

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

**THALISSON PAULO SOUSA MADEIRA**

**ESTUDO DO TABAGISMO E OUTROS FATORES DE RISCO  
DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

SÃO LUÍS  
2017

THALISSON PAULO SOUSA MADEIRA

## **ESTUDO DO TABAGISMO E OUTROS FATORES DE RISCO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Maranhão como requisito para obtenção do grau de Médico.

**Orientadora:** Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

SÃO LUÍS

2017

Madeira, Thalisson Paulo Sousa.

ESTUDO DO TABAGISMO E OUTROS FATORES DE RISCO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO / Thalisson Paulo Sousa Madeira. - 2017.

47 f.

Orientador (a): Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.

Monografia (Graduação) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

1. Caso-controle. 2. Fatores de risco. 3. HPV. 4. Papilomavírus Humano. 5. Tabagismo. I. Nascimento, Maria do Desterro Soares Brandão. II. Título.

THALISSON PAULO SOUSA MADEIRA

## **ESTUDO DO TABAGISMO E OUTROS FATORES DE RISCO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Graduação em Medicina da  
Universidade Federal do Maranhão, requisito  
para obtenção do grau de Médico.

Aprovado em:     /     /

BANCA EXAMINADORA

---

**Prof<sup>ª</sup>. Dra. Maria Desterro Soares Brandão Nascimento** (Orientadora)  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof<sup>ª</sup>. Dra. Geusa Felipa de Barros Bezerra** (Avaliadora)  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dr. José Eduardo Batista** (Avaliador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dra. Valéria Maria Sousa Leitão** (Avaliadora)  
Universidade Federal do Maranhão

Dedico a todas as pessoas que me apoiaram ao longo da minha vida.

Que me transmitiram valores importantes e me incentivaram a buscar a conquista dos sonhos.

A todos os que me inspiraram e me apoiam nos momentos bons e ruins.

Aos doentes e profissionais que me transmitiram conhecimentos, mas, também, que me ajudaram a compreender melhor o mundo e significado da Medicina.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo dom da vida, por me capacitar, dar forças para enfrentar as dificuldades e coragem para seguir em frente.

A Universidade Federal do Maranhão, pela oportunidade fazer o curso de Medicina.

À minha orientadora, Professora Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento, pela sua ajuda, disponibilidade e paciência na realização deste trabalho.

Aos meus pais, Paulo e Gorete, que me amam incondicionalmente, por me apoiarem, aceitarem minhas escolhas e proporcionarem meios de tornar meus objetivos em realidade. As minhas irmãs, Thaiane, Thiciane e em especial a Thais pelo cuidado e paciência que várias vezes demonstraram para mim.

A todos os meus familiares, aos meus tios João e Miriam como referências profissionais e minha tia Milagres pela assistência em vários momentos desta jornada.

Aos amigos, pela alegria de poder compartilhar cada momento juntos.

Os meus sinceros agradecimentos às pessoas que, de diversas formas, contribuíram para a realização deste trabalho e para concretização desse sonho. Muito obrigado!

*"Onde houver amor pela arte da medicina,  
também haverá amor pela humanidade."*

**(Hipócrates)**

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O câncer de colo do útero é o 4º mais frequente nas mulheres, a descoberta da relação do Papilomavírus Humano (HPV) como agente responsável por até 99% dos casos foi uma das maiores descobertas na etiologia de câncer dos últimos 30 anos, porém ainda há poucos estudos, principalmente no Brasil, avaliando os mecanismos e os fatores de risco relacionados à infecção por HPV. **OBJETIVOS:** O estudo tem como objetivo analisar a população feminina atendida no Núcleo de Imunologia Básica Aplicada da Universidade Federal do Maranhão no Campus Bacanga, São Luís – MA, avaliando dados sociodemográficos e coitarca precoce, múltiplos parceiros sexuais, alcoolismo e tabagismo como fatores associados à infecção pelo HPV. **METODOLOGIA:** Foram avaliadas 697 mulheres atendidas de 2009 a 2012 em estudo transversal, fazendo-se levantamento das características socioeconômicas da população e do exame de Colpocitologia Oncótica realizado. Foram avaliadas em caso-controle 210 mulheres que apresentaram acompanhamento durante o período estudado. Foi calculada prevalência, Razão de chance (OR), intervalo de confiança (IC), Qui-quadrado ( $X^2$ ), Fisher e valor de P das variáveis coitarca precoce, vários parceiros, etilismo e tabagismo. **RESULTADOS:** A análise transversal mostrou uma prevalência de HPV em cerca de 19,52% da população. A análise em caso-controle dos fatores de risco mostrou significância para coitarca precoce (OR = 1,92; IC = 1,03 - 3,60;  $X^2$  = 4,34; P=0,03; Fisher 0,02; P=0,04). Vários parceiros mostraram resultado quase significativo (OR = 2,02; IC= 0,98 - 4,12;  $X^2$ =3,81; P=0,05; Fisher = 0,04; P = 0,06). Etilismo não mostrou resultados significativos e tabagismo mostrou também associação ao HPV (OR = 2,37; IC = 1,02 - 5,51;  $X^2$  = 4,19; P = 0,04; Fisher = 0,03; P = 0,04). **CONCLUSÃO:** Assim, este trabalho corrobora com outros estudos que demonstraram a prevalência no Brasil de HPV em aproximadamente um quinto da população e com estudos que associam a precocidade da primeira relação, vários parceiros sexuais e o tabagismo como fatores para infecção por HPV.

**Palavras-chave:** Papilomavírus Humano. HPV. Fatores de risco. Tabagismo. Caso-controle.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Cervical cancer is the 4th most frequent in women, the discovery of the Human Papillomavirus (HPV) relation as the agent responsible for up to 99% of the cases was one of the greatest discoveries in the cancer etiology of the last 30 years, but there are still few studies, mainly in Brazil, evaluating the mechanisms and risk factors related to HPV infection. **OBJECTIVES:** The objective of this study was to analyze the female population served at the Nucleus of Applied Basic Immunology of the Federal University of Maranhão at Campus Bacanga, São Luís - MA, evaluating sociodemographic data and early first sexual intercourse, several partners, alcoholism and smoking like factors associated with HPV infection. **METHODOLOGY:** A total of 697 women attended from 2009 to 2012 were evaluated in a cross-sectional study, with a survey of the socioeconomic characteristics of the population and performed Oncology Colpocytology examination. A total of 210 women who had follow-up during the study period were evaluated in the control case. Prevalence, odds ratio (OR), confidence interval (CI), chi-square ( $X^2$ ), Fisher and P value of variables early first sexual intercourse, several partners, alcoholism and smoking were calculated. **RESULTS:** The cross-sectional analysis showed a prevalence of HPV in about 19.52% of the population. The case-control analysis of risk factors for early first sexual intercourse showed significant (OR = 1.92; CI = 1.03 to 3.60;  $X^2 = 4.34$ ; P = 0.03; Fisher 0.02; P = 0.04). Several partners showed almost significant results (OR = 2.02; CI = 0.98 - 4.12;  $X^2 = 3.81$ ; P = 0.05; Fisher 0.04; P = 0.06). Ethylism did not show significant results and smoking also showed association with HPV (OR = 2.37; CI = 1.02 - 5.51;  $X^2 = 4.19$ ; P = 0.04; Fisher = 0.03; P = 0.04). **CONCLUSION:** Thus, this study corroborates other studies that have demonstrated the prevalence of HPV in Brazil in approximately one fifth of the population and with studies associating the precocity of the first relationship, several sexual partners and smoking as factors for HPV infection.

**Key words:** Human Papillomavirus. HPV. Risk factors. Smoking. Case-control.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1:</b> Microscopia eletrônica do HPV .....	17
<b>Figura 2:</b> Imagem representativa tridimensional do HPV .....	17
<b>Figura 3:</b> Vista da seção transversal da vagina superior e do colo do útero com espátula .....	24
<b>Figura 4:</b> A) Coleta de amostra de endocervice .....	24
<b>Figura 4:</b> B) Esfregação em lâmina .....	24
<b>Figura 5:</b> A) Coleta de amostra endocervical .....	25
<b>Figura 5:</b> B) Meio líquido de coleta .....	25

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Associações de doenças com tipos de Papilomavírus Humano .....	21
<b>Tabela 2:</b> Resultado do estudo transversal .....	31
<b>Tabela 3:</b> Resultado de estudo caso-controle .....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>CA</b>	Câncer
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>HPV</b>	Papilomavírus humano
<b>HPVAA</b>	HPV no atendimento ambulatorial
<b>HPVPA</b>	HPV prévio e durante atendimento ambulatorial
<b>HSIL</b>	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (do inglês High-grade Squamous Intraepithelial Lesion)
<b>IARC</b>	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>LIEC</b>	Lesões intraepiteliais escamosas cervicais (ou CSIL em inglês)
<b>LSIL</b>	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (do inglês Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau)
<b>NIC</b>	Neoplasia intraepitelial cervical
<b>OR</b>	Razão de Chance
<b>PROEXCE</b>	Pró-Reitoria de Extensão, Cultura e Empreendedorismo
<b>UFMA</b>	Universidade Federal do Maranhão
<b>X<sup>2</sup></b>	Qui-quadrado

## SUMÁRIO

RESUMO .....	7
ABSTRACT .....	8
LISTA DE ILUSTRAÇÕES .....	9
LISTA DE TABELAS .....	10
LISTA DE ABREVIATURAS .....	11
<b>1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>14</b>
<b>2. OBJETIVO .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1. Geral .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2. Específicos .....</b>	<b>16</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1. Microbiologia .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2. Câncer de colo do útero .....</b>	<b>19</b>
<b>3.3. Epidemiologia da infecção anogenital .....</b>	<b>20</b>
<b>3.4. Fatores de risco para infecção genital .....</b>	<b>20</b>
<b>3.5. Impacto da vacina contra o hpv .....</b>	<b>22</b>
<b>3.6. Citologia cervical .....</b>	<b>22</b>
3.6.1. Obtenção de uma amostra .....	23
3.6.2. Interpretação de amostra .....	25
<b>4. MÉTODOLOGIA .....</b>	<b>27</b>
<b>4.1. Tipo de estudo .....</b>	<b>27</b>
<b>4.2. Local da pesquisa .....</b>	<b>27</b>
<b>4.3. Amostra .....</b>	<b>27</b>
<b>4.4. Critérios de inclusão .....</b>	<b>27</b>
<b>4.5. Critérios de não inclusão .....</b>	<b>28</b>
<b>4.6. Variáveis.....</b>	<b>28</b>
<b>4.7. Análise estatística .....</b>	<b>29</b>

<b>4.8. Aspectos éticos</b> .....	29
<b>5. RESULTADO</b> .....	30
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	33
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	36
REFERÊNCIAS.....	37
ANEXO A – Sistema de classificação Bethesda 2014 para citologia cervical.....	43
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....	45
ANEXO C – Instrumento de Coleta de Dados.....	47

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O Papilomavírus humano (HPV) é responsável por 99% dos casos de câncer do colo, sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento de atipias na zona de transformação. Trata-se de um parasita intracelular, capaz de acelerar a velocidade das mitoses celulares, o que aumenta a chance de desenvolvimento de atipias. Estudos recentes revelaram que o HPV possui proteínas que interagem com os genes supressores de tumor p53 e Erb (ENGEL; NICOLICH. 2008).

Geneticamente são vírus que apresentam uma molécula de DNA dupla, circular, com estrutura poliédrica, não cultivável *in vitro* e estudados através de clonagem molecular. O vírus pode ficar semanas, meses e anos sem manifestar-se, ou seja, ficar latente por um longo período, ou até mesmo nunca se manifestar por não encontrar condições favoráveis ao seu desenvolvimento (ABRÃO, 1995). No entanto, a infecção persistente com tipos de HPV de alto risco pode aumentar o risco de lesões pré-cancerosas ou cancerosas (CASTLE *et al.*, 2009).

A infecção pelo HPV é endêmica entre os indivíduos sexualmente ativos. Pelo menos 50% das mulheres sexualmente ativas são ou já foram portadoras aos 50 anos de idade. (ENGEL; NICOLICH. 2008). A infecção muco-cutâneo com HPV tipos 6, 11, 16 e 18 está associada a verrugas genitais, lesões pré-cancerosas e cancerosas do colo do útero, vulva, vagina, pênis, ânus e orofaringe. A evidência que liga o HPV ao carcinoma cervical é extensa, com HPV 16 representando aproximadamente 50% dos cânceres cervicais invasivos e HPV 18 por 20% (DE SANJOSE S, *et al.*, 2010).

Segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o Brasil, nos anos de 2016/2017, são esperados 16.340 casos novos de câncer de colo do útero, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de colo do útero é o primeiro mais incidente na Região Norte (23,97/100 mil). Nas Regiões Centro-Oeste (20,72/100 mil) e Nordeste (19,49/100 mil), ocupa a segunda posição; na Região Sudeste (11,30/100 mil), a terceira; e, na Região Sul (15,17 /100 mil), a quarta posição (INCA, 2017).

Além de aspectos relacionados à própria infecção pelo HPV (subtipo e carga viral, infecção única ou múltipla), outros fatores ligados à imunidade, à genética e ao comportamento sexual parecem influenciar os mecanismos ainda incertos que

determinam a regressão ou a persistência da infecção e também a progressão para lesões precursoras ou câncer (INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, 2006).

Devido sua importância para saúde, estudos foram feitos para entender melhor a fisiopatologia e os fatores associados à infecção. Entre eles, já está bem estabelecido na literatura que múltiplos parceiros, atividade sexual precoce e não uso de preservativo são fatores que contribuem para aumento da incidência de HPV (HO *et al.*, 1998). O rastreio através de exames preventivos, políticas de conscientização, vacinação e outros métodos têm sido utilizados objetivando diminuir a infecção do Papilomavírus Humano.

Uma questão controversa está se tornando clara: o tabagismo é certamente um fator de risco independente do câncer cervical. Uma análise conjunta de estudos de caso-controle multicêntricos pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), evidenciou que os fumantes sempre tinham um risco excessivo de câncer de colo do útero que persistia mesmo depois de controlar o forte efeito do HPV e outros potenciais cofatores na progressão da infecção ao câncer (ROURA *et al.*, 2014). Porém, ainda não se está preciso na literatura se o Tabagismo seria um fator de risco para infecção por HPV.

No Brasil, os dados estatísticos são escassos e não traduzem, certamente, a verdadeira magnitude da infecção induzida pelo HPV. No entanto, confirmam a tendência mundial de avanço da virose. O HPV pode acometer pessoas de qualquer idade, mas é mais frequente na faixa compreendida entre 20 e 40 anos, período de maior atividade sexual (ENGEL; NICOLICH, 2008).

No intuito de contribuir com estudos sobre a infecção pelo Papilomavírus Humano e fatores de risco associados, principalmente o tabagismo, foi desenvolvida essa pesquisa com a população de mulheres atendidas através do projeto de extensão “Assistência às Doenças Crônicas na Cidade Universitária da UFMA: Viva Saúde”, regulamentado pela Pró-Reitoria de Extensão, Cultura e Empreendedorismo da Universidade Federal do Maranhão (PROEXCE/UFMA), realizado no Núcleo de Imunologia Básica e Aplicada (NIBA) da Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1. Geral**

Avaliar epidemiologicamente a população de mulheres atendidas pelo projeto de extensão: “Assistência às Doenças Crônicas na Cidade Universitária da UFMA: Viva Saúde” no Núcleo de Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Maranhão e estudar tabagismo e outros fatores de risco associados ao Papilomavírus Humano.

### **2.2. Específicos**

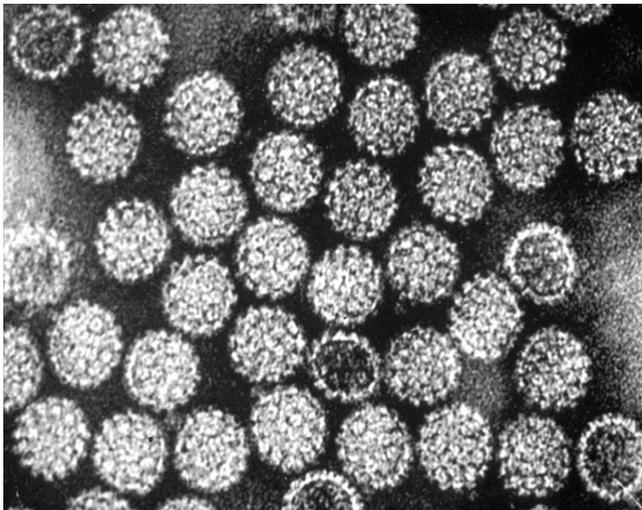
- a) Caracterizar o perfil epidemiológico da população atendida;
- b) Avaliar a associação entre as características sociodemográficas: coitarca precoce, múltiplos parceiros sexuais, etilismo e tabagismo, com o risco de infecção por Papilomavírus humano;
- c) Contribuir para a literatura sobre o Papilomavírus humano, principalmente quanto à epidemiologia no Brasil.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

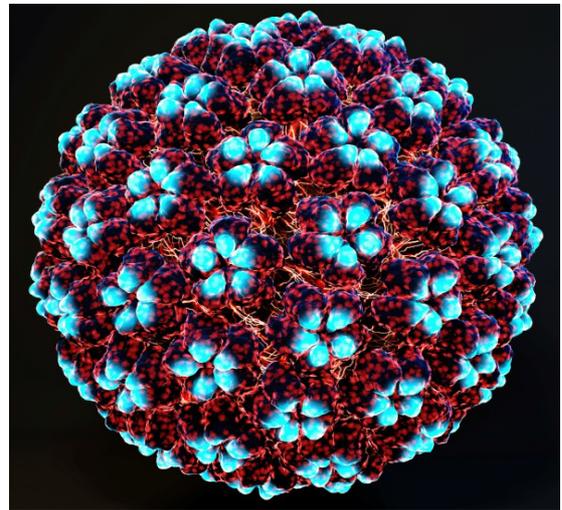
Os Papilomavírus são vírus de DNA de cadeia dupla que constituem o gênero Papillomavírus da família Papillomaviridae. Esses vírus são altamente específicos, os Papilomavírus humanos (HPV) infectam apenas humanos. Existem mais de 100 tipos de HPV, que podem ser subdivididos em categorias cutâneas ou mucosas com base em seu tropismo de tecido.

#### 3.1. Microbiologia

**Ciclo de replicação** - Os HPVs são vírus pequenos, não envelopados, com um genoma circular de oito quilobases que codifica oito genes, incluindo duas proteínas estruturais da capsula, L1 e L2. A proteína L1 se expressa de forma recombinante num sistema de cultura de células na ausência do genoma viral para formar uma partícula semelhante a vírus (VLP). O VLP é o imunógeno utilizado nas vacinas contra HPV. L2 é a proteína menor da cápsula que juntamente com L1 medeia a infectividade por HPV (YANG; YUTZY, 2003).



**Figura 1:** Microscopia eletrônica do HPV (ZEDTWITZ, 2016).



**Figura 2:** Imagem representativa tridimensional do HPV (HARVARD MEDICAL SCHOOL, 2015).

O ciclo de replicação do vírus está integralmente ligado à diferenciação epitelial, ou seja, a maturação do queratinócito. A infecção inicial da célula-tronco basal ocorre como resultado de quebras microscópicas no epitélio (DOORBAR, 2006).

Os viriões de HPV infectantes parecem se anexar à célula-tronco basal através de proteoglicanos de heparan sulfato específicos do tecido (JOHNSON *et al.*, 2009).

Produtos genéticos específicos são transcritos em cada nível de diferenciação do queratinócito escamoso (DOORBAR, 2006). No nível mais superficial, os genes para L1 e L2 são transcritos para a montagem do capsídeo viral em que o genoma do HPV é encapsulado. Após a descamação desta célula de curta duração, os viriões infecciosos de HPV são liberados para a próxima infecção.

**História natural** - A maioria das infecções por HPV, incluindo aqueles com genótipos carcinogênicos de HPV, tipicamente se resolvem dentro de 6 a 12 meses (RODRÍGUEZ *et al.*, 2008). No entanto, as infecções persistentes de alto risco do HPV aumentam a probabilidade de lesões pré-cancerosas ou cancerosas, embora nem todas as infecções persistentes progridam. Nos Estados Unidos, a idade mediana das lesões cervicais pré-cancerosas citologicamente detectadas ocorre aproximadamente 10 anos após a idade mediana de início de atividade sexual (CASTLE *et al.*, 2009).

O HPV pode entrar em um estado latente. Além disso, há evidências de reativação viral cervical em algumas populações, incluindo mulheres infectadas pelo HIV e mulheres mais velhas (ROSITCH *et al.*, 2012). No entanto, é desconhecido se todo ou apenas um subconjunto de infecções por HPV se tornam latentes e se as infecções de HPV reemergentes possuem um risco significativo de câncer.

**Genótipos e tropismo tecidual** - Diferentes tipos de HPV têm propensão a infectar diferentes sítios corporais e, portanto, estão associados a diferentes doenças:

- **Cutâneo** - Alguns tipos de HPV têm predileção para o epitélio cutâneo e são encontrados em verrugas plantares, verrugas comuns, verrugas planas e verrugas de açougue (verrugas comuns que tendem a ocorrer em manipuladores de carne, aves e peixe) (CARR; GYORFI, 2000). Os tipos de HPV associados às verrugas plantares e comuns incluem o 1, 2 e 4. As verrugas planas são mais frequentemente causadas pelos tipos 3 e 10 do HPV, enquanto as verrugas do açougue são mais frequentemente associadas aos tipos de HPV 7 e 2 (BONNEZ; REICHMAN, 2000).

- **O epitélio anogenital** - Também existem tipos de HPV com predileção para a pele queratinizada anogenital e infecção das mucosas. Os locais comuns para infecção incluem: o pênis, o escroto, o períneo, o canal anal, a região perianal, o

introito vaginal, a vulva e o colo do útero. Mais de 40 genótipos de HPV podem infectar o trato genital. As manifestações da doença anogenital diferem pelo tipo de HPV:

- Verrugas genitais (condyloma acuminatum) - Estas são verrugas anogenitais benignas, causadas com maior frequência por HPV tipos 6 e 11 (BEUTNER, 2000).
- Lesões intraepiteliais escamosas e / ou carcinoma da vagina, vulva, colo do útero, ânus ou pênis - Aproximadamente 15 tipos de HPV estão associados ao câncer e são conhecidos como de alto risco cancerígenos ou associados ao câncer (SCHIFFMAN; CASTLE; JERONIMO, 2007). O HPV 16 é o mais comum e associado ao maior risco de progressão para câncer (BEUTNER, 2000).

A presença de uma zona de transformação cervical não é necessária para o HPV oncogênico infectar o trato genital feminino. Como resultado, a prevalência de subtipos de HPV oncogênicos na vagina é semelhante em mulheres que foram submetidas ou não à histerectomia (CASTLE *et al.* 2004).

- **Outras superfícies da mucosa** - O tipo 16 de HPV pode infectar a mucosa oral e tem sido associado ao carcinoma de células escamosas da cavidade oral. A infecção da mucosa respiratória com HPV tipos 6 e 11 também ocorre, particularmente, mas não exclusivamente, em crianças pequenas e infantes (BEUTNER, 2000).

### 3.2. Câncer de colo do útero

Em todo o mundo, o câncer cervical é o quarto câncer mais comum entre as mulheres, com aproximadamente 530.000 casos de carcinoma cervical invasivo diagnosticado e 260.000 mortes por câncer cervical anualmente (BRUNI *et al.*, 2016). A evidência que liga o HPV ao carcinoma cervical é extensa (BONNEZ; REICHMAN, 2000). Praticamente todos os casos de câncer de colo do útero são atribuíveis à infecção por HPV, com HPV 16 representando aproximadamente 50% dos casos e HPV 18 em 20% (DE SANJOSE *et al.*, 2010). Os tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 são estimados para causar 19 % adicionais. Quinze tipos de HPV foram classificados como de alto risco HPV 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 (SERRANO B *et al.*, 2012).

### 3.3. Epidemiologia da infecção anogenital

Globalmente, o HPV anogenital é a infecção sexual mais comum. Como todas as infecções sexualmente transmissíveis, a prevalência máxima de infecção por HPV ocorre normalmente na primeira década após iniciar atividade sexual, tipicamente entre as idades de 15 a 25 anos na maioria dos países ocidentais.

Estima-se que pelo menos 50% das mulheres e homens sexualmente ativos estão expostos ao HPV uma vez na vida (GENITAL HPV INFECTION - FACT SHEET). No entanto, muitos especialistas acreditam que praticamente todos os adultos sexualmente ativos foram infectados pelo HPV pelas seguintes razões:

- A maioria das infecções por HPV são transitórias e podem ir e vir no intervalo entre os testes de HPV (DE VILLIERS *et al.*, 2004).
- Existem mais de 40 tipos de HPV que infectam todo o trato genital inferior, incluindo a vagina (JOHNSON; KINES; ROBERTS, 2009).

Uma meta-análise de estudos, incluindo mais de 150.000 mulheres, demonstrou que a prevalência mundial de HPV é de aproximadamente 10% (DE SANJOSÉ *et al.*, 2007).

Os tipos mais comuns em todo o mundo são os tipos 16 e 18 do HPV, ambos evitáveis por vacinação; no entanto, parece haver variação geográfica na distribuição de genótipos de HPV. Como exemplo, em um estudo de prevalência de HPV de 11 países que incluíram mais de 15.000 mulheres sexualmente ativas com citologia cervical normal, as mulheres na Europa com infecção por HPV eram mais propensas a serem infectadas com HPV tipo 16 comparadas com as da África subsaariana (OR 2.6) (CLIFFORD *et al.*, 2005).

### 3.4. Fatores de risco para infecção genital

Verrugas anogenitais e infecção por HPV do colo do útero são transmitidas principalmente por contato genital-genital, oral-genital, anal-genital ou oral-anal (BONNEZ; REICHMAN, 2000). O preditor mais consistente da infecção genital por HPV tem sido atividade sexual (HO *et al.*, 1998). A maioria dos estudos tem sido realizada em mulheres jovens nas quais os seguintes achados foram observados:

- O risco de infecção por HPV nas mulheres está diretamente relacionado ao número de parceiros sexuais masculinos e ao número de parceiros sexuais femininos dos parceiros masculinos (HO *et al.*, 1998).

- Tal como acontece com outras infecções sexualmente transmissíveis, o sexo com um novo parceiro é um fator de risco maior que o sexo com um parceiro estável. Em um estudo de coorte prospectivo de mulheres jovens em São Francisco, por exemplo, o perigo relativo foi de 10,1% por novo parceiro por mês (MOSCICKI *et al.*, 2001).

Tanto as relações sexuais vaginais como anais são fatores de risco importantes para a infecção por HPV (HO *et al.*, 1998). Embora a relação sexual vaginal penetrante não seja necessária para a transmissão (WINER *et al.*, 2003), a prevalência da infecção por HPV é muito menor entre as virgens, 4 contra 22% em mulheres sexualmente ativas em um relatório da Suécia (KARLSSON *et al.*, 1995). Em um estudo de mulheres adolescentes sem história reportada de sexo, a infecção genital do HPV foi observada em 8% e foi associada à limpeza intravaginal, mas essa observação poderia simplesmente refletir a atividade sexual não declarada ou não penetrante (HOULIHAN *et al.*, 2014).

Em vários estudos de mulheres, a presença de anticorpos anti-HPV, indicativos de infecção prévia, tem sido associada a um risco diminuído de infecção subsequente com HPV do mesmo tipo, particularmente para o tipo 16, sugerindo o potencial de imunidade protetora após a infecção natural (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2014). No entanto, a extensão e a duração dessa proteção são desconhecidas e muitas mulheres não desenvolvem anticorpos após a infecção (FRANCESCHI; BAUSSANO, 2014).

**Tabela 1:** Associações de doenças com tipos de Papilomavírus Humano

<b>Doença</b>	<b>Tipo de HPV frequentemente associado</b>
<b>Verrugas cutâneas</b>	
Verrugas comuns e plantares	1, 2 e 4
Verruga plana	3, 10
Verruga de açougueiro	7, 2
<b>Doença de Bowen</b>	
Genital	16
Extragenital	2, 3, 4, 16
Epidermodisplasia verruciforme	2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17
Condylomata acuminata	6, 11

<b>Lesões intra-epiteliais escamosas</b>	
Baixo grau	16, 31, 6, 11
Alto grau	16, 31, 52, 18
Câncer de orofaringe	16
Câncer anal	16
Papilomatose Respiratória	6, 11

Fonte: HARIRI *et al.*, 2012.

### 3.5. Impacto da vacina contra o HPV

A vacinação de rotina para HPV é recomendada em muitos países para adolescentes e adultos jovens. Muitos estudos relataram declínio da prevalência e incidência de infecção por HPV, bem como doença relacionada ao HPV após a introdução da vacinação contra o HPV (BROTHERTON *et al.*, 2011). Por exemplo, nos Estados Unidos, a prevalência de HPV 6, 11, 16 e 18 em amostras cervicais de mulheres de 14 a 19 anos diminuiu 64%, de 11,5% na era pré-vacina (2003 a 2006) para 4,3% na era pós-vacina (2009-2012) (MARKOWITZ *et al.*, 2016). Entre as mulheres de 20 a 24 anos, a prevalência diminuiu em 34%, de 18,5 para 12,1%. Esta observação foi feita apesar da cobertura da vacina subótima, com apenas cerca de 54% das adolescentes receberem pelo menos uma dose de vacina em 2012. As diminuições nas infecções por HPV do tipo da vacina também foram observadas entre os grupos não vacinados (MACHALEK *et al.*, 2017).

### 3.6. Citologia cervical

A citologia cervical tornou-se o teste de triagem padrão para câncer cervical e lesões cervicais pré-malignas com a introdução do esfregaço Papanicolau em 1941 (MARCHAND *et al.*, 2005). A terminologia para relatar a citologia cervical foi padronizada pelo sistema Bethesda em 1988 (MARTIN-HIRSCH *et al.*, 2000). Este sistema foi revisado várias vezes e o sistema atual foi desenvolvido em 2014 (ARBYN *et al.*, 2007). Os resultados da citologia cervical não podem ser utilizados para fazer um diagnóstico definitivo ou iniciar o tratamento, com exceção da lesão intraepitelial escamosa de alto grau. Em vez disso, o teste funciona para detectar anormalidades celulares que estão associadas a um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer cervical. Os resultados são usados para orientar

posterior avaliação, tais como colposcopia e biópsia cervical. As decisões de tratamento são então feitas com base nos resultados diagnósticos do exame histológico, geralmente a partir de biópsias dirigidas colposcopicamente.

### 3.6.1. Obtenção de uma amostra

As amostras de células para citologia cervical e para testes de Papilomavírus humano são obtidas durante o exame especular.

**Amostras para citologia** - Existem dois métodos para a preparação de uma amostra para citologia cervical: o esfregaço convencional e a preparação de citologia em base líquida. Para ambos os métodos, as células são obtidas a partir da superfície externa do colo do útero (ectocervix) e do canal cervical (endocervix) para avaliar a zona de transformação (junção escamocolunar), a área com maior risco de neoplasia.

**Dispositivo de coleta** - Vários dispositivos de coleta estão disponíveis para amostragem de citologia cervical. Uma espátula e uma escova endocervical separada fornecem uma amostra com mais células endocervicais do que quando apenas uma espátula é usada (MARCHAND *et al.*, 2005).

**Coleta de amostras** - Para obter células do colo do útero:

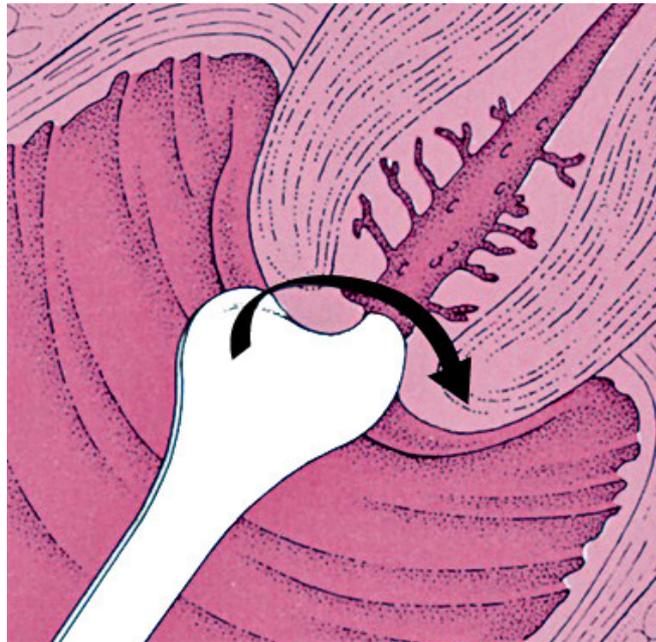
- Usa-se a espátula para raspar circunferencialmente a ectocérvice (para amostras à base de líquido, usa-se uma espátula de plástico em vez de uma madeira, madeira ou plástico é bom para esfregaços convencionais) (VOOIJIS; VAN DER GRAAF; ELIAS, 1987). A amostragem da ectocérvice antes da endocérvice minimiza o sangramento durante a coleta da amostra. O sangue na amostra interfere com a interpretação de esfregaços convencionais mais do que com amostra em base líquida.

- insere-se a escova endocervical na endocérvice de modo que as cerdas mais próximas do examinador sejam inseridas no nível do orifício cervical externo. Gira-se 180 graus para obter uma amostra.

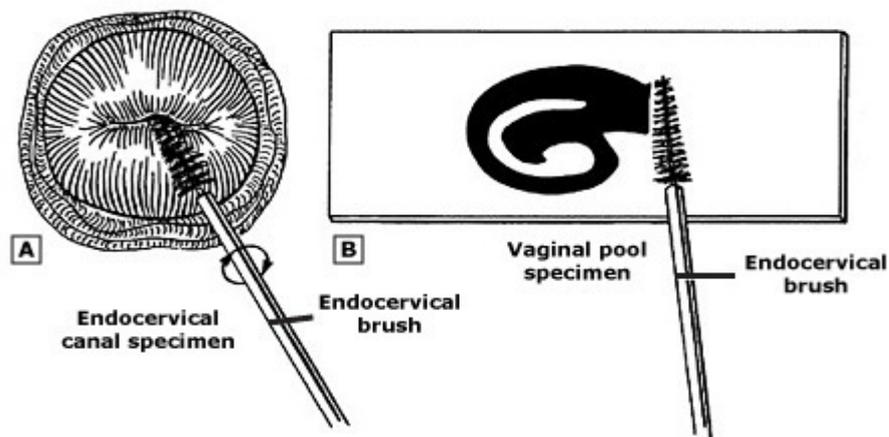
**Métodos de preparação** - Para os esfregaços de Papanicolau convencionais, a espátula ectocervical é deslizada e a escova endocervical é enrolada uniformemente logo após a obtenção das amostras. É então rapidamente fixado para evitar a secagem ao ar; os fixadores usuais são éter etílico mais 95% de álcool etílico ou 95% de álcool etílico sozinho. Se forem utilizados fixadores de pulverização, o spray deve ser mantido a, pelo menos, 10 centímetros de distância da lâmina para evitar a ruptura das células pelo jato.

Para a citologia em base líquida, o dispositivo coletor é colocado em uma solução fixadora líquida e girado dez vezes na solução. Quando o líquido é processado pelo laboratório de citologia, as células soltas são presas em um filtro e depois banhadas em uma monocamada sobre uma lâmina de vidro.

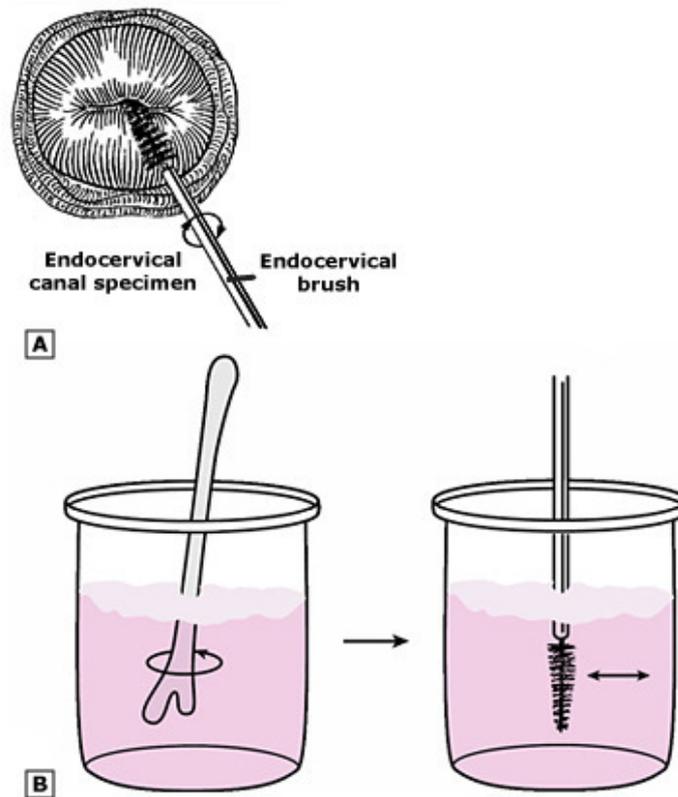
Uma vantagem de alguns sistemas baseados em líquidos é a capacidade de fazer em uma única amostra a citologia e testes para HPV. Com esfregaços convencionais, deve ser obtida uma amostra para teste de HPV separada.



**Figura 3:** Vista da seção transversal da vagina superior e do colo do útero com espátula. A extremidade mais longa introduzida no canal cervical, a seta indica a rotação (LifeART, Nursing. Copyright ©2009 Lippincott Williams & Wilkins).



**Figura 4: A)** Coleta de amostra de endocervice. **Figura 4: B)** Esfregaço em lâmina (BECKMANN *et al.*, 2012).



**Figura 5: A)** Coleta de amostra endocervical. **Figura 5: B)** Meio líquido de coleta (BECKMANN *et al.*, 2012).

### 3.6.2. Interpretação de amostra

A terminologia para relatar citologia cervical foi padronizada pelo sistema Bethesda em 1988. Este sistema foi revisado várias vezes e o sistema atual foi desenvolvido em 2014 (NAYAR; WILBUR, 2015). As anormalidades citológicas cervicais escamosas (detectadas com testes de Papanicolau) são relatadas utilizando o termo lesões intraepiteliais escamosas cervicais (LIEC ou em inglês CSIL). LIEC é estratificada em duas categorias:

- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL, do inglês Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion), abrangendo: HPV / displasia leve / Neoplasia intracervical grau 1 (NIC-1).

- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL, do inglês High-grade Squamous Intraepithelial Lesion), abrangendo: displasia moderada e grave, carcinoma in situ (CIS), NIC-2 e NIC-3.

LSIL, especialmente em mulheres jovens, geralmente é uma infecção transitória por HPV, enquanto HSIL é mais provável que esteja associada à infecção

persistente por HPV e maior risco de progressão para o câncer cervical (NAYAR; WILBUR, 2015).

**Visão geral do relatório de citologia cervical** - O relatório de citologia cervical consiste em:

- Uma descrição do tipo de amostra e teste solicitado - Cervical ou vaginal, esfregaço de Papanicolau convencional, citologia líquida e/ou teste do Papilomavírus humano (HPV).

- Uma descrição da adequação da amostra.

- Uma categorização geral (opcional) – Negativa ou há anormalidade das células epiteliais ou outra.

- Uma interpretação/resultado - Ou o espécime é negativo para lesões intraepiteliais e malignidades (embora os organismos ou alterações reativas possam estar presentes) ou há uma anormalidade celular epitelial conforme definido pela classificação Bethesda 2014, ou há outro achado (NAYAR; WILBUR, 2015).

- Uma descrição de qualquer teste auxiliar ou revisão automatizada que foi realizada (Por exemplo: teste de HPV, AutoPap).

- Notas educacionais e sugestões do patologista (opcional).

A classificação de Bethesda 2014 para citologia cervical está em anexo.

## **4. MÉTODOLOGIA**

### **4.1. Tipo de estudo**

As informações foram analisadas primeiramente através de um estudo transversal como panorama geral da população e em um segundo momento como caso-controle para avaliar associação de fatores de risco para HPV.

### **4.2. Local da pesquisa**

O estudo foi realizado no Núcleo de Imunologia Básica e Aplicada (NIBA) vinculado ao Departamento de Patologia - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga, da cidade de São Luís – MA com a população já atendida pelo projeto de extensão: “Assistência às Doenças Crônicas na Cidade Universitária da UFMA: Viva Saúde” (PROEXCE/UFMA).

### **4.3. Amostra**

Foram avaliadas informações de 672 mulheres para análise transversal e 210 mulheres na análise em caso-controle atendidas e acompanhadas respectivamente no NIBA da Universidade Federal do Maranhão.

### **4.4. Critérios de inclusão**

No estudo transversal foram incluídas as informações das mulheres atendidas pelo menos 1 vez no NIBA da UFMA de 2009 a 2012 presentes no banco de dados, coletadas através de ficha protocolo acrescentada ao resultado da citologia cervical, sendo analisado a idade, profissão, carteira de trabalho, renda familiar, escolaridade, etilismo, tabagismo e HPV.

No estudo em caso-controle, foram selecionadas mulheres que acompanharam o serviço sendo atendidas 2 ou mais vezes, sendo avaliados coitarca, número de parceiros por pelo menos os 2 últimos anos, tabagismo, etilismo e HPV.

Em ambos os estudos só foram incluídas aquelas que concordaram em participar da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (TCLE). Foi optado por fazer os dois estudos devido à possibilidade de realização e à contribuição científica que cada um pode oferecer.

#### **4.5. Critérios de exclusão**

Todas as participantes com dados incompletos no banco de dados.

#### **4.6. Variáveis**

Foram utilizadas como variáveis:

- Idade: variação, média e desvio padrão;
- Profissão: frequência das profissões;
- Carteira de trabalho: frequência das que possuíam carteira assinada;
- Renda familiar: frequência da renda familiar em relação ao salário mínimo;
- Escolaridade: frequência do grau de escolaridade;
- Estado civil: frequência do estado civil;
- Etilismo: categorização entre etilistas e etilistas;
- Tabagismo: categorização entre tabagistas ou não tabagistas;
- Coitarca: categorizada em coitarca precoce quando ocorreu com 15 ou menos anos de vida.
- Número de parceiros: categorizado em até um único parceiro, ou mais de um parceiro. Sendo avaliado durante pelo menos os últimos 2 à 6 anos no estudo caso-controle a depender da duração de acompanhamento de cada paciente no ambulatório;
- HPV: categorizado como HPV no ambulatório, sendo positivo quando apresenta sinais de infecção por HPV pelo resultado da citologia cervical (esboço de coilócitos ou atipias em células escamosas de baixo ou alto grau). Também categorizado em HPV no ambulatório ou HPV prévio caso houve-se sinais positivos de infecção na citologia, ou se referido história prévia de infecção por HPV pela paciente.

Foram avaliadas as possíveis associações dessas variáveis com os sinais de infecção pelo Papilomavírus humano.

#### **4.7. Análise estatística**

Os dados coletados das mulheres foram tabulados no software Microsoft Office Excel 2007. Posteriormente foi utilizado o aplicativo Epi Info versão 7.2.2.2 para Windows 10 na análise estatística das informações da população.

#### **4.8. Aspectos éticos**

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê da Universidade Federal do Maranhão, sob o parecer de número 785.413/2015.

Só compuseram os estudos as Mulheres que concordaram em participar da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## 5. RESULTADOS

**Análise transversal** – na avaliação das 697 pacientes, a idade variou entre 13 e 90 anos, com média de aproximadamente 34 anos (Desvio padrão (DP) de 12,8 anos). Profissão predominou ‘Dona do Lar’: 195 (28%), ‘Estudante’: 107(15%) e ‘Empregada doméstica’: 92 (13%). Em relação à carteira de trabalho, 368 (47,2%) não possuíam a carteira assinada e 81 (15,43%) eram assinadas, as demais não trabalhavam. 400 (60%) possuíam renda entre 1/2 salário a 2 salários mínimo. Quanto à escolaridade, 225(33,14%) com ensino fundamental incompleto, 189(27,84%) com ensino médio completo. Solteiras: 283 (41,56%), casadas: 239 (35,10%) e em união consensual: 134 (19,68%). Alcoolismo presente em 230 (33,72%) e tabagismo em apenas 53 (7,78%). 136(19,71%) estavam com infecção por HPV e 210 (30,13%) ou estavam com infecção por HPV ou já tiveram durante a vida.

**Análise em caso-controle** - foram avaliados dados de 210 pacientes de 2009 a 2012. A idade média foi de 37 anos (DP: 11,9 anos). 90 (42,85%) eram etilistas e 25 (11,90%) tabagistas. Coitarca com idade média de 16,7 anos (DP: 3,55 anos), sendo 58 (27%) com 15 ou menos anos. 38 (18,09%) referiram 2 ou mais parceiros entre 2 anos antes da pesquisa até a última consulta. Das 210 pacientes, 45 (21,42%) tiveram citologia cervical alterada indicando infecção por HPV durante o período de acompanhamento, 71 (33,80%) informaram ter tido HPV previamente ou apresentaram no acompanhamento.

Foi realizada análise estatística das seguintes variáveis como possíveis fatores associados ao risco para infecção por HPV: Coitarca precoce, Vários parceiros, Etilismo (Hábito de beber) e Tabagismo (Hábito de fumar), relacionando-as à presença de indicadores de infecção por HPV na citologia cervical durante a consulta (HPV em consulta ambulatorial) ou HPV tanto na consulta quanto história prévia de HPV (Positivo caso apresentasse sinais de HPV na citologia cervical ou se a paciente referir já ter tido infecção prévia por HPV). Foram avaliados Razão de Chance (OR), Intervalo de confiança (IC), teste do Qui-Quadrado ( $X^2$ ), Valor de P para o teste do Qui-Quadrado, teste de Fisher e valor de P para o teste de Fisher.

A seguir, tabelas demonstrativas dos resultados:

**Tabela 2:** Resultado do estudo transversal.

Variável	Categoria	Frequência	Porcentagem
Idade	13-18	57	8,18%
	19-59	615	88,23%
	>60	25	3,59%
Profissão	Dona do lar	195	28%
	Estudante	107	15%
	Doméstica	92	13%
	Outros	303	43,47%
Carteira de trabalho	Carteira assinada	101	14,49%
	Não possuem carteira assinada	315	47,20%
	Não trabalham	281	40,13%
'Renda familiar	Até 1/2 salário mínimo	103	14,77%
	Entre 1/2 a 2 salários mínimos	400	57,38%
	> 2 salários mínimos	103	14,77%
	Sem renda fixa	91	13,05%
Escolaridade	Analfabeto	32	4,71%
	Fundamental incompleto	225	33,14%
	Fundamental completo	80	11,78%
	Ensino médio incompleto	96	14,14%
	Ensino médio completo	199	29,31%
	Ensino superior incompleto	35	5,15%
	Ensino superior completo	12	1,77%
Estado civil	Solteira	283	41,56%
	Casada	239	31,10%
	União consensual	134	19,68%
	Viúva	20	2,94%
	Separada	5	0,73%
Etilismo	Sim	230	32,98%
	Não	467	67,00%
Tabagismo	Sim	53	7,60%
	Não	644	92,39%
HPV em consulta	Sim	136	19,52%
	Não	561	80,48%
HPV em consulta ou prévio	Sim	210	30,12%
	Não	487	69,88%

HPV em consulta – Citologia cervical com sinais de infecção por HPV na consulta.

HPV em consulta ou prévio – Citologia cervical com sinais de infecção por HPV na consulta ou referido história de infecção ao longo da vida.

**Tabela 3:** Resultado de estudo caso-controle.

Associação	Período de HPV	OR	IC	X <sup>2</sup>	P-valor de X <sup>2</sup>	Fisher	P-valor de Fisher
Coitarca precoce	HPVAA	1,41	0,69-2,88	0,93	0,33	0,21	0,35
Coitarca precoce	HPVPA	1,92	1,03-3,60	4,34	0,03	0,02	0,04
Vários parceiros	HPVAA	1,65	0,74-3,66	1,55	0,21	0,15	0,27
Vários parceiros	HPVPA	2,02	0,98-4,12	3,81	0,05	0,04	0,06
Etilismo	HPVAA	0,76	0,38-1,50	0,60	0,43	0,27	0,49
Etilismo	HPVPA	1,24	0,70-2,22	0,57	0,44	0,27	0,46
Tabagismo	HPVAA	1,89	0,54-4,72	1,92	0,16	0,13	0,19
Tabagismo	HPVPA	2,37	1,02-5,51	4,19	0,04	0,03	0,04

HPVAA – HPV no atendimento ambulatorial.

HPVPA – HPV prévio ou durante atendimento ambulatorial.

## 6. DISCUSSÃO

O estudo transversal mostrou que a população é em sua maioria composta por mulheres com faixa etária entre 22 e 46 anos, donas de casa, estudantes ou trabalham como domésticas. A maioria não possui carteira de trabalho assinada e predomina a renda familiar entre 1/2 a 2 salários mínimos. Um terço com o ensino fundamental incompleto. Cerca de 41,56% solteiras e 31,10% casadas. O alcoolismo presente em um terço da população, o tabagismo apenas em 7,78%.

Os resultados de prevalência de HPV são baseados na hipótese de que é provável a infecção para HPV quando se apresenta sinais de infecção por HPV pelo resultado da citologia cervical, sendo eles o esboço de coilócitos, ou as atipias em células escamosas de baixo ou alto grau.

Dessa forma, o HPV no estudo transversal estava presente em quase 19,52% da população, próximo ao valor de outro estudo que demonstrou 21,7% na região Nordeste no Brasil (AYRES; SILVA, 2010). Nos Estados Unidos, um estudo com mulheres de 20 a 24 anos, teve como prevalência 18,5% na época pré-vacina entre 2003 a 2006 e 12,1% pós-vacina em 2012 (MARKOWITZ *et al.*, 2016). Comparativamente, há ainda uma meta-análise de estudos, incluindo mais de 150.000 mulheres, demonstrando que a prevalência mundial de HPV é de aproximadamente 10% (DE SANJOSÉ *et al.*, 2007), o que mostra a ainda elevada prevalência na região pesquisada.

A análise em caso-controle das 210 pacientes de 2009 a 2012 não mostrou resultados confiáveis para Coitarca precoce em relação ao resultado positivo da citologia cervical realizado no atendimento, porém ao se considerar a história de infecção da paciente também, apresentou então Razão de chance de 1,92 (IC = 1,03-3,6) significando associação entre Coitarca precoce e infecção por HPV, com  $P = 0,03$  para o teste Qui-quadrado e  $P = 0,04$  para teste de Fisher. Resultado esse compatível com a literatura que considera Coitarca precoce como fator de risco para HPV (DE OLIVEIRA *et al.*, 2013).

A análise da variável “Vários parceiros” mostrou resultado considerável na avaliação com existência de alteração na citologia cervical ou história prévia de HPV, OR = 2,02 (IC = 0,98-4,12),  $P = 0,05$  para teste Qui-quadrado e  $P = 0,06$  para teste de Fisher. A literatura considera a relação com vários parceiros um importante fator de risco para o HPV. Estudos mostram que o risco de infecção por HPV nas

mulheres está diretamente relacionado ao número de parceiros sexuais masculinos e ao número de parceiros sexuais femininos dos parceiros masculinos (HO *et al.*, 1998).

A análise do Etilismo não mostrou resultados significativos nas duas categorias de avaliação do HPV, HPV nas consultas ou HPV nas consultas e prévio.

Quanto ao Tabagismo, a análise dessa variável não mostrou significância para HPV apenas nas consultas, mostrou significância quando se considerou o resultado positivo de lesões indicativas de na categoria de HPV nas consultas ou se a paciente apresentava história prévia de HPV, sendo OR = 2,37 (IC = 1,02-5,51) com P = 0,04 para teste Qui-quadrado e Fisher.

O papel do tabagismo ainda é controverso hoje quanto a sua relação ao HPV.

Coortes americanas, onde a mulher tem uma prevalência de tabagismo relativamente maior que varia de 27,8% a 32,4% (GIULIANO *et al.*, 2002), foi relatado que o tabagismo protege contra a infecção pelo HPV (HO *et al.*, 1998).

Um estudo recente transversal de base populacional, realizado no Canadá e publicado em outubro de 2014 demonstrou relações dose-resposta estatisticamente significativas entre uso atual do tabaco e infecção oral por HPV-16. Segundo o estudo, o consumo de tabaco tem efeitos imunossupressores locais e sistêmicos, no entanto, os mecanismos biológicos específicos subjacentes às associações observadas não foram determinados. O estudo afirma que, o tabaco pode alterar os determinantes da prevalência oral de HPV-16, como incidência, persistência ou reativação da infecção (FAKHRY; GILLISON; D'SOUZA, 2014).

Na literatura também está estabelecido que o tabagismo pode alterar a flora vaginal da mulher sendo fator de risco para infecções, como a vaginose bacteriana (INSTITUTO DE MICROBIOLOGIA PAULO GOES).

Três estudos recentes evidenciaram a associação de tabagismo e infecção por HPV em colo do útero. Um deles, estudo de coorte recente realizado na Arábia Saudita com 400 mulheres, em que 113 eram fumantes, demonstrou haver associação entre tabagismo e infecção por HPV (P<0.01). (ALHAMLAN *et al.*, 2016). Outro estudo em coorte realizado na China com 3000 mulheres demonstrou que o risco de infecção por HPV era 5 vezes maior em fumantes (SHI *et al.*, 2017).

O terceiro, uma análise conjunta de 12 estudos transversais de 1999 a 2007, em toda a China, analisou a relação entre o tabagismo, à infecção por HPV de alto risco e a prevalência de NIC 2+ em 17.582 mulheres. O estudo mostrou associação

estatisticamente significativa entre tabagismo ativo e prevalência de HPV ou NIC2+ na presença de tabagismo passivo, infecção por HPV de 1,57 vezes (IC 95% = 1,14-2,15) e um risco de CIN2 + de 1,99 vezes (IC 95% = 1,02-3,88), uma associação ligeiramente significativa entre tabagismo passivo e infecção por HPV (OR = 1,10; IC = 1,00-1,24) e mostrou que o fumo ativo produziu um risco aumentado de 1,45 vezes de contrair HPV, mas não mostrou associação de tabagismo passivo e NIC2+ (OR= 0,87; IC = 0,68-1,12).

Dada a importância da infecção por HPV na progressão do câncer de colo do útero, nosso estudo explorou o papel do tabagismo sobre o risco de contrair HPV e mostrou que o fumo ativo produziu um risco aumentado de 2,37 (IC = 1,02-5,51) de contrair HPV. Pode haver fatores de confusão que são responsáveis por esses achados, por exemplo, outro estudo sugeriu que o tabagismo poderia parecer aumentar o risco de adquirir uma infecção cervical por HPV, por causa do efeito confuso do comportamento sexual de risco, o que está fortemente correlacionado com o tabagismo (COLLINS *et al.*, 2010). O estudo ainda possui algumas limitações, primeiro, foi baseado em auto-relato em questionário em vez de, por exemplo, detecção de nível de nicotina. Também não se avaliou a carga tabágica, se eram cigarros comerciais ou folhas de tabaco, nem informações sobre fumaça no local de trabalho ou outros locais e sobre tabagismo passivo. Além disso, o estudo foi realizado associando a grande probabilidade de HPV, com base nas lesões indicativas presentes no resultado da citologia oncológica ou pela história pregressa de HPV. Finalmente, o estudo baseou-se em um número relativamente pequeno de fumantes, apenas 25 tabagistas, de modo que os resultados podem ter sido distorcidos por alguns fumantes. De modo geral, este estudo mostra uma associação significativa entre tabagismo e HPV, no entanto, mais estudos são necessários para elucidar o papel do tabagismo na infecção por Papilomavírus humano.

É importante também avaliar que, a diferença entre as 697 pacientes no estudo transversal e as 210 que permaneceram em acompanhamento em mais atendimentos (permitindo o estudo em caso-controle), foi de 487 (69,87%) pacientes atendidas apenas 1 única vez, isso pode refletir uma importante baixa adesão às políticas de saúde da mulher.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma das mais importantes descobertas na investigação etiológica de câncer nos últimos 30 anos foi a demonstração da relação entre o Papilomavírus Humano e o câncer do colo do útero. Porém, há ainda poucos estudos sobre o HPV e suas características epidemiológicas, principalmente no Brasil, onde não traduzem a verdadeira magnitude dessa infecção.

Este estudo visou contribuir com dados sociodemográficos e com a análise de fatores que poderiam relacionar-se a infecção por HPV. A prevalência de HPV foi elevada, cerca de um quinto da população. Foi observada a associação entre precoce primeira relação sexual, vários parceiros sexuais e tabagismo com a infecção por HPV. Uma vez que o tabagismo é um comportamento de saúde modificável, um benefício considerável para a saúde pública pode ser decorrente de aproveitar-se das oportunidades iniciais de prevenção e controle, de modo que a campanha e os regulamentos contra o tabagismo são um bom começo.

## REFERÊNCIAS

ABRAO, F.S. Tratado de Oncologia Genital e Mamária. 1ª Ed. São Paulo-SP: Editora Roca, 1995.

ALHAMLAN, F.S.; KHAYAT, H.H.; RAMISETTY-MIKLER, S.; AL-MUAMMAR, T.A.; TULBAH, A.M. *et al.* Sociodemographic characteristics and sexual behavior as risk factors for human papillomavirus infection in Saudi Arabia. **International Journal of Infectious Diseases**. Volume 46, 94 - 99

ARBYN, M.; HERBERT, A.; SCHENCK, U.; NIEMINEN, P.; JORDAN, J. *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. **Cytopathology**. 2007; 18:133.

AYRES, A.R.G.; SILVA, G.A. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. **Rev. Saúde Pública**. São Paulo. v. 44, n. 5, p. 963-974. 2010.

BECKMANN, C.R.B.; LING, F.W.; BARZANSKY, B.M.; HERBERT, W.N.P.; LAUBE, D.W. **Ginecologia e Obstetrícia**. 4ª edição. São Paulo-SP: Revinter, 2012.

BEUTNER, K.R. Nongenital human papillomavirus infections. **Clin Lab Med**. 2000; 20(2):423-30

BONNEZ W.; REICHMAN R.C.; Papillomaviruses. In: **Principles and Practice of Infectious Diseases**. Fifth Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia. 2000. p.1630.

BROTHERTON, J.M.; FRIDMAN, M.; MAY, C.L.; CHAPPELL, G.; SAVILLE, A.M. *et al.* Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. **Lancet**. 2011; 377:2085.

BRUNI L.; BARRIONUEVO-ROSAS L.; ALBERO G.; SERRANO, B.; MENA, M. *et al.* Human papillomavirus and related diseases in the world: Summary report. **ICO HPV Information Centre**. December 15, 2016.

CARR J.; GYORFI, T. Human papillomavirus. Epidemiology, transmission, and pathogenesis. **Clin Lab Med**. 2000; 20:235.

CASTELLSAGUÉ, X.; NAUD, P.; CHOW, S.N.; WHEELER, C.M.; GERMAR, M.J. *et al.* Risk of newly detected infections and cervical abnormalities in women seropositive for naturally acquired human papillomavirus type 16/18 antibodies: analysis of the control arm of PATRICIA. **J Infect Dis**. 2014; 210:517.

CASTLE, P.E.; FETTERMAN, B.; AKHTAR, I.; HUSAIN, M.; GOLD, M.A. et al. Age-appropriate use of human papillomavirus vaccines in the U.S. **Gynecol Oncol.** 2009; 114(2):365-9.

CASTLE, P.E.; SCHIFFMAN, M.; BRATTI, M.C.; HILDESHEIM, A.; HERRERO, R. et al. A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. **J Infect Dis.** 2004; 190:458.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Genital hpv infection - fact sheet. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>>. Acesso em: 30 set. 2017.

CLIFFORD, G.M.; GALLUS, S.; HERRERO, R.; MUÑOZ, N.; SNIJDERS, P.J. et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. **Lancet.** 2005; 366(9490):991-8.

COLLINS, S.; ROLLASON, T.P.; YOUNG, L.S. WOODMAN, C.B.; Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. **Eur J Cancer.** 2010;46:405-11.

DE OLIVEIRA, G.R.; VIEIRA, V.C.; BARRAL, M.F.; DÖWICH, V.; SOARES, M.A. et al. Risk factors and prevalence of HPV infection in patients from Basic Health Units of an University Hospital in southern Brazil. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2013; 35(5): 226-32.

DE SANJOSÉ, S.; DIAZ, M.; CASTELLSAGUÉ, X.; CLIFFORD, G.; BRUNI, L. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **Lancet Infect Dis.** 2007; 7:453.

DE SANJOSE, S.; QUINT, W.G.; ALEMANY, L.; GERAETS, D.T.; KLAUSTERMEIER, J.E. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. **Lancet Oncol.** 2010; 11:1048.

DE VILLIERS, E.M.; FAUQUET, C.; BROKER, T.R.; BERNARD, H.U.; ZUR, HAUSEN. H. Classification of papillomaviruses. **Virology.** 2004; 324(1):17-27.

DOORBAR, J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. **Clin Sci.** (Lond), 2006; 110:525.

ENGEL, C. L.; NICOLICH, M. **Ginecologia.** Vol 6. Editora Medwriters, 2008.

FAKHRY, C.; GILLISON, M.L.; D'SOUZA, G. Uso do tabaco e infecção oral por HPV-16. **JAMA.** 2014; 312 (14): 1465-1467. doi: 10.1001 / jama.2014.13183

FRANCESCHI, S.; BAUSSANO, I. Naturally acquired immunity against human papillomavirus (HPV): why it matters in the HPV vaccine era. **J Infect Dis.** 2014; 210:507.

GENITAL HPV INFECTION - FACT SHEET. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>>. Acessado em: 17 de Out. de 2017.

GIULIANO, A.R.; SEDJO, R.L.; ROE, D.J.; HARRI, R.; BALDWI, S. et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). **Cancer Causes Control.** 2002;13:839-46.

HARIRI, S.; UNGER, E.R.; POWELL, S.E.; BAUER, H.M.; BENNETT, N.M; et al. Human papillomavirus genotypes in high-grade cervical lesions in the United States. **J Infec Dis.** 2012; 206:1878.

HARVARD MEDICAL SCHOOL. 2015, Disponível em: <https://hms.harvard.edu/news/hpv-vaccination-not-linked-riskier-sex>>. Acessado em: 25 de Out. de 2017.

HO G.Y.; BIERMAN R.; BEARDSLEY L.; BURK, R.D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. **N Engl J Med.** 1998; 338:423.

HOULIHAN, C.F.; DE SANJOSÉ, S.; BAISLEY, K.; CHANGALUCHA, J.; ROSS, D.A. et al. Prevalence of human papillomavirus in adolescent girls before reported sexual debut. **J Infect Dis.** 2014; 210:837.

INSTITUTO DE MICROBIOLOGIA PAULO GOES UFRJ. Microbiologia e saúde feminina. Disponível em: <<http://www.microbiologia.ufrj.br/portal/index.php/pt/destaques/novidades-sobre-a-micro/435-microbiologia-e-saude-feminina>>. Acessado em: 08 de Set. de 2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. Dia nacional de combate ao câncer. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/por-tipos.asp>>. Publicado em: 27 de Nov. de 2015. Acesso em: 18 de Nov. 2017.

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER. APPLEBY, P.; BERAL, V.; BERRINGTON DE GONZÁLEZ, A.; COLIN, D.; FRANCESCHI, S. *et al.* 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. **International Journal of Cancer.** 2006, v. 118, n.6, p. 1481-1495.

JOHNSON K.M.; KINES R.C.; ROBERTS J.N.; LOWY, D.R.; SCHILLER, J.T. et al. Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus. **J Virol.** 2009; 83:2067.

KARLSSON, R.; JONSSON, M.; EDLUND, K.; EVANDER, M.; GUSTAVSSON, A. et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. **Sex Transm Dis**. 1995; 22:119.

MACHALEK, D.A.; CHOW, E.P.; GARLAND, S.M.; WIGAN, R.; CORNALL, A.M. et al. Human Papillomavirus Prevalence in Unvaccinated Heterosexual Men After a National Female Vaccination Program. **J Infect Dis**. 2017; 215:202.

MARCHAND, L.; MUNDT, M.; KLEIN, G.; AGARWAL, S.C. Optimal collection technique and devices for a quality pap smear. **WMJ**. 2005; 104:51.

MARKOWITZ, L.E.; LIU, G.; HARIRI, S.; STEINAU, M.; DUNNE, E.F. et al. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. **Pediatrics**. 2016; 137:e20151968.

MARTIN-HIRSCH, P.; JARVIS, G.; KITCHENER, H.; LILFORD, R. Collection devices for obtaining cervical cytology samples. **Cochrane Database Syst Rev**. 2000; :CD001036.

MOSCICKI, A.B.; HILLS, N.; SHIBOSKI, S.; POWELL, K.; JAY, N. et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. **JAMA**. 2001; 285:2995.

NAYAR, R.; WILBUR, D.C. The Pap test and Bethesda 2014. **Cancer Cytopathol**. 2015; 123:271.

RODRÍGUEZ, A.C.; SCHIFFMAN, M.; HERRERO, R.; WACHOLDER, S.; HILDESHEIM, A. et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. **J Natl Cancer Inst**. 2008; 100:513.

ROSITCH, A.F.; BURKE, A.E.; VISCIDI, R.P.; SILVER, M.I.; CHANG, K. et al. Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. **Cancer Res**. 2012; 72(23):6183-90.

ROURA, E.; CASTELLSAGUÉ, X.; PAWLITA, M.; TRAVIER, R N.; WATERBOER, T., et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. **International Journal of Cancer**. 2014;135:453-66.

SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P.E.; JERONIMO, J.; RODRIGUEZ, A.C.; WACHOLDER, S. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet**. 2007; 370:890.

SERRANO, B.; ALEMANY, L.; TOUS, S.; BRUNI, L.; CLIFFORD, G.M. et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. **Infect Agent Cancer**. 2012; 7(1):38.

SHI, N.; LU, Q.; ZHANG, J.; LI, L.; ZHANG, J. *et al.* Analysis of risk factors for persistent infection of asymptomatic women with high-risk human papilloma virus. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**. Abril 2017.

VOOIJIS, G.P.; VAN DER GRAAF, Y.; ELIAS, A.G. Cellular composition of cervical smears in relation to the day of the menstrual cycle and the method of contraception. **Acta Cytol.** 1987; 31:417.

WINER, R.L.; LEE, S.K.; HUGHES, J.P.; ADAM, D.E.; KIVIAT, N.B. *et al.* Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. **Am J Epidemiol.** 2003; 157(3):218-26.

YANG, R.; YUTZY, W.H. 4<sup>th</sup>.; Viscidi R.P.; Roden R.B.; Interaction of L2 with beta-actin directs intracellular transport of papillomavirus and infection. **J Biol Chem.** 2003; 278:12546.

ZEDTWITZ, W.V. Professor de genética e biofísica molecular. **Escola de medicina de Yale**. EUA. 2016. Disponível em: <https://medicine.yale.edu/lab/dimaio/>> Acessado em: 25 de Out. de 2017.

## **ANEXOS**

**ANEXO A:** Sistema de classificação Bethesda 2014 para citologia cervical (NAYAR; WILBUR,2015).

---

**Tipo de amostra**

Indicar se esfregaço convencional (Papanicolau), preparação líquida (teste Pap) ou outro

---

**Adequação da amostra**

Satisfatório para avaliação (descrever presença ou ausência de componente de zona endocervical / transformação e outros indicadores de qualidade, por exemplo, obscurecimento parcial por sangue, inflamação etc.)

Insatisfatório para avaliação (*especificar motivo*)

Amostra rejeitada / não processado (*especificar motivo*)

Amostras processadas e examinadas, mas insatisfatórias para a avaliação da anormalidade epitelial por causa (*especificar motivo*)

---

**Categorização geral (opcional)**

Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade

Outros: por exemplo, células endometriais em uma mulher com mais de 45 anos

Anormalidade das células epiteliais (*especificar "escamosa" ou "glandular", conforme apropriado*)

---

**Interpretação / resultados**

---

**Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade**

(Quando não há evidência celular de neoplasia, indicar isso na "Categorização geral" acima e / ou na seção "Interpretação / resultados" do relatório - sejam eles organismos ou outras descobertas não neoplásicas)

---

**Resultados não neoplásicos (opcional para relatório)**

- Variações celulares não neoplásicas:
  - Metaplasia escamosa
  - Mudanças queratósicas
  - Metaplasia tubária
  - Atrofia
  - Alterações associadas à gravidez
- Alterações reativas de célula associadas a:
  - Inflamação (inclui reparação típica)
    - As Cervicite linfocítica (folicular)
  - Radiação
  - Dispositivo contraceptivo intrauterino (DIU)
- Situação das células glandulares pós-histerectomia

---

**Organismos**

*Trichomonas vaginalis*

Organismos de fungos morfológicamente consistentes com *Candida* spp.

Deslocamento de flora sugestivo de vaginose bacteriana

---

---

Bactérias morfológicamente consistentes com *Actinomyces* spp.

Alterações celulares consistentes com o vírus herpes

Mudanças celulares consistentes com citomegalovírus

---

#### **De outros**

---

Células endometriais (em uma mulher com mais de 45 anos)  
(também especificar se "negativo para a lesão intraepitelial escamosa")

---

#### **Anormalidades das células epiteliais**

---

- **Célula escamosa**
    - Células escamosas atípicas
      - De significado indeterminado (ASC-US)
      - Não é possível excluir HSIL (ASC-H)
    - Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL)  
(abrangendo: HPV / displasia leve / NIC-1)
    - Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL)  
(abrangendo: displasia moderada e grave, CIS, NIC-2 e NIC-3)
      - Com características suspeitas de invasão (*se a invasão é suspeita*)
    - Carcinoma de células escamosas
  - **Célula glandular**
    - Atípico
      - Endocervical célula
      - Endometrial célula
      - Glandular célula
    - Atípico
      - Endocervical célula
      - Glandular célula
    - Adenocarcinoma endocervical in situ
    - Adenocarcinoma
      - Endocervical
      - Endometrial
      - Extrauterino
      - Outra forma não especificada
- 

#### **Outras neoplasias malignas (*especificar*)**

---

#### **Teste adjunto**

---

Forneça uma breve descrição do (s) método (s) de teste e relate o resultado para que seja facilmente entendido pelo clínico

---

#### **Interpretação assistida por computador da citologia cervical**

---

Se o caso for examinado por um dispositivo automatizado, especifique o dispositivo e o resultado

---

#### **Notas e comentários educacionais anexados aos relatórios de citologia (*opcional*)**

---

As sugestões devem ser concisas e consistentes com as diretrizes de acompanhamento clínico publicadas por organizações profissionais (as referências a publicações relevantes podem ser incluídas)

---

## ANEXO B: Termo de Consentimento Livre Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA  
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidada a participar, como voluntária, na pesquisa: **“ESTUDO DO TABAGISMO E OUTROS FATORES DE RISCO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO”**.  
 Cujo objetivo é analisar a população de Mulheres atendidas pelo projeto de extensão “Assistência às Doenças Crônicas na Cidade Universitária da UFMA: Viva Saúde”, regulamentado pela Pró-Reitoria de Extensão, Cultura e Empreendedorismo da Universidade Federal do Maranhão (PROEXCE/UFMA), realizada no Núcleo de Imunologia Básica Aplicada da Universidade Federal do Maranhão, campus Bacanga, quanto aos aspectos epidemiológicos, resultado de Colpocitologia Oncótica para infecção por Papilomavírus humano (HPV) e fatores de risco associados, principalmente o tabagismo. No caso de você concordar em participar, favor assinar ao final deste documento. Você receberá uma cópia deste termo assinada em duas vias por você e pelo pesquisador responsável onde há o telefone e endereço do pesquisador (a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação antes e durante a pesquisa. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento sem nenhuma penalização e interrupção do seu acompanhamento.

Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a Instituição. **Local de Execução:** Universidade Federal do Maranhão – UFMA – Núcleo de Imunologia Básica e Aplicada– NIBA - Avenida dos Portugueses, 1966, Bacanga, Prédio do CCBS, Bloco 3, Sala 3A. Tel: 3272-8535, São Luís – MA.

**Critério de Inclusão dos Indivíduos:** Eu poderei ser incluída nesta pesquisa se atender aos seguintes critérios: Mulheres atendidas pelo menos 1 vez no NIBA da UFMA de 2009 a 2012 com informações das consultas presentes no banco de dados, coletadas através de ficha protocolo acrescentada ao resultado da citologia cervical. **Critério de Exclusão:** Mulheres com dados incompletos no banco de dados.

**Descrição do Estudo:** As informações foram analisadas primeiramente através de um estudo transversal como panorama geral da população e em um segundo momento como caso-controle para avaliar associação de fatores de risco para HPV. Realizar-se-á um estudo retrospectivo, descritivo e analítico da infecção por HPV e no período de 2009 a 2012. A população acima descrita será analisada com a finalidade avaliar resultados de citologia oncótica compatíveis com esboços de coilócitos, lesões precursoras de baixo e alto grau, indicativos de infecção por HPV e correlacionar com o Tabagismo e outros possíveis fatores de risco.

**Alternativa para o Estudo:** não se aplica.

**Exclusão dos Indivíduos:** Eu poderei ser excluída do projeto se não possuir dados completos no banco de dados.

**Direitos dos Indivíduos para recusar-se a participar ou retirar-se do estudo:** Eu entendo que minha participação no projeto é voluntária e posso recusar-me a participar ou posso interromper minha participação em qualquer hora, sem penalização.

**Direitos dos indivíduos quanto à privacidade:** Eu concordo com a publicação dos dados obtidos, desde que preservado o meu nome. Estou ciente que haverá total proteção à minha participação.

**Publicação das Informações:** As informações coletadas referentes ao projeto estarão disponíveis para a Equipe envolvida. Poderão ser publicados de acordo com o item anterior.

**Informação Financeira:** Minha participação neste estudo não implica em contrato de trabalho. Eu não receberei nenhuma compensação financeira para participar do estudo.

**Assinaturas:** O estudo foi discutido comigo e todas as questões foram respondidas. Eu concordo com os termos acima e aceito o recebimento de uma cópia desse consentimento.

---

Pesquisador Responsável

---

Voluntária

PARA QUAISQUER INFORMAÇÕES, POR FAVOR, DIRIGIR-SE A OS SEGUINTE ENDEREÇOS:

MÉDICA: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento. ENDEREÇO: Rua Duque Bacelar, Qd-33, nº 41, Quintas do Calhau CEP 65067510 São Luís – MA  
TELEFONE: (98) 98189-0191

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA:

ENDEREÇO: Avenida dos Portugueses, 1966, Prédio CEB Velho, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Sala 07 CEP 65080-805  
TELEFONE: (098) 3272-8701

**ANEXO C: Instrumento de Coleta de Dados**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL-

**FICHA PROTOCOLO**

**PROJETO: ESTUDO DO TABAGISMO E OUTROS FATORES DE RISCO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO**  
**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço atual: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Endereço anterior: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_ Grau de instrução: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_

Procedência: \_\_\_\_\_

A rural B urbano.

Carteira de trabalho \_\_\_\_\_

Renda familiar \_\_\_\_\_

**HISTÓRIA SOCIAL E HÁBITOS DE VIDA:**

Tabagismo: \_\_\_\_\_

Etilismo: \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES PESSOAIS**

1 - Coitarca: \_\_\_\_\_

A Até 15 anos B acima de 15 anos

2 - N° de parceiros: \_\_\_\_\_

A único B Dois ou mais

3 - DSTs: \_\_\_\_\_

A sim B não

4 - CONTRACEPTIVOS: \_\_\_\_\_

A sim B não

5 - OCORRÊNCIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE COLO DO ÚTERO

A sim B não

**ANTECEDENTES FAMILIARES**

6 - NEOPLASIAS: \_\_\_\_\_

A sim B não

**AVALIAÇÃO GINECOLÓGICA:**

7 - LESÕES VULVARES

A sim B não

8 - LESÕES VAGINAS

A sim B não

**CITOLOGIA ONCÓTICA:**

9- CITOPATOLOGIA

A - inflamatório

B - lesões intraepiteliais de baixo grau e HPV

C - lesões intraepiteliais de alto grau

D - carcinoma in situ

E - carcinoma microinvasor

F - carcinoma invasor

G – Esboço de Coilocitos (Sugestivo de HPV)