002-1127-5961>
 Sá AB: <https://orcid.org/0000-0001-8035-552X>
 Silva CI: <https://orcid.org/0000-0002-2186-5703>
 Santos GF: <https://orcid.org/0000-0001-5818-3784>
 Pinheiro MC: <https://orcid.org/0000-0002-2904-9583>

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2014 incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2014. 124 p [citado 2018 Jan 31]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/outras-destaques/estimativa-de-incidencia-de-cancer-2014/estimativa_cancer_24042014.pdf
2. De Marco F. Oxidative stress and HPV carcinogenesis. *Viruses*. 2013;5(2):708-31.
3. Ribas Filho D, Suen VM, organizadores. Tratado de nutriologia. São Paulo: Manole; 2013.
4. Mendonça PS, Carioca AA, Maia FM. [Interactions between oxidative stress, tumor staging and therapy used in patients with colorectal cancer]. *Rev Bras Cancerol*. 2014;60(2):129-34. Portuguese.

5. Vasconcelos SM, Goulart MO, Moura JB, Benfato MS, Kubota LT. [Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and markers of oxidative damage in human blood: main analytical methods for their determination]. *Quim Nova*. 2007;30(5):1323-38. Portuguese.
6. Rover Júnior L, Höehr NF, Vellasco AP, Kubota LT. [Antioxidant system involving the glutathione metabolic cycle associated to electroanalytical methods in the oxidative stress evaluation]. *Quim Nova*. 2001;24(1):112-9. Portuguese.
7. Kim YT, Kim JW, Choi JS, Kim SH, Choi EK, Cho NH. Relation between deranged antioxidant system and cervical neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(5):889-95.
8. Beevi SS, Rasheed MH, Geetha A. Evidence of oxidative and nitrosative stress in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2007;375(1-2):119-23.
9. Pinto DS, Fuzii HT, Quaresma JA. [Prevalence of genital HPV infection in urban and rural women in the Eastern Brazilian Amazon]. *Cad Saude Publica*. 2011;27(4):769-78. Portuguese.
10. Wallin B, Rosengren B, Shertzer HG, Camejo G. Lipoprotein oxidation and measurement of thiobarbituric acid reacting substances formation in a single microtiter plate: its use for evaluation of antioxidants. *Anal Biochem*. 1993;208(1):10-5.
11. Anderson ME. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. *Methods Enzymol*. 1985;113:548-55.
12. Khoury ED, Souza GS, Silveira LC, Costa AC, Araújo AA, Pinheiro MC. [Neurological manifestations in riverine populations from areas exposed to mercury in the Brazilian Amazon]. *Cad Saude Publica*. 2013;29(11):2307-18. Portuguese.
13. Rosales-Rimache J, Malca NE, Alarcón JJ, Ruiz MC, González MA. [Genotoxic damage among artesanal and small-scale mining workers exposed to mercury]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(4):595-600. Spanish.
14. Grotto D, Valentini J, Fillion M, Passos CJ, Garcia SC, Mergler D, et al. Mercury exposure and oxidative stress in communities of the Brazilian Amazon. *Sci Total Environ*. 2010;408(4):806-11.
15. França BK, Alves MR, Souto FM, Tiziane L, Boaventura RF, Guimarães A, et al. [Lipid peroxidation and obesity: Methods to measure the oxidative stress of the obese patient's plasma]. *J Port Gastrenterol*. 2013;20(5):99-206. Portuguese.
16. Maldonado PA, Negrini LA, Kaizer RR, Zanin RF, Araújo Mdo C, Battisti V, et al. Oxidative status in patients submitted to conization and radiation treatments for uterine cervix neoplasia. *Clin Chim Acta*. 2006;366(1-2):174-8.
17. Valentini J, Passos CJ, Garcia SC, Davidson R, Lucotte M, Mertens F, et al. Blood antioxidant nutrients in riparian villagers of the Brazilian Amazon: its associations with wet/dry seasons and modulation by sociodemographic determinants. *Cad Saude Colet*. 2016;24(1):21-31.
18. Antunes MV, Lazzaretti C, Gamaro GD, Linden R. Estudo pré-analítico e de validação para determinação de malondialdeído em plasma humano por cromatografia líquida de alta eficiência, após derivatização com 2,4-dinitrofenilhidrazina. *Rev Bras Cienc Farm*. 2008;44(2):279-87.
19. Gonçalves TL, Erthal F, Corte CL, Müller LG, Piovezan CM, Nogueira CW, et al. Involvement of oxidative stress in the pre-malignant and malignant states of cervical cancer in women. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1071-5.
20. Grace Nirmala JG, Narendhirakannan RT. Detection and genotyping of high-risk HPV and evaluation of anti-oxidant status in cervical carcinoma patients in Tamil Nadu State, India--a case control study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(10):2689-95.
21. Marakala V, Malathi M, Shivashankara AR. Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in oral cavity and oropharyngeal cancer patients. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012;13(11):5763-5.
22. Cokluk E, Sekeroglu MR, Aslan M, Balahoroglu R, Bilgili SG, Huyut Z. Determining oxidant and antioxidant status in patients with genital warts. *Redox Rep*. 2015;20(5):210-4.
23. Williams VM, Filippova M, Filippov V, Payne KJ, Duerksen-Hughes P. Human papillomavirus type 16 E6* induces oxidative stress and DNA damage. *J Virol*. 2014;88(12):6751-61.
24. De-Oliveira IMV, Fujimori E, Pereira VG, De-Castro VD. DL-methionine supplementation of rice-and-bean diets affects gamma-glutamyltranspeptidase activity and glutathione content in livers of growing rats. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(4):483-8.
25. Mills BJ, Lindeman RD, Lang CA. Effect of zinc deficiency on blood glutathione levels. *J Nutr*. 1981;111(6):1098-102.
26. Berry MJ, Ralston NV. Mercury toxicity and the mitigating role of selenium. *Eco Health*. 2008;5(4):456-9.
27. Vulcano LA, Soraci AL, Tapia MO. [Glutathione homeostasis]. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2013;47(3):529-39. Spanish.
28. Boisio ML, Merlo F, Martines H, Esposito M. Blood levels of reduced and oxidized glutathione in malignant and non-malignant human colorectal lesions. *Eur J Cancer*. 1990;26(2):89-91.
29. Kwaśniewska A, Tukendorf A, Semczuk M. [Frequency of HPV infection and level of glutathione in serum of women with cervix dysplasia]. *Med Dosw Mikrobiol*. 1995;47(3-4):213-8. Polish.