



# Prevalência de infecção por HPV e fatores associados em população de baixa renda no município do Rio de Janeiro

*Gulnar Azevedo e Silva<sup>1</sup>, Maria do Carmo Esteves da Costa<sup>2</sup>, Mirian Carvalho de Souza<sup>2</sup>, Liz Maria de Almeida<sup>2</sup>, Lia Jascone da Veiga<sup>3</sup>, Amanda Chaves Pinto<sup>3</sup>, Jacyara Maria Brito Macedo<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Social/UERJ

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde

<sup>3</sup>Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes/UERJ

Setembro 2008

## **Equipe de Pesquisa**

---

### ***Pesquisadores segundo instituição***

#### ***Universidade do Estado do Rio de Janeiro***

- Gulnar Azevedo e Silva, *Instituto de Medicina Social*
- Jacyara Maria Brito Macedo, *Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes*
- Amanda Chaves Pinto, *Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes*
- Lia Jascone da Veiga, *Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes*
- Heloísa Carneiro R. Guillobel, *Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes*

#### ***Instituto Nacional de Câncer***

- Maria do Carmo Esteves da Costa, *Coordenação de Prevenção e Vigilância*
- Mirian Carvalho de Souza, *Coordenação de Prevenção e Vigilância*
- Liz Maria de Almeida, *Coordenação de Prevenção e Vigilância*
- Lucília Maria Gama Zardo, *Divisão de Patologia*
- Olímpio Ferreira de Almeida Neto, *Hospital do Câncer II*
- Luís Felipe Leite Martins, *Coordenação de Prevenção e Vigilância*
- José de Azevedo Lozana, *Coordenação de Prevenção e Vigilância*

## **Equipe de Pesquisa**

---

### ***Técnicos:***

Andreia França Ribeiro

Antonio Maria da Silva Negrão

Bianca Bahiana

Carmen Justina Gamarra

Eliã da Silva Aguiar

Evaneide Aquino de Moraes

Maria Cristina Pereira Marques

Neile Alves de Carvalho

Sergio Ricardo de Carvalho Araújo

Tadeu Brazuna Monteiro

### **FINANCIAMENTO:**

GlaxoSmithKline, Instituto Nacional de Câncer, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Apoio: Centro de Saúde Ernesto Zeferino Tibau Júnior/SMS - Rio de Janeiro

## **Introdução**

---

**. No mundo: 493.243 mulheres são diagnosticadas com câncer cervical/ano e 273.505 morrem em decorrência da doença; segundo tipo mais freqüente entre mulheres entre 15 e 44 anos de idade.**

**(Castellsagué *et al.*, 2007)**

**. Países em desenvolvimento - maior incidência, a sobrevida média é menor que em países desenvolvidos por conta do diagnóstico tardio.**

**(Ministério da Saúde, 2007; Waggoner, 2003)**

**. No Brasil, para todo o país - mortalidade estável entre 1979 e 2005, com queda nas capitais.**

**(Divisão de Informação/CONPREV/Ministério da Saúde, 2008)**

**. Estado do Rio de Janeiro - no grupo de estados com maior incidência estimada (25,63/100.000 mulheres)**

# **Introdução**

---

- . **Classificação epidemiológica proposta por Muñoz:**
  - grupo de baixo risco: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6 108;
  - grupo de alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59;
  - grupo de provável alto risco: 26, 53, 66, 68, 73 e 82.

(Muñoz, 2003; Muñoz *et al.*, 2006)
- . **HPV 16 e HPV 18 - detectados em quase a totalidade dos carcinomas de células escamosas, e em grande parte dos adenocarcinomas e dos subtipos mais raros de câncer cervical (Milde-Langosch e Riethdorf, 2003)**
- . **Casos de câncer cervical - 70% estão associados com HPV tipos 16 e 18 e cerca de 18% de casos estão relacionados a HPV dos tipos 31, 33, 45, 52 ou 50**

(Clifford *et al.*, 2003; Muñoz *et al.*, 2004)
- . **No Brasil, alguns estudos foram realizados em diferentes regiões com o objetivo de se avaliar a prevalência dos tipos de HPV e sua associação com lesões do colo uterino**
- . **Co-fatores de natureza sócio-econômica, ambiental, comportamental, biológica e genética, atuam isoladamente ou em associação com a infecção por HPV na progressão para o câncer do colo do útero**

(Kjellberg *et al.*, 2000; Chi *et al.*, 2001; Bosch *et al.*, 2002)

## Objetivos

---

- **Estimar a prevalência do HPV e identificar fatores epidemiológicos associados à infecção pelo HPV e às neoplasias malignas do colo do útero e lesões precursoras em uma população de mulheres de uma comunidade do município do Rio de Janeiro.**

# Métodos

---

## **População de estudo**

- . 1437 mulheres de 18 a 59 anos residentes em 1263 domicílios cadastrados (83%) dos 1517 domicílios listados

## **Coleta de informações**

### ***Instrumento***

- . Questionário padronizado (características sociodemográficas, origem/cor, antecedentes individuais e familiares de saúde, consumo de bebidas alcoólicas e de cigarros, saúde reprodutiva e comportamento sexual)
- . Entrevistas feitas no posto de atendimento (não houve recusa)

### ***Coleta de material cervical***

- . Material cervical para citologia (método convencional) e DNA viral (parte do material na escova utilizada para a preparação da lâmina foi transferida para um tubo tipo Eppendorf contendo solução tampão -Tris-EDTA)

# Métodos

---

## Exames laboratoriais

### *Exame citopatológico*

- . Serviço Tecnológico em Citopatologia do INCA (SITEC/DIPAT/INCA)
- . Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais (Ministério da Saúde, 2006), que tem como base o sistema de Bethesda 2001.

### *Análises moleculares*

- . Laboratório de Biologia Molecular, do Departamento de Bioquímica, do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IBRAG/UERJ).

# Métodos

---

## ***Extração de DNA***

- Extração de DNA total - método de digestão enzimática com proteinase K (Mahony *et al.*, 1993); soluções de DNA obtidas armazenadas a  $-20^{\circ}\text{C}$

## ***Deteção de DNA de HPV e determinação do tipo***

- O DNA extraído a partir do material cervical foi utilizado como molde nas reações de amplificação da região L1 do HPV pela técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*), utilizando o par de oligonucleotídeos MY09/MY11. Os amplicons foram analisados por eletroforese em gel de poliacrilamida a 6%
- A técnica de PCR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) foi empregada para determinação dos tipos virais

# Métodos

---

## Análise estatística dos dados

- . Estimadas as prevalências de lesões citológicas e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, global e por grupos de idade (até 34 anos e 35 anos ou mais).
- . Frequências absolutas segundo o genótipo viral.
- . Foram calculadas OR e IC 95% associadas aos fatores selecionados .
- . Banco estruturado no Epiinfo 6.04d e análise estatística no Stata, v 9.0 (Stata Corp., 2005).

# Métodos

---

## **Considerações éticas**

- . Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA
- . Com concordância do Instituto de Biologia Roberta Alcântara Gomes/UERJ e do Centro Municipal de Saúde Ernesto Zeferino Tibau Júnior
- . A participação voluntária das mulheres no estudo foi registrada mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo compromisso dos pesquisadores a divulgação dos resultados de forma agregada e a garantia do sigilo em relação ao nome das participantes bem como a confidencialidade de todas as informações.

## **Resultados**

---

- . 662 mulheres (46% da população-alvo cadastrada) foram entrevistadas, examinadas e tiveram material cervical coletado (em 59 casos, o material foi insuficiente).**
  
- . População estudada: 602 mulheres de 18 a 59 anos  
(42% da população-alvo cadastrada)**

## Resultados

---

### ▪ Sociodemográficos

- 65% das entrevistadas tinham entre 25 e 49 anos de idade, sendo a idade mediana de 35 anos.
- Cerca de 60% referiram ser casadas.
- 60% se auto-classificou como tendo cor da pele parda ou negra.
- 43% das entrevistadas nasceram no estado do Rio de Janeiro e entre as pessoas que informaram ser natural de outras localidades, 47% referiu ser originária do estado da Paraíba.
- 25% referiu ter cursado no mínimo o ensino médio completo.
- A renda familiar mediana foi de R\$700,00 (47% com + de 2 SM).
- Em 27% das residências três ou mais pessoas são acomodadas por cômodo para dormir.

## Resultados

---

### ▪ **História reprodutiva e sexual**

- 28% informaram que tiveram a primeira relação sexual antes dos 16 anos.
- 25% tiveram quatro parceiros sexuais ou mais.
- 60% tiveram mais de dois partos.
- Mais de 90% das mulheres referiram ter feito ao menos um exame citopatológico na vida sendo que destas, 82% nos 3 anos.
- O relato de infecção por Herpes foi raro (3%).

### ▪ **Resultados dos exames citopatológicos**

- A citologia foi positiva em 8% das mulheres.

## Resultados

---

**Prevalência geral de infecção por HPV – 6,98% (IC 95% 4,93-9,02)**

**Entre mulheres de 18-34 anos – 9,86%**

**de 35-59 anos – 4,22%**

# Resultados

## Prevalência dos tipos de HPV identificados

Genótipo viral*	N	%	% acumulativo
HPV 11	7	20,59	20,59
<b>HPV 16<sup>#</sup></b>	<b>5</b>	<b>14,71</b>	<b>35,30</b>
<b>HPV 58<sup>§</sup></b>	<b>5</b>	<b>14,71</b>	<b>50,01</b>
HPV 53	4	11,77	61,78
<b>HPV 18</b>	<b>3</b>	<b>8,82</b>	<b>70,60</b>
HPV 61	3	8,82	79,42
<b>HPV 33</b>	<b>2</b>	<b>5,88</b>	<b>85,30</b>
HPV 6	1	2,94	88,24
<b>HPV 31</b>	<b>1</b>	<b>2,94</b>	<b>91,18</b>
<b>HPV 66</b>	<b>1</b>	<b>2,94</b>	<b>94,12</b>
HPV 68	1	2,94	97,06
HPV 83	1	2,94	100,00

• Não foram considerados oito tipos indeterminados de HPV (seis amostras com baixa carga viral e duas com infecção múltipla).

# Inclui uma amostra apresentando múltipla infecção pelos tipos HPV 16 e HPV 6.

§ Inclui uma amostra apresentando múltipla infecção pelos tipos HPV 58 e HPV 66.

## Resultados

### Associação de infecção por HPV e os fatores selecionados: Análise multivariada com nível de significância de 5%

Características Estudadas	Modelo Univariado		Modelo Multivariado	
	OR <sub>bruta</sub>	IC <sub>95%</sub>	OR <sub>ajustada</sub> <sup>**</sup>	IC <sub>95%</sub>
<b>Faixa Etária</b>				
Até 34 anos	1,00		1,00	
35 anos ou mais	<b>0,40</b>	<b>(0,21-0,79)</b>	<b>0,44</b>	<b>(0,20-0,94)</b>
<b>Renda Familiar em Salários Mínimos*:#</b>				
Até 2 SM	1,00		1,00	
Mais de 2 SM	<b>0,45</b>	<b>(0,23-0,89)</b>	<b>0,46</b>	<b>(0,23-0,94)</b>
<b>Escolaridade<sup>***</sup></b>				
Até EF Incompleto	1,00		1,00	
EF Completo até EM Incompleto	2,07	(1,02-4,17)	1,89	(0,90-3,96)
EM Completo e mais	0,92	(0,39-2,19)	0,95	(0,38-2,39)
<b>Idade de Início da Atividade Sexual*</b>				
Mais de 19 anos	1,00		1,00	
Até 19 anos	2,41	(1,05-5,54)	1,47	(0,59-3,62)
<b>Número de Parceiros</b>				
Um parceiro	1,00		1,00	
2 ou 3 parceiros	1,74	(0,72-4,19)	1,33	(0,53-3,35)
4 parceiros ou mais	<b>3,62</b>	<b>(1,54-8,50)</b>	<b>2,80</b>	<b>(1,12-7,01)</b>
<b>Paridade</b>				
Até 3 partos	1,00		1,00	
4 partos ou mais	1,18	(0,48-2,92)	1,49	(0,55-4,07)
<b>Fez Exame Citopatológico*</b>				
Não	1,00		1,00	
Sim	<b>0,31</b>	<b>(0,13-0,76)</b>	<b>0,39</b>	<b>(0,14-1,04)</b>
<b>História Referida de Infecção por Herpes Vírus</b>				
Não	1,00		1,00	
Sim	<b>3,00</b>	<b>(0,83-10,88)</b>	<b>3,44</b>	<b>(0,87-13,62)</b>

\* Valores ignorados: Renda familiar em salários mínimos=13; Idade de início da atividade sexual=1; Número de parceiros=2; Fez Exame Citopatológico=1.

\*\* Ajustada por todas as variáveis da tabela.

\*\*\* EF – Ensino Fundamental; EM – Ensino Médio

# SM – Salário Mínimo. Valores: R\$ 350,00 (até 03/04/2007) e R\$380,00 (a partir de 04/04/2007).

## **Discussão e conclusão**

---

- . **Área de estudo - padrão sócio-econômico mais elevado do que a média (IPP, 2000)**
- . **Teste positivo para DNA de HPV (7%) - inferior ao encontrado em outros estudos brasileiros, embora, entre as mulheres mais jovens (18 a 34 anos), a prevalência tenha sido mais elevada (10%).**

### **Prevalência em estudo com base comunitária**

Duque de Caxias e Nova Iguaçu, RJ, entre mulheres pertencentes a Programas de Saúde da Família ou de Agentes Comunitários: 11,4% para HPV (Girianelli *et al.*, 2004)

## **Discussão e conclusão**

---

### **Prevalência em estudos com mulheres assintomáticas**

. Trotier e Franco (2006): 2-44% (variação explicada pelas sensibilidades distintas dos inúmeros ensaios empregados na detecção de DNA de HPV e pelas diferenças de idade entre as populações estudadas)

- meta-análise, 79 estudos com população asiática: 14,4% para mulheres com citologia ou histologia normal (Bao *et al.*, 2008)

- meta-análise, 78 estudos em todo o mundo: 10,4% (IC 95% 10,2-10,7) para mulheres com citologia normal (de Sanjosé *et al.*, 2007)

### **Prevalência em estudos brasileiros com base em serviços**

. São Paulo: 17% entre controles de estudo caso-controle (Eluf-Neto *et al.*, 1994)

. Região Nordeste em inquérito: 18,3% (Franco *et al.*, 1995)

. Campinas, São Paulo, Porto Alegre e Buenos Aires (coorte LAMS): de 16,5 a 18,8% (Syrjänen *et al.*, 2005)

. São Paulo e Campinas: 17,8% para os tipos de alto risco oncogênico ( Rama *et al.*, 2008)

## Discussão e conclusão

---

### **Principais fatores de risco para infecção**

- . número de parceiros sexuais, história prévia de infecção por herpes vírus

### **Principais fatores protetores para infecção**

- . renda familiar a partir de dois salários mínimos ou idade maior que 34 anos associados a diminuição de risco
- . ter feito **pelo menos um Papanicolaou**: diminuição de 60% do risco.

Estes achados:

- concordantes com a literatura internacional (Revzina *et al.*, 2005; Clifford *et al.*, 2006; Bosch e Sanjosé, 2007; Menzo *et al.*, 2007; Schiffman *et al.*, 2007; Steben *et al.*, 2007);

- confirmam os achados de outros estudos nacionais (Eluf-Neto *et al.*, 1994; Franco *et al.*, 1995; Nonnenmacher *et al.*, 2002; Rama *et al.*, 2008).

## **Recomendações**

---

- . Compreender as razões que podem interferir na baixa adesão ao rastreamento.**
- . Melhorar as estratégias de educação para atingir as mulheres que estão fora das ações de rastreamento.**
- . Aumentar a oferta do exame preventivo e garantir tratamento adequado para todas as mulheres com exames alterados.**
- . Avaliar a possibilidade de incorporação de novas estratégias, principalmente em áreas de alto risco. para melhorar a sensibilidade do rastreamento.**