

CECÍLIA MARIA ROTELI-MARTINS¹

ADHEMAR LONGATTO FILHO²

LUCIANO SERPA HAMMES³

SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN⁴

PAULO NAUD⁵

JEAN CARLOS DE MATOS⁶

DANIELA ETLINGER⁷

LUIS SARIAN⁸

RENATA CLEMENTINO GONTIJO⁹

MARINA YOSHIE SAKAMOTO MAEDA¹⁰

KARI JUHANI SYRJÄNEN¹¹

Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro

Association between age at first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection: results of a Brazilian screening program

Artigos originais

Palavras-chaves

Esfregaço vaginal
Comportamento sexual
Infecções por papilomavírus/diagnóstico
Neoplasias do colo uterino/
prevenção & controle
Fatores de risco
Vacinas/uso terapêutico

Keywords

Vaginal smears
Sexual behavior
Papillomavirus infections/diagnosis
Uterine cervical neoplasms/
prevention & control
Risk factors
Vaccine/therapeutic use

Resumo

OBJETIVO: descrever a idade de início da atividade sexual (sexarca) e a sua associação com a idade das mulheres com a infecção por papilomavírus humano (HPV) e com as alterações citológicas no exame de papanicolaou. **MÉTODOS:** mulheres da população geral foram recrutadas para participar de um estudo de rastreamento de câncer cervical e lesões pré-malignas. Após a aplicação de questionário comportamental, foram submetidas ao rastreamento com gina cervical e teste para DNA de HPV de alto risco, por meio de Captura Híbrida 2. Este projeto faz parte do Latin American Screening Study, que envolve mulheres do Brasil e da Argentina, e os dados aqui apresentados referem-se aos centros brasileiros nas cidades de Porto Alegre, São Paulo e Campinas. **RESULTADOS:** de 8.649 mulheres entrevistadas, 8.641 relataram atividade sexual prévia e foram incluídas na análise. A média de idade no momento da entrevista foi de 38,1±11,04 anos, com início da atividade sexual em média aos 18,5±4,0 anos. Identificamos que a idade do início da atividade sexual aumenta de acordo com o aumento da faixa etária no momento da entrevista, isto é, mulheres mais novas relataram sexarca mais precoce que mulheres mais velhas ($p<0,001$). Em relação à infecção por HPV de alto risco, do total de mulheres que haviam iniciado as relações sexuais, 3.463 foram testadas, com 17,3% de positividade para HPV. Notadamente, em todos os centros, as mulheres com idade ao início da atividade sexual abaixo da média da população entrevistada apresentaram positividade maior para HPV (20,2%) do que as mulheres com sexarca em idade acima da média (12,5%) – *Odds Ratio* (OR)=1,8 (IC95%=1,5-2,2; $p<0,001$). Em relação à citologia, mulheres com sexarca abaixo da média de idade apresentaram também maior percentual de citologia alterada \geq ASC-US (6,7%) do que mulheres com sexarca em idade maior que a média (4,3%) – OR=1,6 (IC95%=1,3-2,0; $p<0,001$). **CONCLUSÕES:** a infecção por HPV e a presença de alterações citológicas identificadas no rastreio de lesões cervicais em uma população assintomática estiveram significativamente associadas à idade mais precoce no início das relações sexuais. Ademais, identificamos também que as mulheres desta amostra apresentaram diminuição da idade ao início da atividade sexual, nas últimas décadas, sugerindo importante causa para o acréscimo da prevalência de HPV e as lesões decorrentes desta infecção.

Abstract

PURPOSE: to investigate women's age at their first sexual intercourse and its correlation with their present age, human papillomavirus (HPV) infection and cytological abnormalities at Pap smear. **METHODS:** women from the general population were invited to be screened for cervical cancer and pre-malignant lesions. After answering a behavior questionnaire, they were submitted to screening with cervical cytology and high-risk HPV testing with Hybrid Capture 2 (HC2). This report is part of the Latin American Screening (LAMS) study, that comprises centers from Brazil and Argentina, and the data presented herein refer to the Brazilian women evaluated at the cities of Porto Alegre, São Paulo and Campinas. **RESULTS:** from 8,649 women that answered the questionnaire, 8,641 reported previous sexual activity and were included in this analysis. The mean age at the interview was 38.1±11.0 years and the mean age at the first sexual intercourse was

Correspondência:

Cecília Maria Roteli-Martins
Avenida Vereador José Diniz, 3.725, cj. 62
CEP 04603-004 – São Paulo/SP
Fone: (11) 5041-9848
Email: ceciliaroteli@terra.com.br

Recebido

16/05/2007

Aceito com modificações

29/11/2007

Trabalho financiado pela Comissão Europeia, programa INCO-DEV (International Cooperation Development), Contrato #ICA4-2001-10013.

¹ Doutora em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil; Coordenadora de Pesquisas do Hospital Leonor Mendes de Barros – São Paulo (SP), Brasil.

² Pesquisador do Instituto Adolfo Lutz – São Paulo (SP), Brasil; Pesquisador do Life and Health Sciences Research Institute School of Health Sciences da University of Minho – Braga, Portugal.

³ Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil; Coordenador de Pesquisas do Hospital Moinhos de Ventos – Porto Alegre (RS), Brasil.

⁴ Professora Doutora da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

⁵ Professor Doutor do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

⁶ Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

⁷ Pesquisadora do Instituto Adolfo Lutz – São Paulo (SP), Brasil.

⁸ Professor Doutor da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

⁹ Doutora em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

¹⁰ Pesquisadora do Instituto Adolfo Lutz – São Paulo (SP), Brasil.

¹¹ Pesquisador e Professor do Department of Oncology & Radiotherapy da University of Turku – Finland.

18.5±4.0 years. The age at the first sexual intercourse increased along with the age at the interview, i.e., younger women reported they had begun their sexual life earlier than older women ($p<0.001$). From the total of women who had already begun having sexual intercourse, 3,643 patients were tested for high-risk HPV infection and 17.3% of them had positive results. In all the centers, it became clear that the women with the first sexual intercourse at ages below the mean age of all the population interviewed presented higher rates of HPV infection (20.2%) than the women with the first sexual intercourse at ages above the mean (12.5%) – Odds Ratio (OR) 1.8 (IC95% 1.5-2.2; $p<0.001$). According to the cytology, the women with first sexual intercourse at ages under the mean, presented higher percentage of abnormal cytology \geq ASC-US (6.7%) than the women with the first sexual intercourse at ages above the mean (4.3%) – OR 1.6 (IC95% 1.3-2.; $p<0.001$). **CONCLUSIONS:** the high-risk HPV infection and cytological abnormalities identified during the asymptomatic population screening were significantly associated to the women's age at the first sexual intercourse. Additionally, we have also identified that the women's age at the first sexual intercourse has decreased during the last decades, suggesting an important contribution to the increase of HPV infection and the subsequent cervical lesions.

Introdução

A infecção persistente por tipos oncogênicos de papilomavírus humano (HPV) tem sido descrita como fator causal para o desenvolvimento do câncer do colo uterino e de suas lesões precursoras¹⁻⁴.

A Internacional Agency for Research on Cancer classificou os tipos de HPV 16 e 18 como carcinogênicos e os tipos 31 e 33 como provavelmente carcinogênicos⁵. Recentemente, novos tipos foram incluídos entre os carcinogênicos, como os mucosotrópicos ano-genitais: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66⁶. Os tipos de HPV 16 e 18 são os tipos mais freqüentemente encontrados e respondem por aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical em todo o mundo; os outros tipos, como 31, 45, 33 e 52, respondem pela malignidade nos outros casos de câncer do colo do útero^{5,6}.

Porém, a infecção pelos tipos virais de alto risco é necessária, mas não é suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical⁴. Habitualmente, a infecção por HPV é um fenômeno transitório em 90% dos casos, não sendo mais detectada após 36 meses⁷. Entretanto, uma pequena fração de mulheres, provavelmente por falha de mecanismos imunológicos, apresenta persistência da infecção, que pode provocar alterações atípicas no epitélio cervical e evoluir para transformação maligna^{8,9}. As mulheres que apresentam infecção persistente por HPV constituem o verdadeiro grupo de risco para o desenvolvimento do câncer cervical, com risco relativo de 100 a 300 vezes em relação àquelas nas quais a infecção não foi persistente^{10,11}.

Entre os fatores de risco para a infecção por HPV, o número de parceiros sexuais durante a vida, assim como os hábitos dos parceiros sexuais, a idade do parceiro sexual em relação à da mulher e a idade ao início da atividade sexual, figuram como os mais expressivos, apresentando riscos consistentes em relação aos grupos controle¹². Quanto ao tabagismo e uso de contraceptivos hormonais orais, os resultados dos estudos ainda são divergentes^{13,14}.

Adolescentes que são sexualmente ativas apresentam as taxas mais altas de infecções incidentes e prevalentes

por HPV, oscilando entre 50 e 80% de infecção com dois a três anos do início da atividade sexual. Estas altas taxas refletem o comportamento sexual e a vulnerabilidade biológica. A associação entre a idade ao iniciar a atividade sexual e o câncer invasor não pode ser ignorada, pois auxilia o conhecimento da história natural da infecção por HPV e a consequente prevenção das lesões precursoras da doença invasora¹⁵.

Os estudos que avaliaram a relação entre a idade do início da atividade sexual e o risco de infecção por HPV consideraram o histórico de atividade do parceiro como grande influência nas freqüências de infecção encontradas. Contudo, é necessário ajustar este dado para a idade do início da atividade sexual, sendo estes dois fatores muito importantes em relação ao risco de contrair a infecção por HPV¹²: quanto mais precoce o início da atividade, maior o risco de infecção¹⁶. Curiosamente, meninas que iniciaram sua vida sexual entre os três primeiros anos após a menarca têm menor risco de infecção do que as que iniciaram mais tardiamente¹⁷. Essa contradição pode ser explicada, em parte, pelo fato de que jovens que iniciam a vida sexual mais tarde relatam ter parceiros mais velhos e com experiência sexual progressa mais relevante¹⁷.

Resultados de dois grandes estudos clínicos demonstraram, recentemente, que a prevenção primária desta neoplasia maligna poderá ser otimizada com o uso de vacinas profiláticas^{17,18}. Espera-se reduzir significativamente os índices dessa doença em todo o mundo^{17,18}. Para tanto, é necessário considerar novas estratégias de avaliação das mulheres que poderão ser as beneficiárias destas vacinas. Sabe-se que os maiores benefícios serão alcançados com grupos de adolescentes que ainda não iniciaram a sua atividade sexual¹⁹. Entretanto, são necessários estudos futuros, para responder questões como duração de proteção e idade de vacinação¹⁹.

Com análise de corte transversal, em uma população de voluntárias de um programa de rastreamento realizado em três cidades do Brasil, este estudo teve como objetivo analisar a influência da idade do início da atividade sexual na infecção por HPV e contribuir

para o desenho das estratégias de introdução das vacinas profiláticas contra HPV.

Métodos

Este estudo é parte de um estudo multicêntrico denominado Latin America Screening (LAMS), envolvendo mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) das cidades de São Paulo, Campinas e Porto Alegre. Estas mulheres foram convidadas, por meio de folhetos distribuídos nas regiões cobertas pelos centros da pesquisa, para a realização de rastreamento de câncer de colo uterino. Os centros que participaram foram: Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, Centro de Atenção Integral da Saúde da Mulher (Caism) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Campinas (Unicamp) e Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

O estudo LAMS é uma combinação de estudo de base populacional, transversal (prevalência) e estudo prospectivo de seguimento de coorte que recrutou mulheres de três regiões brasileiras, com diferentes riscos para câncer de colo uterino, e uma região na Argentina. Este estudo tem como principal objetivo verificar o desempenho das diferentes ferramentas para rastreamento de câncer cervical. Recentemente, foram descritos em detalhes o desenho do estudo e os dados iniciais²⁰. Na primeira visita aos centros participantes, as mulheres foram rastreadas para infecções por HPV e neoplasias intra-epiteliais (NIC) do colo uterino, usando oito ferramentas diferentes de diagnóstico, como descrito anteriormente²⁰. Os dados epidemiológicos foram coletados por questionário, desenhado com foco nos conhecidos e supostos fatores de risco para infecção por HPV, NIC e câncer invasor. Os questionários foram aplicados pela equipe do estudo (enfermeiras e médicos treinados) em entrevistas face a face. Para a presente análise, foram selecionadas 8.641 mulheres que responderam ao questionário e que relataram contato sexual prévio genital com genital.

As mulheres foram rastreadas para lesões cervicais com exame citopatológico do colo uterino, avaliação para infecção por HPV de alto risco por método de Captura Híbrida 2 (CH2 – Digene Brasil; São Paulo), inspeção visual com ácido acético e lugol. As mulheres que apresentaram pelo menos um dos testes positivo foram convocadas para a realização de colposcopia com biópsia dirigida. As que tiveram o diagnóstico histológico de neoplasia intra-epitelial cervical graus 2 ou 3 (NIC2 ou 3) ou carcinoma invasor receberam tratamento apropriado de acordo com o protocolo local, enquanto

mulheres com lesões de baixo grau (NIC1 ou infecção pelo HPV) ou com cérvix normal mas com exames de rastreamento alterados foram acompanhadas clinicamente.

Além dos centros citados, o LAMS envolve colaboradores na Argentina, Eslovênia, Itália e Finlândia. Detalhes sobre o desenho do estudo e dados iniciais podem ser acessados em publicações prévias²⁰. Os dados apresentados neste artigo referem-se aos obtidos na etapa de rastreamento (coorte transversal) referentes ao questionário comportamental, ao teste para HPV de alto risco e citologia oncológica (Papanicolaou).

O teste para detecção do DNA de HPV de alto risco por CH2 foi realizado por randomização em cluster, escolhendo dias da semana específicos para a coleta. Esta foi realizada por swab cervical coletado por médico. As amostras foram analisadas somente para os tipos de HPV de alto risco 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68. O limite usual de 1 pg/mL do DNA HPV 16 foi usado como controle positivo. As amostras foram classificadas como HPV positivo se a leitura do luminômetro, unidade de luz relativa (RLU), fosse igual ou superior ao valor do controle positivo, ou seja $RLU/CO \geq 1,0$ pg/mL.

A análise de dados foi realizada utilizando-se o software Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL). Para comparação múltipla de variáveis contínuas com distribuição assimétrica, utilizou-se o teste de Kruskal Wallis. Para análise de associação das variáveis categorizadas, utilizou-se o teste do χ^2 com correção de continuidade para tabelas 2x2. Mesmo em casos de variáveis com distribuição assimétrica, optou-se por apresentar os dados em média e desvio padrão. Em todos os testes, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significante.

Resultados

Foram selecionadas 8.649 mulheres, dos três centros brasileiros, que responderam ao questionário. Foram excluídas oito mulheres que não referiram contato sexual prévio. Elas estavam assim distribuídas: Hospital Leonor Mendes de Barros de São Paulo, 2.996 mulheres; Caism (Campinas), 2.609 mulheres; Hospital das Clínicas de Porto Alegre, 3.036 mulheres. A média de idade de todas as participantes do estudo foi de $38,1 \pm 11,0$ anos, sendo que estas referiam sexarca, em média, aos $18,5 \pm 4,0$ anos.

A Tabela 1 mostra a distribuição da idade do início da atividade sexual agrupada por faixa etária. Aproximadamente 20% das mulheres relataram sexarca com idade igual ou menor a 15 anos, sendo que a maioria referiu o início da atividade sexual entre 14 e 20 anos (76,4%).

Tabela 1 - Distribuição da idade quando do início da atividade sexual (IAS) agrupada por faixa etária.

Idade IAS	N	(%)	Percentual cumulativo
≤15	1.751	20,3%	20,3%
16-20	4.847	56,1%	76,4%
21-25	1.534	17,8%	94,1%
26-30	403	4,7%	98,8%
31-35	66	0,7%	99,6%
36-40	29	0,3%	99,9%
41-45	6	0,1%	99,97%
≥45	3	0,03%	100,0%
Total	8.639	100%	

Dois casos não relataram a idade de início da atividade sexual.

Tabela 2 - Idade do início da atividade sexual (IAS) de acordo com a faixa etária no momento da entrevista.

Faixa etária no momento da entrevista (anos)	IAS (anos) (média±dp)	n [*] (%)
≤20	15,5±1,9	541 (6,3%)
21-30	17,2±2,6	2.051 (23,7%)
31-40	18,5±3,6	2.437 (28,2%)
41-50	19,5±4,3	2.438 (28,2%)
≥51	20,6±5,2	1.170 (13,5%)
Total[*]	18,5±4,0	8.637 (100%)

Teste de Kruskal-Wallis, p<0,001; dp=desvio padrão; n=número de mulheres.
*Dois casos não relataram a idade de início da atividade sexual e dois casos não relataram a idade no momento da entrevista.

A Tabela 2 apresenta a idade da sexarca de acordo com a faixa etária no momento da entrevista. Podemos notar que a idade do início da atividade sexual aumenta de acordo com o aumento da faixa etária no momento da entrevista; isto é, mulheres mais novas relataram sexarca mais precocemente que mulheres mais velhas (p<0,001).

Do total de mulheres incluídas no estudo e que haviam iniciado as relações sexuais, 3.463 foram testadas para DNA de HPV de alto risco por CH2, com 17,3% de positividade. A Tabela 3 apresenta a associação entre a idade de início da atividade sexual, dicotomizando-a arbitrariamente em acima/abaixo da média dos valores obtidos para cada centro, com a presença de HPV de alto risco. Notadamente, em todos os centros, as mulheres com idade de sexarca abaixo da média apresentaram positividade maior para HPV do que as mulheres com o início da atividade sexual em idade acima da média.

A idade da sexarca acima ou abaixo da média do grupo estudado também estava associada a alterações citológicas na maioria dos centros. Tomando-se todos os casos em conjunto, as mulheres com a sexarca abaixo da média de idade apresentaram maior percentual de citologia alterada (ASC-US, LSIL e HSIL), 6,7%, do

Tabela 3 - Idade na sexarca correlacionada com a positividade para HPV de alto risco por CH2.

Origem e média de idade na sexarca±dp		Resultado da Captura Híbrida para HPV de alto risco		Total	Odds Ratio (IC95%)	p*
		Positivo	Negativo			
Porto Alegre (18,8±4,0 anos)	Abaixo da média	117 (17,8%)	542 (82,2%)	659 (100,0%)	1,58 (1,10-2,28)	0,013
	Acima da média	53 (12,0%)	388 (88,0%)	441 (100,0%)		
	Total	170 (15,5%)	930 (84,5%)	1.100 (100,0%)		
São Paulo (18,5±4,0 anos)	Abaixo da média	96 (19,9%)	387 (80,1%)	483 (100,0%)	1,92 (1,26-2,96)	0,002
	Acima da média	37 (11,4%)	287 (88,6%)	324 (100,0%)		
	Total	133 (16,5%)	674 (83,5%)	807 (100,0%)		
Campinas (18,2±4,0 anos)	Abaixo da média	219 (21,9%)	779 (78,1%)	998 (100,0%)	1,78 (1,33-2,39)	<0,001
	Acima da média	76 (13,6%)	482 (86,4%)	558 (100,0%)		
	Total	295 (19,0%)	1.261 (81,0%)	1.556 (100,0%)		

*Teste de χ^2 com correção de continuidade; dp=desvio padrão.

Tabela 4 - Idade do início da atividade sexual correlacionada com alterações citológicas cervicais (≥ASC-US).

Origem e média de idade na sexarca±dp		Citologia		Total [*]	Odds Ratio (IC95%)	P
		≥ASC-US	Normal			
Porto Alegre (18,8±4,0 anos)	Abaixo da média	89 (5,1%)	1.673 (94,9%)	1.762 (100,0%)	1,55 (1,05-2,30)	0,025
	Acima da média	42 (3,3%)	1.227 (96,7%)	1.269 (100,0%)		
	Total	131 (4,3%)	2.900 (95,7%)	3.031 (100,0%)		
São Paulo (18,5±4,0 anos)	Abaixo da média	138 (7,6%)	1.667 (92,4%)	1.805 (100,0%)	1,33 (0,97-1,80)	0,073
	Acima da média	70 (5,9%)	1.121 (94,1%)	1.191 (100,0%)		
	Total	208 (6,9%)	2.788 (93,1%)	2.996 (100,0%)		
Campinas (18,2±4,0 anos)	Abaixo da média	122 (7,5%)	1.505 (92,5%)	1.627 (100,0%)	2,24 (1,49-3,37)	<0,001
	Acima da média	34 (3,5%)	939 (96,5%)	973 (100,0%)		
	Total	156 (6%)	2.444 (94%)	2.600 (100,0%)		

*Teste de χ^2 com correção de continuidade; dp=desvio padrão; **14 mulheres não possuíam resultado de citologia disponível.

Tabela 5 - Risco de infecção por HPV de alto risco (detectado por CH2) ajustado para diferentes co-fatores.

Co-fator	Odds ratio (IC95%)	p
Idade ao início da atividade sexual abaixo da média	1,3 (1,06-1,6)	0,013
Idade <35 anos	2,03 (1,67-2,47)	<0,001
Nunca ter realizado CP	1,56 (1,17-2,06)	0,002
Fumante atual ou passado	1,18 (0,98-1,43)	0,081
Mais que cinco parceiros sexuais	1,91 (1,51-2,42)	<0,001
História prévia de DST	0,89 (0,61-1,29)	0,531
Parceiro com história prévia de DST	1,19 (0,83-1,7)	0,346

CP = Citologia oncológica (Papanicolaou); DST = Doença sexualmente transmissível

Tabela 6 - Risco de alterações citológicas cervicais (≥ASC-US) ajustado para diferentes co-fatores.

Co-fator	Odds ratio (IC95%)	p
Idade ao início da atividade sexual abaixo da média	1,41 (1,14-1,73)	0,001
Idade <35 anos	1,44 (1,19-1,76)	<0,001
Nunca ter realizado CP	0,96 (0,7-1,32)	0,804
Fumante atual ou passado	1,23 (1,02-1,49)	0,031
Mais que cinco parceiros sexuais	1,11 (0,85-1,44)	0,455
História prévia de DST	1,44 (0,99 - 2,08)	0,057
Parceiro com história prévia de DST	1,11 (0,77-1,6)	0,56

CP = Citologia oncológica (Papanicolaou); DST = Doença sexualmente transmissível

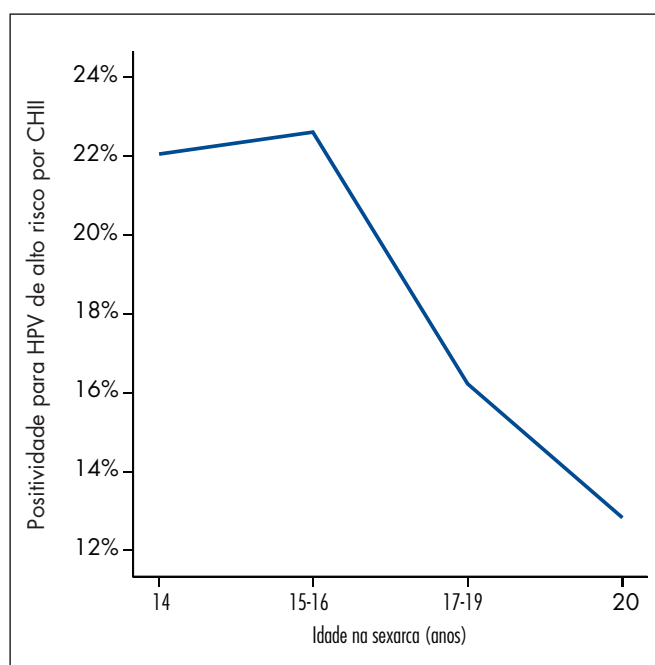


Figura 1 - Percentual de positividade para HPV de alto risco detectado por HC2 de acordo com a idade na sexarca.

que mulheres com sexarca em idade maior que a média, 4,3% (teste do χ^2 com correção de continuidade, $p < 0,001$). A Tabela 4 mostra as alterações citológicas distribuídas por idade de início da atividade sexual por cada centro.

Verificamos, na Tabela 5, que mesmo ajustando o risco de infecção, detectado por CH2, para diferentes co-fatores, o início da atividade sexual abaixo da média permanece como risco para a aquisição desta infecção, *Odds Ratio* (OR)=1,3; IC=1,0-1,6). A Tabela 6 confirma o risco de alterações citológicas cervicais (\geq ASC-US) da sexarca abaixo da média, ajustado para diferentes co-fatores, OR=1,4; IC=1,1-1,7.

A Figura 1 apresenta a positividade para HPV de alto risco de acordo com a idade de início das relações sexuais. Note que à medida que a idade na sexarca se eleva, decai a positividade para HPV de alto risco.

Discussão

Nossos resultados demonstram associação significativa entre o início da atividade sexual precoce e a aquisição de infecção por HPV de alto risco, em mulheres que frequentam o SUS de três cidades brasileiras. O estudo de fatores comportamentais, como o início da atividade sexual das mulheres, ajuda a esclarecer a história natural da infecção por HPV e pode também auxiliar nas estratégias de tratamento e prevenção de lesões precursoras do câncer de colo uterino²¹. Tem sido exhaustivamente demonstrado que o início prematuro da atividade sexual bem como suas possíveis conseqüências, como paridade precoce, aumento da paridade, uso prolongado de contraceptivos orais e aumento do número de parceiros, são fatores de risco muito significativos tanto para carcinoma de células escamosas quanto para adenocarcinomas^{22,23}.

As anormalidades citológicas, conseqüências da infecção por HPV, apresentam pequeno risco de progressão neoplásica quando diagnosticadas entre os três e cinco anos após o início da atividade sexual²⁴. Atitude expectante ou menos invasiva tem sido recomendada para que sejam evitados tratamentos desnecessários para essas mulheres²⁵.

As alterações do exame de papanicolaou, em nosso estudo, estiveram associadas à idade do início da atividade sexual abaixo da média em todos os centros – notadamente na cidade de Campinas, que apresentou a associação estatisticamente significativa. Entretanto, como a infecção por HPV é mais prevalente nas mulheres mais jovens, nossos resultados apresentam este viés, pois as mulheres que declararam o início da atividade sexual mais precoce foram também as mulheres mais

jovens. Porém, quando ajustamos o risco de alterações citológicas cervicais para fatores de risco clássicos, como a idade menor de 35 anos, o início da atividade sexual precoce permanece como associação significativa.

Apesar de a eliminação espontânea do vírus ser freqüente nas mulheres mais jovens, a capacidade de resolução diminui quanto maior a faixa etária²⁵. Infecções persistentes, mesmo em mulheres jovens, e com teste de papanicolaou normal, tendem a ser preditivas de lesão de alto grau, com surgimento de alterações citológicas em torno dos 45 anos. Os estudos têm demonstrado que um único teste positivo para HPV de alto risco, em mulheres com mais de 30 anos, poderá ser preditivo de lesão de alto grau mesmo com teste citológico negativo^{26,27}.

Neste estudo, em que a média de idade das mulheres foi de 38 anos, 20% das mulheres iniciaram a atividade sexual com idade igual ou menor de 15 anos e a grande maioria iniciou a atividade sexual com idades entre 14 e 22 anos (95%), com a média em 18 (+4 anos). O percentual de mulheres que iniciou a atividade sexual com idade menor ou igual a 15 anos é um pouco maior se compararmos com estudo recente feito na Itália, onde os autores verificaram que aproximadamente 10% das mulheres italianas referiam ter iniciado atividade sexual antes de 15 anos de idade, com a conseqüente recomendação para a aplicação das vacinas profiláticas em torno de 12 anos de idade²¹.

Por outro lado, alguns autores verificaram que a idade ao início da atividade sexual, em uma população de mulheres de alto risco, da cidade do Rio de Janeiro, foi um dos fatores de risco que apresentou forte associação com a infecção por HPV (OR=7,10) e conseqüente lesão de alto grau (NIC2/3). Os outros fatores significativamente associados foram paridade (>3 filhos) e tabagismo²⁸.

Nesta amostra, não encontramos diferença significativa entre a média de idade do início da atividade sexual, considerando todos os centros, mostrando que o comportamento sexual segue o mesmo padrão entre estas mulheres, sendo, portanto, uma amostra homogênea que apresenta a iniciação sexual de acordo com padrões descritos nos países desenvolvidos da América do Norte e Europa^{29,30}.

O presente estudo apresenta dados importantes em relação às diferenças de infecção por HPV de alto risco, em mulheres que participaram de um programa de rastreamento para câncer do colo uterino. Do total de mulheres incluídas no estudo e que haviam iniciado as relações sexuais, 3.463 foram testadas para HPV de alto risco por CH2, com 17,3% de positividade. Este resultado é concordante com outros estudos, que

verificaram a prevalência desta infecção em mulheres jovens em faixas de 20 a 40% para todos os tipos de HPV³¹.

Notadamente, nas três cidades, as mulheres com idade ao início da atividade sexual abaixo da média apresentaram positividade maior para HPV do que as mulheres com a sexarca acima da média. Embora haja a tendência de eliminação da infecção para a grande maioria dessas mulheres jovens, essa positividade deve ser acompanhada, com exames de citologia e colposcopia em intervalos regulares, pois a persistência da infecção por HPV de alto risco é o principal fator de risco para desenvolvimento de lesão de alto grau ou câncer³².

Os fatores de risco com maior força de associação já demonstrados^{27,29}, como número de parceiros sexuais em toda a vida – e, em especial, no último ano –, estão intimamente relacionados com a idade ao início da atividade sexual, pois sabemos que com o início mais precoce, teremos uma maior chance de aumentar o número de parceiros e, assim, aumentar também a chance de infecção por HPV de alto risco^{33,34}. Assim, neste trabalho, verificamos que a distribuição da idade ao início da atividade sexual, quando agrupada por faixa etária e comparada aos resultados da CH2, apresenta curva que mostra que conforme aumenta a idade na sexarca, decai a positividade para HPV de alto risco. Observamos que a idade precoce ao início da atividade sexual permanece como fator de risco para infecção por HPV, mesmo quando ajustada para diferentes co-fatores, como apresentado em nossos resultados.

Nesta amostra, verificamos também que a idade do início da atividade sexual aumenta de acordo com o aumento da faixa etária no momento da entrevista, isto é, mulheres mais novas relataram sexarca mais precocemente que mulheres mais velhas, e esta diferença mostrou-se significativa. Este tipo de mudança de comportamento sexual vem sendo notado, principalmente nos últimos 20 anos, com a forte influência dos meios de comunicação na educação sexual de crianças e adolescentes³⁵. Assim sendo, as estratégias para introdução das vacinas profiláticas para HPV deveriam reforçar mensagens da proteção conferida não apenas pela vacinação, mas também pela adoção de comportamentos que minimizem o risco de aquisição de doenças sexualmente transmissíveis, entre eles o início de atividade sexual após os 18 anos de idade.

Atualmente, as vacinas contra HPV são propostas para mulheres jovens que ainda não iniciaram sua atividade sexual. Entretanto, várias perguntas surgem em relação às estratégias de implementação dos programas de vacinação, como por exemplo qual a idade ideal para a aplicação da vacina³⁶⁻³⁹.

Neste trabalho, identificamos que cerca de 80% das mulheres ainda não iniciaram sua vida sexual aos 15 anos, sugerindo que essa possa ser uma idade alvo para as estratégias de vacinação.

Concluímos que a infecção por HPV e a presença de alterações citológicas identificadas no rastreamento de lesões cervicais em uma população assintomática esteve associada à idade no início das relações sexuais. Ademais, identificamos também que a idade ao início da atividade sexual tem se tornado mais precoce nas últimas décadas, sugerindo uma importante causa para o acréscimo da prevalência de HPV e as lesões decorrentes desta infecção.

Agradecimentos

Esse estudo é parte do projeto Latin American Screening (LAMS) Study intitulado: "Improving health systems towards equality-based control of cervical cancer in Latin America. Comparing PAP smear cytology, aided visual inspection, cervicography and human papillomavirus (HPV) testing as optional screening tools in Brazil and Argentina", financiado pelo INCO-DEV Programme of the European Commission

(Project #ICA4-CT-2001-10013). Os autores agradecem a colaboração dos profissionais e instituições que participaram desse projeto e à Digene pelos testes de Captura Híbrida.

Função de cada autor no desenvolvimento do estudo:

Cecília Maria Roteli-Martins: coordenação, desenho do estudo, coleta e análise dos dados.

Adhemar Longatto Filho: coleta dos dados, análise dos dados e revisão do trabalho.

Luciano Serpa Hammes: coleta dos dados, análise estatística, revisão do trabalho.

Sophie Françoise Mauricette Derchain, Paulo Naud, Jean Carlos de Matos, Daniela Etlinger, Luis Sarian, Renata Clementino Gontijo e Marina Yoshiê Sakamoto Maeda: participaram da coleta, da análise dos dados e da revisão do trabalho.

Kari Juhani Syrjänen: coordenação e desenho do estudo. Análise e revisão final do trabalho.

Referências

1. Castle PE, Schiffmann M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005;191(11):1808-16.
2. Giuliana AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J Infect Dis.* 2002;186(4):462-9.
3. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 2001;286(24):3106-14.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Lyon: IARC; 1995. v. 64.
6. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Lyon: IARC; 2005. v. 90.
7. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338(7):423-8.
8. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244-65.
9. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol.* 2000;151(12):1158-71.
10. Bekkers RL, Meijer CJ, Massuger LF, Snijders PJ, Melchers WJ. Effects of HPV detection in population-based screening programmes for cervical cancer: a Dutch moment. *Gynecol Oncol.* 2006;100(3):451-4.
11. Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer.* 2002;102(5):519-25.
12. Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. The interval between menarche and age of first sexual intercourse as a risk factor for subsequent HPV infection in adolescent and young adult women. *J Pediatr.* 2002;141(5):718-23.
13. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S16-24.
14. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102(5A):3-8.
15. Moscicki AB. HPV infections in adolescents. *Dis Markers.* 2007;23(4):229-34.
16. Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. Mediators of the association between age of first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection. *Pediatrics.* 2002;109(1):E5.

17. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006;24(27-28):5571-83.
18. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367(9518):1247-55.
19. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol*. 2006;103(1):21-4.
20. Syrjänen K, Naud P, Derchain S, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Comparing PAP smear cytology, aided visual inspection, screening colposcopy, cervicography and HPV testing as optional screening tools in Latin America. Study design and baseline data of the LAMS study. *Anticancer Res*. 2005;25(5):3469-80.
21. Signorelli C, Colzani E. Age at first intercourse and HPV immunization. *J Prev Med Hyg*. 2007;48(2):37-8.
22. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885-91.
23. Collins SI, Mazloomzadeh S, Winter H, Rollason TP, Blomfield P, Young LS, et al. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: a longitudinal study. *Int J Cancer*. 2005;114(3):498-500.
24. Moscicki AB. Cervical cytology screening in teens. *Curr Womens Health Rep*. 2003;3(6):433-7.
25. Trottier H, Franco EL. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. *Am J Manag Care*. 2006;12(17 Suppl):S462-72.
26. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res*. 2006;66(21):10630-6.
27. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med*. 1992;327(18):1272-8.
28. Pereira CR, Rosa ML, Vasconcelos GA, Faria PC, Cavalcanti SM, Oliveira LH. Human papillomavirus prevalence and predictors for cervical cancer among high-risk women from Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(3):651-60.
29. Bosch FX, Munoz N, De Sanjose S, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer*. 1992;52(5):750-8.
30. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S42-51.
31. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157(3):218-26.
32. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol*. 2006;208(2):152-64.
33. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powel K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*. 2001;285(23):2995-3002.
34. Naud P, Matos J, Hammes L, Stuckzynski J, Brouwers K, Magno V, et al. Factors predicting intermediate endpoints of cervical cancer and exposure to human papillomavirus (HPV) infections in young women screened as potential targets for prophylactic HPV vaccination in south of Brazil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;124(1):110-8.
35. Leite APL. Sexualidade na adolescência: conhecimentos, atitudes e práticas dos adolescentes estudantes do município de Maceió. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001;23(2):124. Crosbie EJ, Kitchener HC. Human papillomavirus in cervical screening and vaccination. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(5):543-52.
36. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol*. 2007;38(3):189-97.
37. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, Wood TR, Kenney DL, Feng Q, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis*. 2006;33(8):502-8.
38. Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *J Adolesc Health*. 2005;37(6 Suppl):S10-6.