

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES COM CITOLOGIA ONCÓTICA DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE

HUMAN PAPILOMAVIRUS OF WOMEN WITH ONCOTIC CYTOLOGIC NORMAL

Vânia Lúcia Noronha¹, Rafael Noronha², Bruno Carmona³, Luis Antônio Macedo⁴,
Ermelinda M Cruz⁵, Cecília Naum⁶, Wyller Mello⁷, Luisa Villa⁸

RESUMO

Introdução: dentre os vírus de transmissão sexual, o HPV é o mais prevalente, podendo ser detectado em considerável número de mulheres sexualmente ativas, em estado de latência clínica. **Objetivo:** verificar a prevalência de HPV em mulheres com citologia oncótica dentro da normalidade. **Métodos:** em 433 mulheres de 30 a 45 anos submetidas a *screening* para câncer cérvico-uterino, nas quais o resultado citológico se mostrou dentro da normalidade, realizou-se pesquisa de HPV por PCR em material endocervical. O restante do espécime clínico que permaneceu na escova foi mergulhado em solução de PBS, encaminhado ao Instituto Evandro Chagas para extração do DNA e enviado ao Instituto Ludwig de Pesquisas Sobre o Câncer para realização de teste molecular. **Resultados:** a prevalência de HPV foi 6,9%; 91,5% já haviam sido submetidas a pelo menos um exame colposcópico; houve correlação positiva entre a prevalência do vírus e o número de parceiros, porém sem associação significativa; um grande número das participantes (315/433, 73%) iniciou atividade sexual antes dos 20 anos, sendo encontrada a maior prevalência no grupo cuja coitarca se deu com no máximo 14 anos. Outros possíveis co-fatores associados ao risco de HPV e câncer cervical foram analisados sem que se observasse correlação significativa. **Conclusão:** a prevalência de HPV não foi muito elevada, talvez porque se tratasse de mulheres na faixa de maior risco, que são as mulheres mais jovens. Dentre as variáveis epidemiológicas estudadas, observa-se que a iniciação sexual precoce foi uma constante.

Palavras-chave: Papilomavírus humano, HPV, citologia oncótica

ABSTRACT

Introduction: among virus of sexual transmission, HPV is the most prevalent. It can be detected in a great number of sexual active women in a clinical latent stage. **Objectives:** to verify "latent" infection of HPV in uterine cervix in women that had oncotic cytology in range of "normality". **Methods:** among 433 women, age 30 to 45 years old, submitted to screening of uterine cervical cancer with normal cytologic result, in endocervical samples. The rest of clinical specimen was dived in solution of PBS from cervicalextraction of DNA and molecular tests respectively Instituto Ludwig de Pesquisas Sobre o Câncer. **Results:** prevalence of HPV was 6,9%; 91,5% of them had being submitted at least to one colposcopic exam; there was a positive correlation between the prevalence of the virus and the number of sexual partneees, but without significant association. A great number of women (315/433, 73%) started their sexual activities before 20 years old. More prevalence of HPV was found in the group which first sexual intercourse occurred up to 14 years old. Other possible co-factors associated witch the riskof HPV and uterine cancer were evoluated, with no significant correlation. **Conclusion:** the prevalence of the HPV in the sample was not so hight as expected, probably because the sample did not ennore women at age of greatest risk . It was observed that preciosus sexual activies played a great role.

Keywords: Human Papillomavirus, prevalence of the HPV, oncotic cytology

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 17(1): 49-55, 2005

INTRODUÇÃO

O HPV é considerado o agente viral mais frequentemente transmitido por via sexual^{1,2}. Segundo estimativas do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) em 1996, cerca de 500 mil a 1 milhão de casos novos de infecção por HPV ocorrem anualmente³.

Dentre os cerca de 40 tipos que podem infectar o trato genital, costuma-se agrupá-los em tipos de baixo risco (6, 11, 26, 42, 44,

54, 70, 73), e de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 55, 56, 58, 59, 66, 68) para o desenvolvimento de câncer cervical uterino. Outros tipos, menos encontrados em carcinomas, porém frequentes em lesão intra-epitelial de baixo grau, são incluídos ora como de alto risco, ora como de risco intermediário⁴.

Clinicamente, os HPV podem expressar-se sob a forma de verrugas genitais, os condilomas acuminados, incluídos entre as DST mais frequentes⁵, até mesmo em países desenvolvidos, como Inglaterra e País de Gales, contribuindo com 97.240 casos no ano de 1996⁶. Nessa forma estão, via de regra, associados aos HPV 6 e 11⁷, e raramente encontrados em cérvix uterina⁸. Por outro lado, os condilomas planos são mais frequentes em colo uterino^{9,10}, recebendo a denominação de infecção subclínica pelo HPV, uma vez que só podem ser visualizados através do colposcópico.

¹Mestre em Medicina Tropical. Professora Auxiliar de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade do Estado do Pará.

^{2,3,4} Ex-internos do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará.

^{5,6}Médicas do Serviço de Citopatologia do LACEN/PA.

⁷Pesquisador do Serviço de Virologia Geral do Instituto Evandro Chagas.

⁸Pesquisadora do Instituto Ludwig de Pesquisas Sobre o Câncer.

A maior importância do estudo desses vírus, entretanto, deve-se a sua indiscutível associação a processos malignos em cérvix uterina¹¹⁻¹³.

A detecção de HPV, por técnica de biologia molecular, em mulheres com citologia oncótica dentro da normalidade, sugere latência clínica. A evolução pode ser o *clearance* espontâneo ou, dependendo de inúmeras variáveis, o desenvolvimento de lesões neoplásicas em colo uterino. Estudos demonstram que os HPV podem ser encontrados em parcela significativa de mulheres sexualmente ativas, em estado de latência clínica. Para Villa¹², o percentual de mulheres nessa situação oscila entre 10% a 40%, sendo os maiores índices encontrados nas mais jovens. Para outros, a prevalência de HPV na ausência de expressão clínica situa-se entre 40% e 60%¹⁴ e de acordo com Perez *et al*¹⁵, 80% das mulheres podem estar infectadas por esses vírus, em algum período de sua vida sexual, embora somente uma parcela reduzida daquelas infectadas por HPV de tipos considerados oncogênicos desenvolva lesão maligna em cérvix uterina¹⁶.

OBJETIVOS

- Verificar a prevalência de HPV por PCR em mulheres com citologia oncótica dentro dos limites de normalidade.
- Verificar a frequência de exames preventivos prévios realizados por cada participante e caracterizar as variáveis epidemiológicas.
- Caracterizar as variáveis epidemiológicas (reprodutivas e comportamentais) que associadas a determinados tipos de HPV representam maior risco para desenvolvimento de alterações pré-malignas e malignas em cérvix uterina.

MÉTODOS

Estudo transversal e prospectivo realizado na Unidade Materno-Infantil do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (UMI/CCBS) da Universidade do Estado do Pará. As pacientes que, no período de agosto de 2001 a agosto de 2002, procuraram a UMI/CCBS para realização do exame preventivo do câncer de colo uterino, foram esclarecidas sobre a finalidade do projeto e convidadas a participar do mesmo. Aquelas que concordaram, assinaram Termo de Consentimento Pós-Informado e responderam a questionário padronizado, cujo conteúdo foi imprescindível para o cumprimento dos objetivos propostos. Como critérios de inclusão, exigiu-se idade de 30 a 45 anos, procura espontânea pelo exame de PCCU, não estar em período gestacional, não ser hysterectomizada nem ter sido submetida a cirurgia em colo uterino.

Após anamnese, as pacientes foram submetidas, em posição ginecológica, à inspeção dos órgãos genitais externos e ao exame especular. Estas etapas foram precedidas de breve explicação sobre o procedimento. Em seguida, por meio de escova apropriada (*Citobrush*), foi coletado material da cérvix uterina (junção escamocolumnar), realizando-se esfregaço celular em lâmina de vidro, o qual foi fixado em álcool e encaminhado para o

Laboratório de Saúde Pública (LACEN) da Secretaria de Saúde do Estado do Pará, onde se realizou o exame citológico. A escova coletora foi mergulhada em solução de PBS, e o material dela resultante foi conservado a -70°C para pesquisa de HPV.

Nas pacientes com resultado citológico mostrando “alterações celulares benignas reativas e/ou reparativas”, ou seja, dentro dos limites da normalidade (433/500), verificou-se a prevalência de HPV. A extração do DNA para pesquisa de HPV ocorreu no Instituto Evandro Chagas (Belém, PA) e a realização da técnica de PCR, no Instituto Ludwig de Pesquisas Sobre o Câncer (São Paulo, SP).

Na análise estatística, foi utilizado o *software* EPI-INFO, *Centers for Diseases Control and Prevention*, Atlanta, Geórgia, EUA. Foram calculadas prevalências e/ou *odds ratio* das variáveis estudadas e definidos como significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

No que diz respeito ao estado civil, verificou-se que mais de 2/3 eram casadas ou viviam em concubinato (**Tabela 1**), presumindo-se parceria sexual fixa.

No tocante à escolaridade, mais da metade das pacientes concluiu pelo menos o primeiro grau, sendo que um pequeno grupo referiu escolaridade universitária (**Tabela 2**).

A **Figura 1** mostra que o DNA de HPV foi detectado por PCR em material de cérvix uterina de aproximadamente 7% das participantes, com resultado citológico dentro da normalidade.

Conforme demonstra a **Figura 2**, a grande maioria das participantes já havia realizado, pelo menos uma vez, o exame PCCU.

Considerando-se o número de parceiros sexuais, observa-se que a grande maioria (320/433) admitiu no máximo quatro parceiros sexuais. Houve tendência a maior chance na detecção de HPV nas mulheres com maior número de parceiros sexuais durante a vida (**Tabela 3**), embora não haja resultado significativo na análise estatística.

Coitarca na adolescência ocorreu em 315/433 das mulheres examinadas. A prevalência de HPV foi maior no grupo em que a iniciação sexual ocorreu antes dos 15 anos de idade (**Tabela 4**). Não houve associação estatística entre a presença de HPV e a precocidade sexual.

Anticoncepcional oral por período igual ou superior a cinco anos foi utilizado por um número reduzido de mulheres (28/433), de acordo com **Tabela 5**. Não houve diferença estatística na prevalência de HPV entre os dois grupos ($p > 0,05$).

A prevalência de HPV (**Tabela 6**) distribuiu-se homogênea entre os vários grupos, tendo sido discretamente mais elevada naquelas que negavam história de gestação ($p > 0,05$). O maior contingente de mulheres situou-se no grupamento que informou ter tido de duas a quatro gestações (292/433).

História de tabagismo (**Tabela 7**) por tempo igual ou superior a um ano foi reportada por 113/433 das participantes. A prevalência de HPV nos grupos fumantes e não-fumantes não apresentou diferença significativa ($p > 0,05$).

Tabela 1 – Distribuição das pacientes com Papanicolaou dentro dos limites da normalidade, segundo estado civil, UMI-CCBS, UEPA, Belém-PA, agosto 2002 a agosto 2003.

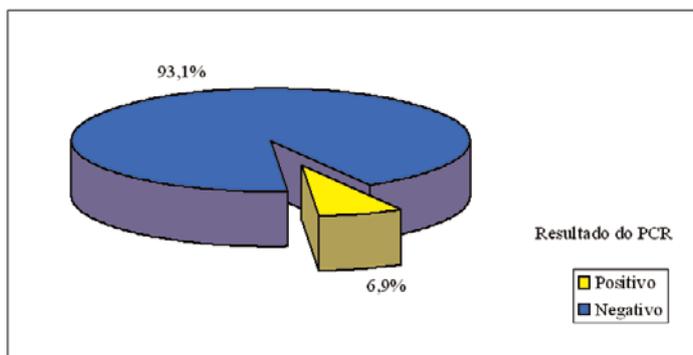
| Estado civil | Nº | % |
|--------------|------------|--------------|
| Solteira | 70 | 16,2 |
| Casada | 141 | 32,6 |
| Viúva | 12 | 2,8 |
| Separada | 49 | 11,3 |
| Concubinato | 161 | 37,2 |
| Total | 433 | 100,0 |

Fonte: UMI/CCBS-UEPA

Tabela 2 – Distribuição das pacientes com Papanicolaou dentro dos limites da normalidade, segundo escolaridade, UMI-CCBS, UEPA, Belém-PA, agosto 2002 a agosto 2003.

| Grau de escolaridade | Nº | % |
|----------------------|------------|--------------|
| Analfabeto | 2 | 0,5 |
| 1º grau incompleto | 179 | 41,3 |
| 1º grau completo | 132 | 30,5 |
| 2º grau completo | 101 | 23,3 |
| 3º grau completo | 19 | 4,4 |
| Total | 433 | 100,0 |

Fonte: UMI/CCBS-UEPA

**Figura 1** – Distribuição das pacientes com Papanicolaou dentro dos limites da normalidade, segundo resultado do teste de PCR, UMI-CCBS, UEPA, Belém-PA, agosto 2002 a agosto 2003.

Fonte: UMI/CCBS-UEPA.

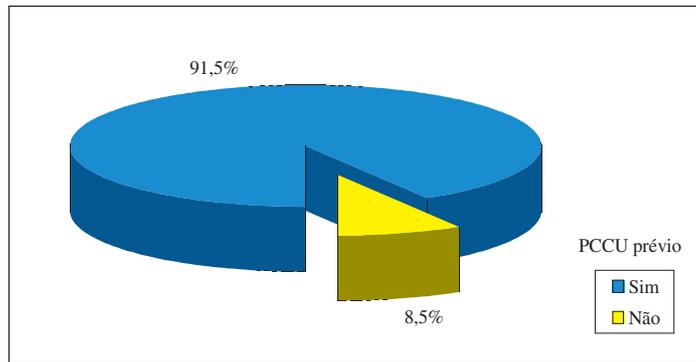


Figura 2 – Distribuição das pacientes com Papanicolaou dentro dos limites da normalidade, segundo realização prévia de exame preventivo de câncer do colo uterino, UMI-CCBS, UEPA, Belém-PA, agosto 2002 a agosto 2003.

Fonte: UMI/CCBS-UEPA.

Tabela 3 – Prevalência de infecção por HPV, com *odds ratio* e 95% de intervalo de confiança, em pacientes com Papanicolaou dentro dos limites da normalidade, segundo número de parceiros, UMI-CCBS, UEPA, Belém-PA, agosto 2002 a agosto 2003.

| Número de parceiros | DNA-HPV (PCR) Positivo | OD* (IC 95%)** |
|---------------------|------------------------|--------------------------|
| 1 | 4/115 (3,5%) | 0,4047 (0,1381 – 1,1860) |
| 2-4 | 15/205 (7,3%) | 1,1211 (0,5338 – 2,3542) |
| 5-10 | 9/95 (9,5%) | 1,5797 (0,6982 – 3,5740) |
| Mais de 10 | 2/18 (11,1%) | 1,7277 (0,3782 – 7,8932) |
| Total | 30/433 (6,9%) | |

Fonte: UMI/CCBS-UEPA.

*OD (*odds ratio*).

**IC 95% (95% de intervalo de confiança).

Tabela 4 – Prevalência de infecção por HPV, com *odds ratio* e 95% de intervalo de confiança, em pacientes com Papanicolaou dentro dos limites da normalidade, segundo coitarca, UMI-CCBS, UEPA, Belém-PA, agosto 2002 a agosto 2003.

| Coitarca | DNA-HPV (PCR) Positivo | OD* (IC 95%)** |
|--------------|------------------------|--------------------|
| 7 a 14 anos | 5/45 (11,1%) | 1,82 (0,57 – 5,36) |
| 15 a 19 anos | 15/270 (5,6%) | 0,58 (0,26 – 1,30) |
| 20 ou mais | 10/118 (8,5%) | 1,37 (0,58 – 3,19) |
| Total | 30/433 (6,9%) | |

Fonte: UMI/CCBS-UEPA.

*OD (*odds ratio*).

**IC 95% (95% de intervalo de confiança).

Tabela 5 – Prevalência de infecção por HPV, com *Odds ratio* e 95% de intervalo de confiança, em pacientes com Papanicolaou dentro dos limites da normalidade, segundo resultado, uso de anticoncepcional por período igual ou maior que cinco anos, UMI-CCBS, UEPA, Belém-PA, agosto 2002 a agosto 2003.

| Anticoncepcional oral | DNA-HPV (PCR) Positivo | OD*(IC95%) |
|-----------------------|------------------------|--------------------|
| Sim | 2/26 (7,7%) | 1,13 (0 – 5,31) |
| Não | 28/407 (6,9%) | 0,89 (0,19 – 5,72) |
| Total | 30/433 (6,9%) | |

Fonte: Protocolo do trabalho.

*OD (*odds ratio*).

**IC 95% (95% de intervalo de confiança).

Tabela 6 – Prevalência de infecção por HPV, com *odds ratio* e 95% de intervalo de confiança, em pacientes com Papanicolaou dentro dos limites da normalidade, segundo número de gestações, UMI-CCBS, UEPA, Belém-PA, agosto 2002 – agosto 2003.

| Número de gestações | DNA-HPV (PCR) Positivo | OD* (IC 95%)** |
|---------------------|------------------------|--------------------|
| 0 | 3/24(12,5%) | 2,02 (0,45 – 7,79) |
| 1 | 3/40 (7,5%) | 1,10 (0,25 – 4,05) |
| 2 a 4 | 18/292 (6,2%) | 0,71 (0,31 – 1,61) |
| 5 a 7 | 5/64 (7,8%) | 1,17 (0,38 – 3,38) |
| 8 a 10 | 1/13 (7,7%) | 1,12 (inválido) |
| Total | 30/433 (6,9%) | |

Fonte: Protocolo do trabalho.

*OD (*odds ratio*).

**IC 95% (95% de intervalo de confiança).

Tabela 7 – Prevalência de infecção por HPV em pacientes com Papanicolaou, com *odds ratio* e 95% de intervalo de confiança, com Papanicolaou dentro dos limites da normalidade, segundo história de tabagismo, UMI-CCBS, UEPA, Belém-PA, agosto 2002 a agosto 2003.

| Tabagismo | DNA-HPV (PCR) Positivo | OD* (IC 95%)** |
|--------------|------------------------|--------------------|
| Sim | 9/113 (7,9%) | 1,23 (0,50 – 2,94) |
| Não | 21/320 (6,6%) | 0,81 (0,34 – 1,98) |
| Total | 30 (6,9%) | |

Fonte: Protocolo do trabalho.

*OD (*odds ratio*).

**IC 95% (95% de intervalo de confiança)

DISCUSSÃO

A detecção de HPV (**Figura 1**) encontrada, foi de 6,9% (30/433). Embora trabalhos de prevalência tenham sido desenvolvidos por pesquisadores locais^{17,18}, não se encontrou, na região, estudo visando a detecção do vírus em amostras de mulheres cujo laudo citológico demonstrasse resultado dentro da normalidade, situação definida como latência clínica do HPV. Tal denominação, entretanto, está sujeita a restrições, principalmente quando se utiliza como único critério de avaliação de normalidade a colpocitologia, cuja sensibilidade oscila em torno de 60%¹⁹.

Corroborando com os resultados aqui encontrados, Liaw *et al.*¹¹, estudando, em Taiwan, mulheres de 30 a 64 anos (70% delas com idade entre 30 a 49 anos), com citologia oncótica dentro dos parâmetros considerados normais, encontraram prevalência de HPV em cérvix uterina, por PCR, em 9,2% de sua casuística. Van den Brule *et al.*²⁰, também utilizando técnica de PCR em espécimes clínicos cuja citologia oncótica foi considerada normal, obtiveram percentuais de 3,4% a 14%, conforme se tratasse de clientela assintomática ou com queixas ginecológicas, respectivamente.

Por outro lado, em estudo realizado na Califórnia, com universitárias (cuja média de idade situava-se em 22,9 anos) submetidas a exame ginecológico de rotina, Bauer *et al.*²¹, encontraram

DNA de HPV, por PCR, em 31% (130/421) daquelas com citologia dentro da normalidade. É sabido que, embora mulheres jovens apresentem as mais altas prevalências de HPV, uma vez que estão iniciando a atividade sexual, na grande maioria das vezes haverá *clearance* viral espontâneo²². É pertinente destacar, embora com reservas devido ao tamanho da casuística, que Young *et al.*²³, detectaram, por PCR, prevalência de HPV em 70% das 10 mulheres com Papanicolaou dentro da normalidade e faixa etária de 20-45 anos (média de 27 anos), que compuseram sua pesquisa.

Utilizando técnica de hibridização *in situ*, recurso molecular diferente do utilizado neste estudo, de Villiers *et al.*²⁴, detectaram HPV em 10% das amostras cervicais de mulheres na faixa etária de 15 a 50 anos, com Papanicolaou dentro da normalidade. Do mesmo modo, HPV “latente” em cérvix uterina foi identificado em 17% de uma população ao acaso e em 29% das mulheres recrutadas em um serviço de pré-natal²⁵. Prevalência de 27% de HPV (16 e 18) foi descrita, em 1994, por Venuti *et al.*²⁶, examinando pela técnica de hibridização *in situ* material proveniente de mulheres (idade média de 38 anos) com cérvix morfológicamente normal.

A Organização Mundial de Saúde preconiza que, a cada ano, pelo menos 10% da população sexualmente ativa seja submetida ao exame citológico de material cervical uterino, entretanto, a

redução significativa do óbito por câncer de colo de útero só ocorrerá se cada mulher tiver a oportunidade de realizar, a intervalo inferior a três anos, pelo menos dois exames¹⁹. A grande maioria das pacientes deste estudo (**Figura 2**) já havia sofrido, no mínimo, um exame preventivo do câncer de colo uterino antes de participar desta pesquisa. Entretanto, não se pode deixar de registrar que, mesmo se tratando de mulheres com idade mínima de 30 anos e com um significativo contingente (72%) admitindo precocidade na iniciação sexual, pouco menos de 10% delas estavam pela primeira vez sendo rastreadas para patologia em cérvix uterina.

A população estudada não deve ser considerada sexualmente promíscua, visto que cerca de um quarto das pacientes referiram contato sexual com apenas um parceiro durante toda a vida, e aproximadamente três quartos, do total admitiram o máximo de quatro parceiros. Observa-se que a frequência de HPV se mostrou diretamente relacionada com o aumento do número de parceiros (**Tabela 3**). Corroborando com esses resultados, Ley *et al.*²⁷, estudando universitárias da Califórnia, encontraram uma nítida progressão da prevalência de HPV, naquelas que, até o momento da entrevista, afirmavam haver se relacionado com quatro ou mais pessoas. Reeves *et al.*²⁸, em pesquisa realizada no Panamá e em Herrera, com mulheres de 20 a 49 anos, e Burk *et al.*²⁹, com casuística composta por alunas de uma Universidade Norte-Americana, também encontraram relação direta entre essas duas variáveis.

Muito embora diversos estudos associem a idade precoce do primeiro coito ao desenvolvimento de neoplasias em cérvix uterina, a associação entre coitarca e presença de HPV é discutida. Verificou-se, neste estudo, que um grande contingente (315/433) se iniciou sexualmente ainda na adolescência, com maior prevalência de HPV no grupo em que a atividade sexual ocorreu entre sete e 14 anos. Entretanto, não houve associação entre essa variável e a presença do HPV (**Tabela 4**). Estudo realizado no Brasil, por Villa *et al.*³⁰, com mulheres assintomáticas, também não evidenciou tal correlação. Por outro lado, Ley *et al.*²⁷, encontraram relação positiva entre coitarca precoce e infecção por HPV.

Estudos relacionando o uso de contraceptivos orais com o risco de câncer cervical são complexos³². Pílula anticoncepcional vem sendo inconsistentemente associada à infecção por HPV^{27,32}. Estudos recentes encontraram um elevado risco de câncer cervical invasivo entre mulheres com HPV que faziam uso de anticoncepcional oral. Assim, parece que contraceptivos orais promovem a atividade do HPV, desde que a infecção tenha ocorrido^{33,34}. Nesta pesquisa observou-se que somente uma parcela reduzida das mulheres investigadas admitiu uso de anticoncepcionais orais, sendo a prevalência de HPV próxima à encontrada no grupo que negou a utilização desse meio de contracepção por período igual ou maior que cinco anos (**Tabela 5**). O seguimento dessas pacientes seria fundamental para comparar com os achados dos autores supracitados.

A frequência de HPV foi discretamente mais elevada nas mulheres nuligestas (**Tabela 6**). Embora a detecção de HPV possa ser ligeiramente mais freqüente durante o período gestacional³³, a prevalência de HPV não é maior em múltiparas³².

A prevalência de HPV entre as fumantes esteve em torno de 8%, próxima à encontrada entre as que não possuem esse hábito (**Tabela 7**). Vários trabalhos correlacionam o tabagismo com o câncer cervical. A relação entre fumo e infecção por HPV, entretanto, é controversa^{31,32}, acreditam que o tabagismo é fortemente associado ao risco de infecção por HPV, devido à correlação entre hábito de fumar e comportamento sexual, ou seja, dentre as fumantes se encontraria um maior contingente de mulheres com maior liberalidade sexual.

CONCLUSÃO

Cerca de 7% (30/403) das participantes estavam infectadas pelo HPV, mesmo com resultado de Papanicolaou dentro da normalidade, caracterizando “latência clínica” do vírus.

Levando-se em conta a significativa possibilidade de resultados falso positivos à citologia, a idade das mulheres que compõem o estudo e a associação entre HPV e câncer cervical uterino, presume-se que uma parte delas necessitará, no futuro, de assistência especializada. Deve-se observar, no entanto, que a tipificação do HPV (não realizada neste trabalho) seria fundamental para identificar aquelas sob maior risco. Por outro lado, cumpre ressaltar que a presença de HPV em mulheres com resultado citológico normal, na ausência de alterações citológicas, permitiria uma investigação mais apurada, mas nunca intervenção terapêutica (reservada àquelas com alterações morfológicas).

Não é demais observar sobre a possibilidade de *clearance* espontâneo, mesmo em pacientes na faixa etária aqui estudada, daí a necessidade de um maior esclarecimento a respeito de um resultado de teste positivo para HPV, poupando-as de um maior desgaste emocional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Becker TM. & Stone KM. Genital human papillomavirus infection. A growing concern. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1987; 14(2): 389-396.
2. Jacyntho, C. & Almeida Filho GL. Introdução-Histórico. In: Jacyntho C, Almeida Filho GL. HPV Infecção Genital Feminina e Masculina. Rio de Janeiro: Revinter; 1994. p. 1-4.
3. Okada MMK, Gonçalves MAG, Giraldo PC. Epidemiologia e patogênese do papilomavirus humano. I Consenso Brasileiro de HPV. On line. ed.; Versão para Word 7.0. Disponível na World Wide Web:<> 07/07/2003.
4. Villa LL, Human Papillomaviruses and Cervical Câncer. In: *Advances in Cancer Research*, San Diego, 1977.
5. Naud P. Análises dos achados citológicos, histológicos e polimerase chain reaction em mulheres com diagnóstico de infecção genital por papilomavirus humano. *Rev HCPA* 1996; 16(3): 227-229.
6. Michael WA. Um problema em transformação e crescimento. In: *ABC das Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 2000.
7. Helberg D, Borendal N, Sikström B. Comparation of Women with Cervical Human Papillomavirus infection and genital warts. I. Some behavioural factors and clinical findings. *Genitourinary Medicine* 1995; 71(2): 88-91.
8. Shah KV & Howley PM. Papillomaviruses. In: Fields, BN & Knipe DM (Coord.). *Virology*. 2ª Ed. New York: Raven Press; 1990. p. 1651-1676.
9. Meisels A. Condylomatous lesions of the cervix. II Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytology* 1977; 21(3): 379-390.
10. Reid R. Noncondylomatous cervical wart virus infection. *Obstetrics and Gynecology* 1980; 55(4): 476-483.
11. Liaw KL. Human Papillomavirus and Cervical Neoplasia: a case-control study in Taiwan. *International Journal of Cancer* 1995; 62(5): 565-571.

12. Villa LL. Papillomavirus humano e Câncer do Colo do Útero. *Laes & Haes* 1995; 47(4): 57-62.
13. Kónya J. Correlation of Human Papillomavirus 16 and 18 with Prognostic Factors in Invasive Cervical Neoplasias. *Journal of Medical Virology* 1995; 46(1): 1-6.
14. Krobs Ii. Concepción recientes en el manejo de las infecciones por HPV. Um panorama general. Câncer cérvico uterino y lesiones premalignas. México: Corporación Gráfica Aro; 1993.
15. Perez AP. & Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2000; 43(3): 352-362.
16. Schiffman MH. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85 (12): 958-964.
17. Mello WA. Human Papillomavirus and cancers in northern Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 1992; 87(3): 445-447.
18. Noronha V. Papilomavirus humano associado a lesões de cérvix uterina. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1999; 32(3): 235-240.
19. Mascotti G. Estratégias para um programa de rastreamento do câncer de colo uterino. *GO Atual* 1994; 3(9): 13-17.
20. Van Den Brulle A.J. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal Cancer* 1991; 48: 404-408.
21. Bauer HM. Genital Human Papillomavirus Infection in Female University Students as Determined by a PCR-Based Method. *JAMA* 1991; 265(4): 23-30.
22. Hildesheim A. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women in Portland, Oregon. *Journal of Infection Diseases* 1994; 169: 235-240.
23. Young LS The polymerase chain reaction: a new epidemiological tool for investigating cervical human papillomavirus infection. *BMJ* 1989; 298(7): 14-18.
24. De Villiers EM. Human Papillomavirus infection in women with and without abnormal cervical cytology. *The Lancet* 1987; 26: 703-705.
25. McNab JCM. Human papillomavirus in clinically and histologically normal tissue of patients with genital cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1052-1058.
26. Venutti A, Badaracco G, Sedati A. Determinants of human papillomavirus types 16 and 18 infections in the lower female genital tract in an Italian population. *European Journal Gynaecology Oncology* 1994; 15(3): 205-210.
27. Ley C, Bauer HM, Reingold A. Determinants of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *Journal of the National Cancer Institute* 1991; 83(14): 997-1003.
28. Reeves WC. Risk Factors for Genital Papillomavirus Infection in Populations at High and Low Risk for Cervical Cancer. *The Journal of Infectious Diseases* 1994; 170: 753-758.
29. Burk EA. Sexual Behavior and Partner Characteristics Are the Predominant Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *Journal Infectious Diseases* 1996; 174: 679-689.
30. Villa LL. Epidemiologic correlates of Cervical Neoplasia and Risk of Human Papillomavirus Infection in Asymptomatic Women in Brazil. *Journal of the National Cancer Institute*; 1(5): 23-31.
31. Schiffman MH & Brinton LA. The Epidemiology of Cervical Carcinogenesis. *CANCER Supplement* 1995; 76(10): 1888-1900.
32. Hildesheim A. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. *Sex Transm Disease* 1993; 20(3): 279-285.
33. Bosch EA. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *International biological study group. Journal National Cancer Institute* 1995; 87 (11): 796-802.
34. Eluf-Neto J. Human papillomavirus and invasive cancer in Brazil. *Br Journal Cancer* 1994; 69: 114-119.

Endereço para correspondência:**VÂNIA LÚCIA NORONHA**

Av. Governador José Malcher, 1434/901.

Nazaré, Belém, PA. CEP: 66060-230.

E-mail: vanianoronha@iec.pa.gov.br

Recebido em: 11/01/05

Aprovado em: 14/03/05