

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Centro de Ciências de Saúde

Doutorado em Medicina Tropical

**Fatores de Risco para Lesões Intra-epiteliais Cervicais, Frequência e Tipos
de Papilomavírus Humano (HPV) em Gestantes Infectadas pelo Vírus da
Imunodeficiência Humana (HIV)**

Virgínia da Conceição Ribes Amorim Bezerra Brandão

Recife

2008

Virgínia da Conceição Ribes Amorim Bezerra Brandão



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Fatores de Risco para Lesões Intra-epiteliais Cervicais, Frequência e Tipos de Papilomavírus Humano (HPV) em Gestantes Infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do grau de Doutora em Medicina Tropical.
Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda Melo

Recife - 2008

Brandão, Virgínia da Conceição Ribes Amorim B.

Fatores de risco para lesões intra-epiteliais cervicais, frequência e tipos de Papilomavírus Humano (HPV) em gestantes infectadas pelo vírus na imunodeficiência humana (HIV) / Virgínia da Conceição Ribes Amorim Bezerra Brandão. – Recife: O Autor, 2008.

147 folhas: il., fig., gráf., tab.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2008.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. HPV – Gestante. 2. HIV. 3. Lesão intra-epitelial escamosa cervical. I.Título.

616.97	CDU (2.ed.)	UFPE
616.951	CDD (22.ed.)	CCS2008-119



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPESQ)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DA DOUTORANDA

VIRGÍNIA DA CONCEIÇÃO RIBES AMORIM BEZERRA BRANDÃO

No dia 02 de junho de 2008, às 08h00, na Sala Prof. Murillo LaGrecia no 3º. and do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE), os Professores: Prof. Dr. Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa (UPE – Membro Externo), a Profª. Drª. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa (UPE – Membro Externo), a Profª. Drª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho (UFPE – Membro Interno), a Profª. Drª. Terezinha Tenório da Silva (UFPE – Membro Externo) e a Profª. Drª. Vera Magalhães da Silveira (UFBA - Membro interno), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a doutoranda VIRGÍNIA DA CONCEIÇÃO RIBES AMORIM BEZERRA BRANDÃO sobre a sua Tese intitulada "FATORES DE RISCO PARA LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS, FREQUÊNCIA E TIPOS DE PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM GESTANTES INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)". Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof. Dr. Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa

Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa APROVADA

Profª. Drª. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa APROVADA

Profª. Drª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho APROVADA

Profª. Drª. Terezinha Tenório da Silva

Terezinha Tenório da Silva APROVADA

Profª. Drª. Vera Magalhães da Silveira

Vera Magalhães da Silveira APROVADA

Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa

Prof. Dr. Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa

Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

Profª. Drª. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Profª. Drª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Terezinha Tenório da Silva

Profª. Drª. Terezinha Tenório da Silva

Vera Magalhães da Silveira

Profª. Drª. Vera Magalhães da Silveira

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL

Prof. Dr. Josemir Belo dos Santos

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
DOUTORADO EM MEDICINA TROPICAL
COORDENADORA**

Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

VICE-COORDENADORA

Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

CORPO DOCENTE

Profa. Dra. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Prof. Dr. Ricardo Arraes de A. Ximenes

Profa. Dra. Elizabeth Malagueño de Santan

Profa. Dra. Valdênia Maria Oliveira de Souza

Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Profa. Dra. Vera Magalhães da Silveira

Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa M. Albuquerque

Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar*

Profa. Dra. Maria do Amparo Andrade

Profa. Dra. Maria Amélia Vieira Maciel*

Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Profa. Dra. Sylvia Maria Lemos Hinrichsen*

***Docentes Colaboradores**

Dedico esta tese

Aos meus pais, Serafim (*in memoriam*) e Virgínia,
às minhas filhas, Renata e Manuela,
motivo maior da minha vida
e ao meu marido, Rogério.

AGRADECIMENTO

A realização de um projeto nunca é individual, e o mérito, certamente, deve-se, em maior ou menor intensidade, a um esforço coletivo.

Agradeço,

A Deus por ter possibilitado-me a realização deste trabalho.

A todos, minha família, orientadora, professores, colegas, amigos e funcionários que me apoiaram, incentivaram e, de alguma forma, cooperaram para a concretização deste empreendimento.

E, especialmente, a todas as mulheres que participaram gentilmente deste estudo, possibilitando sua realização e permitindo meu aperfeiçoamento. Obrigada pela confiança e desprendimento.

**“O valor das coisas não está no tempo em que elas duram,
mas na intensidade com que acontecem.
Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas
inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”**

(Fernando Pessoa)

RESUMO

A infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV) é uma das doenças sexualmente transmissíveis (DST) mais frequentes e o principal fator etiológico do câncer cervical. Capaz de desenvolver Lesões Intra-epiteliais Cervicais (LIE), precursoras do câncer cervical, o HPV é mais diagnosticado em mulheres portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). O objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de técnicas de biologia molecular, a frequência da infecção pelo HPV, em mulheres imunodeprimidas, gestantes e não-gestantes HIV-positivas. O método consistiu em estudo, de caráter analítico, de um total de 147 mulheres, sendo 51 gestantes HIV-soropositivas, 51 mulheres HIV-positivas não-gestantes e 45 mulheres gestantes HIV-negativas, todas atendidas em maternidade pública de referência para acompanhamento de pacientes infectadas pelo HIV/AIDS e recrutadas entre abril de 2006 e maio de 2007. Elas responderam a questionário estruturado e submeteram-se a coleta endocervical para pesquisa de HPV por métodos moleculares (PCR e CH II) e métodos morfológicos (citologia e colposcopia com biópsia dirigida, quando necessária). As pacientes soropositivas tiveram registradas carga viral e contagem de células TCD4, mediante consultas aos respectivos prontuários. Dentre os resultados obtidos, vale ressaltar os seguintes: o DNA-HPV foi detectado em 122 mulheres (85,3%) de um total de 143, com elevada proporção de tipos de alto risco para câncer; no grupo das gestantes HIV-positivas, a prevalência alcançou 96,0 % (48/50), sendo 68,8% de alto risco (33/48 casos); os HPV-16, 58, 18, 66 e 31 foram os mais frequentes; a concordância dos métodos moleculares (PCR e CH II) foi fraca (Kappa=0,119, p=0,031); as alterações colpocitológicas foram identificadas em 18 não-gestantes HIV-positivas (35,3%), em 11 gestantes soropositivas (21,6%), com predomínio de lesões de baixo grau; as chances de LIE estão associadas a tabagismo (OR=2,78 IC95% 1,14-6,77), outras drogas fumadas (OR=2,96 IC95% 1,09-8,05) e níveis de CD4 $\leq$ 200 células/mm³, no grupo de mulheres HIV-positivas; no grupo de gestantes, tabagismo (OR=3,70 IC95% 1,25-10,9), outras drogas fumadas (OR=4,24 IC95% 1,26-14,2), baixa renda familiar (OR=3,36 IC95% 1,11-10,2) e número de parceiros sexuais (OR=3,10 IC95% 0,87-10,9). Entre as gestantes HIV positivas a infecção por *Chlamydia trachomatis* foi 4 vezes mais frequente (17,6%). O estudo permitiu concluir que a alta prevalência de infecção pelo HPV, especialmente pelos tipos de alto risco 16, 58, 18 e 66, identificados, por vezes, em infecções múltiplas, destaca essa população como de risco elevado para câncer cervical. Os resultados demonstram características particulares da infecção pelo HPV, em mulheres HIV-

positivas da região Nordeste do Brasil e apontam para a necessidade de avaliação ginecológica e de colpocitologia oncótica periódica, visando à detecção precoce das neoplasias cervicais.

Palavras-chave: Doença sexualmente transmissível. Papilomavírus humano. Vírus da imunodeficiência humana Lesões intra-epiteliais escamosas. Gestante.

ABSTRACT

The Human Papillomavirus is the most frequent sexually transmitted disease and the agent of cervical cancer and its precursor diseases known as squamous intraepithelial lesions. Several studies have reported that the HPV induced lesions that are more common in HIV-positive women. The main objective of the present investigation was to evaluate through molecular assays, the prevalence of HPV infection in HIV-positive pregnant and HIV-positive women. Transversal study of analytical nature in 147 women were evaluated, which 51 of them were HIV-positive and pregnant, 51 were HIV-positive and not pregnant and 45 were pregnant and HIV-negative. All of them were treated in a public maternity hospital specialized in infectious diseases from April/2006 to May/2007. They answered a questionnaire and were submitted to endocervical scrapes collection for HPV detection by molecular methods, such as Polymerase Chain Reaction (PCR) and Hybrid Capture II (CHII). Complementary methods as oncotic colpocytology and colposcopy were also carried out. The CD4 and viral load of the HIV positive patients were obtained from their medical reports. The frequency of HPV-DNA was 83% (122/147) with a high proportion for the types of high cervical risk for cancer. Among the HIV-positive pregnant women there were a prevalence of 94,1% (48 pregnant), being 64,7% of high risk; HPV 16 58 18 66 and 31 were the most frequent. The agreement between the molecular methodologies (PCR and CHII) was weak (Kappa=0,119; $p=0,031$). Colpocytological alteration were observed in 18 HIV positive and not pregnant (35,3%), in 11 pregnant and HIV-positive (21,6%) with a predominance of low lesion. Among the HIV-positive women the chances of squamous intraepithelial lesion (SIL) are linked to smoking (OR=2,78 IC95% 1,14-6,77), smoked drugs (OR=2,96 IC95% 1,09-8,05) and to level of CD4 lower than 200 cel/mm³. Among the pregnant women smoking (OR=3,70 IC95% 1,25-10,9); others smoking drugs (OR=4,24 IC95% 1,26-14,2); low family income (OR=3,36 IC95% 1,11-10,2) and the number of sexual partners (OR=3,10 IC 95% 0,87-10,9). Among HIV positive pregnant women, infection by *C. trachomatis* was four times more frequent (17,6%). High prevalence of HPV infection was identified in all women, especially by the high risk 16, 58, 18 and 66, with some instances of multiple infections. These results showed the characteristics of HPV infection in HIV-positive women which are specific to this region and the importance of specific gynecology evaluation to early detect the presence of HPV infections.

Key words: Sexually transmitted disease. Human Papillomavirus. Human immunodeficiency virus. Squamous intraepithelial lesion. Pregnant

LISTA DE ABREVIATURAS DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (Células atípicas de significado indeterminado)
β -HCG	Beta-Human Chorionic Gonadotropin (Gonadotrofina Coriônica Humana)
CAF	Cirurgia de Alta Frequência
cel	Célula
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CH II	Captura Híbrida II
CISAM	Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros
dATP	Deoxyadenosine Triphosphate (Desoxiadenina trifosfato)
dCTP	Deoxycytidine Triphosphate (Desoxicitidina trifosfato)
dGTP	Deoxyguanosine Triphosphate (Desoxiguanosina trifosfato)
dTTP	Deoxythymidine Triphosphate (Desoxitimidina trifosfato)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Ácido desoxirribonucleico)
DST	Doença Sexualmente Transmissível
EAB	Epitélio acetabular
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ensaio imunoenzimático)
GPDH	Glycerol Phosphate Dehydrogenase (glicose fosfato desidrogenase)
HCL	Ácido Clorídrico
HCP	Hospital Correia Picanço
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HPV	Human Papilloma Virus (Papilomavírus Humano)
IARC	International Agency for Research on Cancer

IC	Intervalo de Confiança
Ig A	Imunoglobulina A
Ig G	Imunoglobulina G
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LIE	Lesão Intra-epitelial Escamosa
LIEAG	Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau
LIEBG	Lesão Intra-epitelial Escamosa de Baixo Grau
MgCl ₂	Cloreto de magnésio
mm	Milímetro
μl	Micro litro
NIC	Neoplasia Intra-epitelial Cervical
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia de Polimerase)
pg/mL	Picograma por mililitro
RNA	Ribonucleic Acid (Ácido ribonucleico)
RLU	Unidade de luz relativa
SIL	Squamous Intraepithelial Lesions (Lesão intra-epitelial escamosa)
SSPS	Statistical Package for the Social Sciences
TARV	Terapia Anti-retroviral
TCD4	Antígeno de superfície marcados de células T helper
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UPE	Universidade de Pernambuco
UV	Radiação ultravioleta
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
WIHS	Women's Interagency HIV Study

LISTA DE TABELAS

Artigo I - PERFIL COMPORTAMENTAL DE GESTANTES HIV POSITIVAS ASSISTIDAS EM SERVIÇO PÚBLICO NO RECIFE - NORDESTE DO BRASIL.

Tabela 1 – Comparação dos grupos com relação às variáveis sócio-demográficas e contaminação pelo HIV em mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.....	37
Tabela 2 – Comparação dos grupos de acordo com as variáveis relacionadas à atividade sexual, em mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.....	38
Tabela 3 – Comparação dos grupos de acordo com as variáveis relacionadas à história reprodutiva e métodos anticoncepcionais, em mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.....	39
Tabela 4 – Comparação dos grupos de acordo com as variáveis relacionadas a hábitos e uso de drogas, em mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.....	40
Tabela 5 – Comparação dos grupos de acordo com as variáveis relacionadas ao status HIV soropositivo, em mulheres HIV + atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.....	41
Tabela 6 – Comparação dos grupos com relação à variável colpocitologia, em mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.....	42

Artigo II – PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E FATORES DE RISCO PARA LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS EM GESTANTES HIV POSITIVAS.

Tabela 1 – Comparação dos grupos com relação às características biológicas, atividade sexual e infecção pelo HIV.....	59
---	----

Tabela 2 – Comparação dos grupos com relação aos achados colposcópicos e citológicos e presença de HPV e <i>Chlamydia trachomatis</i> por captura híbrida.....	61
--	----

Tabela 3 – Associação da presença de lesões intra-epiteliais cervicais entre mulheres HIV positivas, gestantes e não-gestantes, com as características socioeconômicas, atividade sexual, história reprodutiva, hábitos, status virológico e imunológico.....	63
---	----

Tabela 4 – Associação da presença de lesões intra-epiteliais cervicais entre gestantes, HIV positivas e negativas, com as características socioeconômicas, atividade sexual, história reprodutiva, métodos anticoncepcionais e hábitos.....	65
---	----

Artigo III – FREQUÊNCIA E TIPOS DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES HIV POSITIVAS – GESTANTES E NÃO-GESTANTES.

Tabela I – Tempo de diagnóstico, parâmetros imunológicos, virológicos e uso de terapia anti-retroviral (TARV) das mulheres infectadas pelo HIV, gestantes e não-gestantes, atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.....	82
---	----

Tabela II - Distribuição dos tipos de HPV por PCR e achados citológicos em 147 mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.....	84
--	----

Tabela III – Comparação dos grupos com relação aos achados colposcópicos, citológicos e DNA – HPV identificados por captura híbrida (CHII) E Reação em Cadeia Polimerase (PCR) em mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.....	86
---	----

Tabela IV – Cruzamento dos resultados da PCR com a CH II em 147 mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.....	86
---	----

**Artigo IV – RASTREAMENTO DE LESÕES INTRA-EPITELIAIS
ESCAMOSAS CERVICAIS EM GESTANTES HIV POSITIVAS.**

Tabela 1 – Características biossociais das 96 gestantes examinadas no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros em Recife, PE. Brasil, Abril 2006 a Maio 2007.....	104
Tabela 2 – Distribuição das variáveis relacionadas à atividade sexual, doenças sexualmente transmissíveis e história reprodutiva de 96 gestantes no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros em Recife, PE. Brasil, Abril 2006 a Maio 2007.....	105
Tabela 3- Distribuição dos achados colposcópicos e citológicos de 96 gestantes examinadas no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros em Recife, PE. Brasil, Abril 2006 a Maio 2007.....	107

LISTA DE GRÁFICO

Artigo III – FREQUÊNCIA E TIPOS DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES HIV POSITIVAS – GESTANTES E NÃO-GESTANTES.

Gráfico 1 – Frequência de DNA-HPV pela PCR nos três grupos estudados.....	83
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Gel de agarose para visualização das bandas (amostras) obtidas na PCR.....	130
Figura 2 – Eletroferograma e uma amostra de HPV tipo 16 mostrando a sequência de bases do DNA que foi seqüenciado.....	131

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE FIGURAS

INTRODUÇÃO.....	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
ARTIGO I – Perfil Comportamental de Gestante HIV-Positiva Assistida em Maternidade Pública do Recife.....	30
ARTIGO II – Prevalência do Papilomavírus Humano (HPV) e Fatores de Risco para Lesões Intra-epiteliais Cervicais em Gestantes HIV Positivas.....	51
ARTIGO III – Frequência e Tipos do Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres HIV-Positivas - Gestantes e não-Gestantes.....	74
ARTIGO IV – Rastreamento de Lesões Intra-epiteliais Escamosas Cervicais em Gestantes HIV Positivas.....	98
CONCLUSÕES.....	114
RECOMENDAÇÕES E PERSPECTIVAS.....	115
APÊNDICE.....	116
Apêndice 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Saúde Amaury de Medeiros.....	117
Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	118

Apêndice 3 – Formulário pré-codificado.....	119
Apêndice 4 – Tipos de HPV identificados por PCR.....	128
ANEXOS	132
Anexo 1 - Formulário dos achados Colposcópicos	133
Anexo 2 - Formulário da requisição de exame citológico - colo uterino do Centro de Saúde Amaury de Medeiros.....	134
Anexo 3 - Formulário da requisição de exame histopatológico- colo uterino do Centro de Saúde Amaury de Medeiros.....	136
Anexo 4 – Normas de publicação do periódico <i>AIDS Patient Care and STDs</i>	138
Anexo 5 – Normas de publicação do periódico <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i>	141
Anexo 6 – Normas de publicação da revista <i>Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do Sistema Único de saúde do Brasil</i>	145

INTRODUÇÃO

Contextualização do Papilomavírus Humano (HPV) na Gestação e do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

As infecções pelo Papilomavírus Humano (HPV) estão disseminadas por todo o mundo e infectam a pele e as mucosas, podendo induzir à formação de lesões tumorais tanto benignas quanto malignas (de VILLIERS *et al.*, 2004).

Zur Hausen, em 1991, destacou o envolvimento do HPV na gênese do carcinoma de células escamosas do colo ao mesmo tempo em que outros autores descreveram a diversidade desta classe viral (GISSMANN *et al.*, 1977; GISSMANN *et al.*, 1978).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Instituto Nacional de Saúde dos EUA, em 1996, reconheceram o HPV como agente etiológico do Câncer de Cérvix Uterino. A neoplasia cervical responde pela segunda causa de morte por câncer de mulheres no Brasil e constitui um problema de saúde pública, passível de ser prevenida (ROBERTO NETO *et al.*, 2001; GARLAND, 2002).

Atualmente, a infecção genital pelo HPV é a doença sexualmente transmissível viral mais prevalente na população sexualmente ativa. Um milhão de novos casos são notificados anualmente sendo que 1 em cada 3 indivíduos em atividade sexual tem algum tipo de HPV (CHOPRA *et al.*, 1997; CARESTIATO *et al.*, 2002).

O HPV é um vírus de cadeia dupla que é responsável por condilomas e lesões intra-epiteliais proliferativas. São conhecidos mais de 120 tipos de HPV dos quais 40 parasitam preferencialmente a região anogenital (BERRY *et al.*, 1998).

O HPV de baixo risco produz condiloma e lesões intra-epiteliais cervicais (LIE) de baixo grau enquanto o de alto risco – entre os quais o 16 e 18 - são responsáveis pela LIE de alto grau, carcinoma escamoso e adenocarcinoma invasivo (CRUM *et al.*, 1991; BOSH *et al.*, 2002; MUÑOZ *et al.*, 2003).

A infecção genital pelo HPV ocorre por transmissão sexual, sendo mais comum a partir dos 15 anos de idade (HO *et al.*, 1998; DILLNER, 2001). Início precoce da atividade sexual e multiplicidade de parceiros (ARENDS *et al.*, 1998) têm sido apontados como fatores de risco para infecção pelo HPV, bem como para o câncer de colo uterino (CARVALHO &

OYAKAWA, 2000; DILLNER 2001, CUSCHIERI *et al.*, 2004). A estes fatores somam-se deficiências nutricionais (SILVA, 2004), fumo (POPER *et al.*, 1995; BEUTNER & TYRING 1997; CASTELLSAGUE & MUÑOZ, 2003), infecções por tipo oncogênico específico de HPV e imunossupressão (CHOPRA & TYRING, 1997; MUNOZ *et al.*, 2003).

O HPV é um organismo exclusivamente intracelular que infecta células mitoticamente ativas. Quando o vírus penetra na célula, pode ocorrer infecção latente, ficando a replicação viral ligada ao ciclo celular e tendo as células infectadas aparência normal. Essa infecção latente pode converter-se em infecção ativa por mecanismos ainda desconhecidos. Sabe-se, no entanto, que a imunodepressão fisiológica (gravidez) ou patológica (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida - AIDS) podem desencadear este processo (CARVALHO & OYAKAWA, 2000).

Apesar da prevalência precisa, clínica ou citológica, da infecção pelo HPV durante a gestação ser desconhecida, sabe-se que ela é relevante, sendo as manifestações clínicas e subclínicas mais evidentes do que as da mulher não grávida (CHANG-CLAUDE & SCHINEIDER, 1996; FIFE *et al.*, 1999; COSTA *et al.*, 2000).

Schneider *et al.*, em 1987, pesquisaram a presença de HPV-DNA em esfregaços cervicais normais através de hibridização *in situ* (Southern Blot) por filtro e encontraram 28% de gestantes com resultado positivo para HPV e apenas 12,5% de não-gestantes. Demonstraram que o número de cópias virais do HPV no colo do útero é dez vezes maior na gestante. Através de achados citológicos, Meisels (1992) demonstrou que a incidência de HPV é duas vezes maior em gestantes no terceiro trimestre da gestação em relação ao primeiro. Nos seus estudos, Rando *et al.*, em 1989, identificaram 20,9% de HPV no grupo do primeiro trimestre e 46,2% durante o terceiro trimestre, caindo para 17,5% no pós-parto.

Czeglédy *et al.*, em 1989, demonstraram, por meio de hibridização *in situ* por filtro que a incidência de HPV 16 e 18 é 1,7 vez maior na gestante, quando comparado com a não-gestante.

Representando um fator de risco para infecção pelo HPV por alterar a imunidade celular, o HIV também contribui para o desenvolvimento de lesões na região ano-genital, além de modificar a história natural do HPV pré-existente (CU_UVIN *et al.*, 1999). Essas lesões são mais agressivas e difíceis de erradicar em pacientes soropositivas, embora os tipos de HPV sejam os mesmos na população soronegativa. Apresentam, no entanto, evolução mais

rápida tanto nas suas formas exofíticas quanto nas alterações precursoras de câncer genital inferior, sendo as lesões vulvares e pré-anais as mais verificadas em indivíduos infectados pelo HIV (WRIGHT *et al.*, 1994, MAIMAN *et al.*, 1997; SUN *et al.*, 1997; PALEFSKY *et al.*, 1999; ELLERBROCK *et al.*, 2000; AHDIEH *et al.*, 2001; MASSAD *et al.*, 2001; FIALHO *et al.*, 2002; EISTEIN & KADISH, 2004; MANZIONE *et al.*, 2004).

Melo *et al.*, 2003, estudando os problemas ginecológicos mais comuns em uma coorte de 300 mulheres infectadas pelo HIV encontraram alta prevalência de neoplasias intra-epiteliais cervicais (21,7%). Deste grupo de 109 pacientes submetidas à reação de cadeia da polimerase (PCR), identificaram HPV em 89 (81,7%), sendo que, na maioria dos casos, a infecção foi causada por múltiplos genótipos do vírus. Verificaram que os HPV de alto risco 16, 18 e 31 e o tipo 6 de baixo risco foram os mais freqüentes. Enfatizam que na literatura consultada a prevalência do HPV em mulheres soropositivas variava de 52,8 a 73,2%.

A infecção pelo HIV continua se alastrando por todo o mundo, apesar das diversas campanhas de conscientização e prevenção (UNAIDS/WHO, 2004).

Em estudo realizado com 256 mulheres HIV positivas, Levi *et al.*, 2002, identificaram 173 pacientes com HPV. Os autores concluíram que a imunodepressão severa em paciente com $CD4 < 100/\mu l$ está fortemente associada à citologia anormal e HPV de alto risco (OR 3.11 $p = 0,004$).

A infecção pelo HPV é altamente prevalente em gestantes, concluíram Mayaud *et al.*, em 2001, em estudo realizado na Tanzânia. A associação de HIV com HPV de alto risco em mulheres sugere que a interação HIV/HPV nesta população ocorre de modo a supra-regular a persistência do HPV levando ao subsequente desenvolvimento de lesões intra-epiteliais.

Em 2002, Mota estudou a presença de infecção pelo HPV durante o período gestacional e no puerpério em gestantes HIV positivas, encontrando persistência do HPV 16 e 58 nas pacientes soropositivas. A persistência da infecção pelo HPV foi definida como a detecção do mesmo tipo específico do HPV durante a gestação e pós-parto.

Fernandes *et al.*, 2004, concluem que o imunocomprometimento da infecção HIV-1 influencia diretamente a presença dos tipos oncogênicos do HPV em lesões precursoras do câncer do colo uterino. Verificaram que nas mulheres portadoras do HIV-1 com contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 300 cel/mL a detecção do genoma de HPV oncogênico 16 e/ou 18 é significativamente maior quando comparado a mulheres com mais de 300 cel/mL. O

imunocomprometimento é um fator permissivo para a infecção e a persistência da infecção ativa por HPV oncogênico e instalação das lesões cervicais (MANDELBLATT *et al.*, 1999).

O risco de a paciente HIV positiva desenvolver câncer de cérvix uterino tem relação direta com o grau de imunodeficiência causada pelo HIV no momento da infecção pelo HPV. Logo, conhecer o tipo oncogênico do HPV em pacientes HIV positivas é importante para o prognóstico e seguimento de lesões do trato genital inferior em pacientes soropositivas.

No Brasil, a prevalência de câncer de colo de útero é um dos maiores problemas de saúde pública com morbimortalidade elevada, o que gera um custo anual importante e sérias implicações na vida de inúmeras mulheres (ROBERTO NETO *et al.*, 2001; CARESTIATO *et al.*, 2002). Sua incidência varia nas diversas regiões do país, sendo a região Nordeste representativa de um número significativo de casos. Recife apresenta duas características: em primeiro lugar detém as maiores taxas mundiais de câncer de colo uterino e em segundo não dispõe de estudos nos quais todas as relações causais tenham sido epidemiologicamente investigadas (LORENZATO, 2001; SILVA, 2004).

Em 2002, aproximadamente 42 milhões de pessoas no mundo apresentavam-se infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana – HIV – sendo que 19,2 milhões eram mulheres. As estatísticas mundiais indicam pela primeira vez números iguais para homens e mulheres. Estas também já representam metade dos casos infectados entre indivíduos jovens de 15-24 anos. Dentre as pessoas atualmente infectadas, 85% estão em idade reprodutiva (MELO *et al.*, 2003).

Nossos conhecimentos sobre a infecção pelo HPV em gestantes HIV positivas ainda são escassos. A literatura médica assinala que a infecção pelo HPV na mulher HIV positiva é mais freqüente, persistente e resistente ao tratamento, bem como sua evolução é mais rápida para graus mais avançados (WRIGHT *et al.*, 1994; CHOPRA *et al.*, 1997; MAIMAN *et al.*, 1997; SUN *et al.*, 1997; ELLERBROCK *et al.*, 2000; MASSAD *et al.*, 2001; MAYAUS *et al.*, 2001; BERRY *et al.*, 2004). Assim, infecção pelo HIV, HPV e gestação tem potencial elevado de desenvolvimento de lesões cervicais embora, em nosso meio, ainda seja escassa a literatura sobre as conseqüências desta associação.

A razão de ser do estudo

O Papilomavírus Humano (HPV) faz parte do meu dia-a-dia. Vejo-o indiretamente na minha atividade profissional diária, seja sob seu aspecto mais conhecido, a coilocitose, ou sob seu vestígio, deixado nas diversas formas de lesões intra-epiteliais, quando não, já sob seu aspecto mais temível, o Câncer.

Meu envolvimento com o HPV vem desde os primórdios da minha vida profissional quando, ainda residente em Patologia na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), fizemos o trabalho: Condiloma – Avaliação e Discussão de Aspectos Citopatológicos, publicado em 1988 no Jornal Brasileiro de Ginecologia. Desde então, envolvi-me em diversos estudos que tinham o HPV como objetivo principal fosse do âmbito ginecológico ou não.

A AIDS, que em 1983 teve o primeiro caso notificado em Pernambuco, já vinha mudando seu perfil inicial. A doença, que inicialmente acometia homossexuais jovens e saudáveis, começava a avançar entre as mulheres de 15 a 49 anos. A proporção entre os sexos masculino e feminino que, inicialmente, era de 27:1 veio mudando gradativamente tendendo a se aproximar de 1:1 (Boletim Epidemiológico-AIDS 2007).

No Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM), no final da década de noventa, inicia-se um estudo com mulheres HIV positivas (do qual tomei parte) que investiga a presença do HPV nesta população e que, em 2000, resulta na tese: Prevalência de Lesão Escamosa Intra-Epitelial em Colo Uterino de Pacientes Portadoras do HIV.

Em Dezembro de 2003, é inaugurado, no CISAM, o Serviço de Assistência Especializada (SAE) voltado para o atendimento de pacientes com HIV/AIDS. O serviço, referência no estado de Pernambuco, destina-se ao acompanhamento de mulheres infectadas pelo HIV/AIDS, para pré-natal, profilaxia da transmissão vertical e acompanhamento de patologias do trato genital inferior.

Como se sabe, a gestação é condição fisiológica com mudanças imunológicas e endócrinas envolvidas na aceitação do feto. Durante a gravidez, ocorre um desequilíbrio na flora vaginal, que associado ao aumento da umidade local favorece o desenvolvimento não apenas do HPV, mas também de outros agentes infecciosos. Além disso, fatores hormonais e a imunossupressão necessária para a manutenção do conceito predispoem a aquisição e

desenvolvimento das lesões induzidas pelo HPV. Por outro lado, a multiparidade associada ao curto intervalo interpartal representa longos e consecutivos períodos de imunossupressão celular, o que poderia facilitar a replicação viral perpetuando a infecção.

O SAE possibilitava-me, portanto, estudar o HPV em dois tipos de população imunodeprimida: as gestantes e as HIV positivas.

Elaborei um projeto de tese que nos permitiu o ingresso no Doutorado em Medicina Tropical da UFPE e dele resultaram os quatro trabalhos aqui apresentados.

O primeiro artigo intitulado “Perfil Comportamental de Gestantes HIV Positivas Assistidas em Maternidade Pública do Recife” avalia as características sócio-demográficas e comportamentais de gestantes soropositivas para o HIV atendidas em maternidade de referência para doenças infecciosas.

Num segundo artigo, intitulado “Prevalência do HPV e Fatores de Risco para Lesões Intra-epiteliais Cervicais em Gestantes HIV Positivas”, buscamos identificar fatores de riscos para lesões intra-epiteliais cervicais, incluindo a infecção pelo HPV em gestantes HIV positivas.

O terceiro artigo intitulado “Frequência e tipos do Papilomavirus Humano (HPV) em mulheres HIV positivas: gestantes e não gestantes” tem como objetivo principal avaliar a frequência e os principais tipos de HPV detectados em gestantes HIV positivas em estudo comparativo com gestantes HIV negativas e em mulheres HIV positivas não grávidas atendidas em maternidade de referência do Recife para o atendimento da infecção HIV/Aids.

O quarto, e último, artigo “Rastreamento de Lesões Intra-epiteliais Cervicais em gestantes HIV positivas” ressalta que o pré-natal pode oferecer uma excelente oportunidade para o screening do Câncer cervical para certas populações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARENDS, M.J.; BUCKLEY, C.H.; WELLS, S.M. Aetiology, pathogenesis and pathology of cervical neoplasia. **Am J Clin Pathol.** v. 51, n. 2, p. 96-103, 1998.

AHDIEH, L.; KLEIN, R.S.; BURK, R.; CU-UVIN, S.; SCHUMAN, P.; DUERR, A. *et al.* Prevalence, incidence and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. **J Infect Dis.** v. 184, n. 6, p. 682-90, 2001.

BERRY, J.M.; PALEFSKY, J.M. **Anogenital Neoplasia and HIV: HIV InSite:** Knowledge Base Chapter, University of California San Francisco, 1998. Disponível em: <http://www.doh.state.fl.us/DISEASE_CTRL/aids/medserv/AnalC.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2004.

BOSCH, F.X.; LORINCZ, A.; MUÑOZ, N.; MEIJER, C.J.L.M.; SHAH, K.V. The causal relation between human Papillomavirus and cervical câncer. **Am J Clin Pathol.** v. 55, n. 4, p. 244-65, 2002.

BEUTNER, K.R.; TYRING, S. Human papillomavirus and human disease. **Am J Med.** v. 102, n. 5A, p. 9-15, 1997.

CASTELLSAGUE, X.; MUÑOZ, N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. **J Natl Cancer Inst Monogr.** n. 31 p. 20-8, 2003.

CARESTIATO, F.N.; CARVALHO, M.O.O.; RIBEIRO, M.O.; MARINHO, M.; BARBOSA, F.M.; SILVA, L.E. *et al.* Estudo de infecções por papilomavírus humano em pacientes do sexo feminino, detectado pela técnica de captura do híbrido: levantamento dos casos. **DST-J bras Doenças Sex Transm.** v. 14, n. 6, p. 9-12, 2002

CARVALHO, J.J.M.; OYAKAWA, N. Consenso Brasileiro de HPV. São Paulo, v. único. 2000. 142 p

CHANG-CLAUDE, J.; SCHINEIDER, A. Longitudinal study of the effects of pregnancy and others factors on detection of HPV. **Obstet Gynecol.** v. 60, p. 355-62, 1996.

CHOPRA, K.F.; TYRING, S.K. The Impact of the Immunodeficiency Virus on the Human Papilomavirus Epidemic. **Arch Dermatol.** v. 133, n. 5, p. 629-33, 1997.

COSTA, K.C.B.C.; PEREYRA, E.A.G.; ZUGAIB, M. Infecção pelo HPV durante o ciclo gravídico-puerperal. **RBGO** v. 11, n. 1, p. 62-4, 2000.

CRUM, C.P.; NUOVO, G.J. Biology of papillomaviruses. **Genital papillomaviruses and related neoplasm**. New York, Raven Press, p.10-35,1991.

CUSCHIERI, K.S.; CUBIE, H.A.; WHITLEY, M.W.; SEAGAR, A.L.; ARENDS, M.J.; MOORE, C. *et al.* Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. **Am J Clin Pathol.** v. 57, n. 1, p. 68-72, 2004.

CU-UVIN, S.; HOGAN, J.W.; WARREN, D.; KLEIN, R.S.; PEIPERT, J.; SCHUMAN, P. *et al.* Prevalence of lower genital tract infections among human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and high-risk HIV-seronegative women. HIV Epidemiology Research Study Group. **Clin Infect Dis.** v. 29, n. 5, p. 1145-50, 1999.

CZEGLÉDY, J.; GERGELY, L.; HERNÁDI, Z.; PÓKA, R. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in the female genital tract. **Med Microbiol Immunol.** v. 178, n. 6, p. 309-14, 1989.

de VILLIERS, E.M.; FAUQUET C.; BROKER, T.R.; BERNARD, H.U.; zur HAUSEN, H. Classification of papillomaviruses. **Virology**. v. 324, n. 1, p. 17-27, 2004.

DILLNER, J. Primary screening for human papillomavirus infection. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.** v. 15, n. 5, p. 743-57, 2001.

EINSTEIN, M.H.; KADISH, A.S. Anogenital neoplasia in AIDS. **Curr Opin Oncol.** v. 16, n. 5, p. 455-62, 2004.

ELLERBROCK, T.V.; CHIASSON, M.A.; BUSH, T.J.; SUN, X.W.; SAWO, D.; BRUDNEY K. *et al.* Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. **JAMA.** v. 283, n. 8, p. 1031-37, 2000.

FERNANDES, A.P.M.; GONÇALVES, M.A.G.; SIMÕES, R.T.; QUINTANA, S.M.; DUARTE, G.; DONADI, E.A. Influência da infecção pelo HIV-1 sobre a presença do HPV em lesões do colo uterino. **DST-J bras Doenças Sex Transm.** v. 16, n.1, p. 21-25, 2004.

FIALHO, S.C.A.V.; GUTEMBERG, L.A.; MALDONADO, P.M.; VAL, I.; ANDRADE, A.V.C. Prevalência das neoplasias intra-epiteliais cervicais e das lesões induzidas pelo HPV

no trato genital inferior em mulheres HIV soropositivas/AIDS. **DST-J bras Doenças Sex Transm.** v. 14, n. 6, p. 13-17, 2002.

FIFE, K.H.; KATZ, BP; BRIZENDINE, E.J.; BROWN, D.R. Cervical humanpapillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. **Am J Obstet Gynecol.** v.180, n. 5, p. 1110-4, 1999.

GARLAND, S.M. Human papillomavirus update with a particular focus on cervical disease. **Pathology.** v. 34, n. 3, p. 213-24, 2002.

GISSMANN, L.; zur HAUSEN, H. Physical characterization of deoxyribonucleic acids of different human papilloma viruses (HPV). **Med Microbiol Immunol (berl).** v.17, n.166(1-4), p. 3-11 Res, 1978.

GISSMANN, L.; PFISTER, H.; zur HAUSEN, H. Human papillomavirus: Characterization of 4 different isolates. **Virology.** v.76, p.569-580, 1977.

HO, G.Y.; BIERMAN, R.; BEARDSLEY,L.; CHANG, C.J.; BURK, R.D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. **N Engl J Med.** v. 338, n. 7, p. 423-8, 1998.

LEVI, J.K.; KLETER, B.; QUINT, W.G.V.; FLINK, M.C.S.; CANTO, C.L.M.; MATSUBARA, R. *et al.* High Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) Infectionand High Frequency of Multiple HPV Genotypes in Human Immunodeficiency Virus Infected Women in Brazil. **J Clin Microbiol.** v. 40, n. 9, p 334- 45, 2002.

LORENZATO, F.R.B. Cervical cancer prevention and the role of human Papillomavirus. 2001. Tese (Doutorado) – University College of London. London. 2001. 249p.

MAIMAN, M.; FRUCHTER, R.G.; CLARK, M.; ARRASTIA, C.D.; MATTHEWS, R.; GATES, E.J. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. **Obstet Gynecol.** v.89, n. 1, p. 76-80, 1997.

MANDELBLATT, J.S.; KANETSKY, P.; EGGERT, L.; GOLD, K. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** v.8, n. 1, p. 97-106,1999.

MANZIONE, C.R.; NADAL, S.R.; CALORE, E.E. Oncogenicidade do papilomavírus humano e o grau de neoplasia intra-epitelial anal em doentes HIV positivo. **Rev. Assoc. Méd. Bras.** v. 50, n. 3, p. 282-5, 2004.

MASSAD, L.S.; LINDA, A.; LORIET, B.; MINKOFF, H.; GREENBLATT, R.M.; WATTS, H. *et al.* Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: Evidence from surveillance cytology in the Women's interagency HIV study. **JAIDS** v.27 n.5, p. 432-42, 2001.

MAYAUS, P.; GILL, D.K.; WEISS, H.Á.; ULEDI, E.; KOPWE, L.; TODD, J. *et al.* The interrelation of HIV, cervical human papillomavirus, and neoplasia among antenatal clinic attenders in Tanzania. **Sex Transm Infect.** v. 77, n. 4, p. 248-54, 2001.

MEISELS, A. Cytologic diagnosis of human papillomavirus, influence of age and pregnancy stage. **Acta Cytol.** v. 36, n. 4, p.480-2,1992.

MELO, V.H.; ARAÚJO, AC.L.; RIO, S.M.P.; CASTRO, L.P.F.; AZEVEDO, A.A.; CASTRO, M.M. Problemas ginecológicos mais frequentes em mulheres soropositivas para o HIV. **RBGO.** v. 25, n. 9, p. 661-666, 2003.

MOTA, G R. **Avaliação da infecção e caracterização de tipos de papilomavírus humano (HPV) em gestantes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1).** 2002. 89p. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina. São Paulo. 2002

MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.; SANJOSÉ, S.; HERRERO, R.; CASTELLSAGUE, X.; SHAH, KV *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J Med.** v. 345, n. 6, p 518-27, 2003.

PALEFSKY, J.M.; MINKOFF, H.; KALISH, L.; LEVINE, A.; SACKS, H.S.; GARCIA, P. *et al.* Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency-1(HIV)-positive and high-risk HIV-negative women **J Natl Cancer Inst.** v. 91 n. 3, p. 226-36, 1999.

POPER, W.A.; IDE, P.S.; DRIJKONINGEN, M.; LAUWERYNS, L.M.; VAN ASSCHE, F.A. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. **Gynecol Obstet Invest.** v.39, n. 1, p. 34-8, 1995.

RANDO, R.F.; LINDHEIM, S.; HASTY, L.; SEDLACEK, T.V.; WOODLAND, M.; EDER, C. Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy. **Am J Obstet Gynecol.** v. 161, n. 1, p.50-5, 1989.

ROBERTO NETO, A.; RIBALTA J.C.L.; FOCCHI, J.; BARACAT, E.C. Avaliação dos métodos empregados no Programa Nacional de Combate ao câncer do Colo Uterino do Ministério da Saúde. **RBGO**. v. 23, n. 4, p. 209-16, 2001.

SCHNEIDER, A.; HOTZ, M.; GISSMANN, L. Increased prevalence of human papillomavirus in the lower genital tract of pregnant women. **Int. J. Cancer**. v. 40, n. 2, p. 198-201, 1987.

SILVA, T.T. **Fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical em pacientes submetidas à avaliação morfológica e pesquisa de DNA/HPV. 2004.** 130p. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) - Universidade Federal de Pernambuco.

SUN, X.W.; KUHN, L.; ELLENBROCK, T.V.; CHIASSON, M.A.; BUSH, T.J.; WRIGHT, T.C. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. **N Engl J Med** v.337 n.19 p1343-49,1997

UNAIDS/WHO-2004. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS(UNAIDS) World Health Organization (WHO), 2004. 94p.

WRIGHT, T.C.; ELLERBROCK, T.V.; CHIASSON, M.A.; VAN DEVANTER, N.; SUN, X.W. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolau smears. **Obstet Gynecol** v. 84, n. 4, p. 591-7, 1994.

zur HAUSEN H. Viruses in human cancers. **Science**. v. 254, n. 5035, p. 1167-73, 1991.

***Artigo I* - PERFIL COMPORTAMENTAL DE GESTANTES HIV POSITIVAS
ASSISTIDAS EM MATERNIDADE PÚBLICA DO RECIFE**

**Mannerling Profile of HIV Positive Pregnant Attended in Public Maternity
of Recife**

Resumo

Objetivo: Avaliar características sócio-demográficas e comportamentais de gestantes HIV positivas acompanhadas em serviço público referência para atendimento de doenças infecciosas. **Método:** Estudo transversal, de caráter analítico, no qual foram avaliadas 147 mulheres: 51 gestantes HIV positivas, 45 gestantes HIV negativas e 51 mulheres HIV positivas não gestantes no período de abril-2006 a maio-2007. Responderam a um questionário padrão e submeteram-se ao protocolo de atendimento ginecológico com coleta de material da cérvix uterina para detecção de *Chlamydia trachomatis* por captura híbrida e citologia oncocítica. Das pacientes HIV positivas, foram registrados TCD4 e carga viral obtida através de consultas aos prontuários. **Resultados:** Entre as 147 pacientes a média de idade foi $28,4 \pm 9$ anos com faixa etária mais jovem entre a gestante HIV positiva e predomínio de adolescente, 10 (19,6%). Afirmaram 37 (72,5%) serem casadas/parceiro fixo; 42 (82,4%) terem renda familiar de 1 salário mínimo e 21 (41,2%), primeiro grau incompleto. Vinte (39,2%) das pacientes referiram o início de atividade sexual entre 12-14 anos e a multiplicidade de parceiros ≥ 5 , enquanto 7 (14,3%) confirmaram DST anterior à entrevista. Alterações colpocitológicas foram diagnosticadas em 11 gestantes soropositivas das quais 6 (54,5%) tiveram achados citomorfológicos compatíveis com infecção pelo HPV. *C. trachomatis* foi diagnosticada em 9 (17,6%) pacientes. Como forma de contaminação pelo HIV 26 (51%) admitiram as relações sexuais enquanto 22 (43,1%) não sabiam como adquiriram a doença e 29 (56,9%) não usavam preservativo. O conhecimento do status sorológico para HIV foi inferior a um ano para 29 (56,9%) e 7 (13,7%) ainda não faziam TARV. O uso de entorpecentes foi confirmado por 13 (25,5%) que usavam drogas fumadas (maconha, crack), 12 (23,5%), drogas inaladas (lança-perfume, loló) e 8 (15,7%) inalavam cola. **Conclusão:** Baixa escolaridade e renda familiar, adolescente com comportamento de risco representado por início precoce de relações sexuais, múltiplos parceiros, sexo desprotegido e uso de drogas, diagnóstico de DST (*C. trachomatis* e HPV) atual ou pregresso caracterizaram a população estudada.

Palavras-chave: Doença sexualmente transmissível. Papilomavírus humano. Vírus da imunodeficiência adquirida. *Chlamydia trachomatis*. Gestante.

Abstract

Objective: To assess the socio-demographic and behavioral characteristics of HIV-positive pregnant women treated in a maternity hospital specialized in infectious diseases.

Methodology: Transversal study of an analytical nature in which 147 women were evaluated, 51 of whom were HIV positive and pregnant, 45 were pregnant and HIV negative, and 51 were HIV positive and not pregnant. All of them were treated in a public maternity hospital specialized in infectious diseases in the period from April/2006 to May/2007. They answered a questionnaire and were submitted to a gynecological assistance protocol which included sample collection from the cervix for the detection of *Chlamydia trachomatis* through hybrid capture and oncotic cytology. The CD4 and viral load of the HIV-positive patients was obtained from their medical reports. **Results:** The average age of the 147 patients in the group was 28.4 +/- 9 years old. The group with the lowest average age were the HIV-positive pregnant women, 10 (19.6%) of which were adolescents. Thirty-seven (72.5%) of the HIV-positive pregnant women claimed to be married / live with a partner, 42 (82.4%) of them said their family income was of one minimum salary a month, and 21 (41,2%) illiterate. Still in the group of the HIV-positive pregnant women, 20 (39.2%) of them claimed to have started sexual activity at the age of 12 to 14, and to have had 5 or more partners, while 7 (14.3%) confirmed that they had had an STD before. Colpocitology alterations were found in 11 of the HIV-positive pregnant women, 6 of which had citlogy findings compatible with HPV infection. *Chlamydia trachomatis* was diagnosed in 9 (17.6%) patients. 26 (51%) of them admitted sexual intercourse as the means of contamination, while 22 (43.1%) did not know how they had acquired the disease. 29 (56.9%) did not use condoms. 29 (56.9%) of them had known to be HIV positive for less than a year and 7 (13.7%) had not started antiretroviral therapy. The use of illegal drugs was admitted by 13 (25.5%) who used smoked dugs (cannabis, crack), by 12 (23.5%) who used inhaled drugs, and by 8 (15.7%) who used to inhale glue. **Conclusion:** The population who was the object of this study was characterized by low education levels and family income, adolescents with high-risk behavior, like several sexual partners, unprotected sex and the use of drugs, and the diagnostic of STD (*C. trachomatis* and HPV), today or in the past.

Key words: Sexually transmitted disease. Human Papillomavirus. Human immunodeficiency virus. *Chlamydia trachomatis*. Pregnant.

Introdução

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) representam um grande problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. Devido a mudanças no comportamento humano e na ecologia, vem ocorrendo um crescimento epidêmico das DST¹. Algumas podem ser assintomáticas, em determinada fase, o que dificulta seu diagnóstico, enquanto outras tendem a ser mais graves, chegando a predispor ao câncer, à infertilidade e até mesmo ao óbito. Atualmente, as DST são, na maioria, tratáveis e muitas até curáveis.

Cerca de três décadas após o aparecimento dos primeiros casos, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), epidemia causada pelo HIV (Human Immunodeficiency Virus), continua crescendo, especialmente na população feminina. A forma sexual de transmissão responde, hoje, prevalentemente, pela multiplicidade dos novos casos da doença, devendo-se à via de transmissão heterossexual o número cada vez maior de mulheres diagnosticadas com HIV/AIDS.

Dentre as pessoas atualmente infectadas, 85% estão em idade reprodutiva², porquanto a faixa etária que concentra os maiores percentuais de casos de AIDS, em mulheres, estende-se de 25 a 34 anos³. Durante a gestação, ocorrem importantes modificações no sistema imunológico, o que torna maior o risco de a gestante adquirir uma DST. Com efeito, diminui a atividade dos linfócitos T *helper* (CD4) e T supressor, assim como da IgG e IgA, no muco cervical. Por sua vez, os altos níveis de hormônios esteróides produzem declínio na síntese dos linfócitos e macrófagos. Na gravidez, também pode ocorrer um desequilíbrio na flora vaginal, o que, associado ao aumento característico da umidade local, favorece o desenvolvimento de agentes infecciosos, entre eles o Papilomavírus Humano (HPV)⁴. A infecção pelo HPV é a DST viral mais freqüente na população sexualmente ativa^{5,6}. Seu papel na carcinogênese cervical está bem esclarecido, sendo reconhecido como agente etiológico nas lesões neoplásicas cervicais precursoras ou invasoras^{7,8}. A relação entre o HIV e a neoplasia do colo uterino foi suspeitada em 1988 e, posteriormente, o carcinoma cervical invasivo foi considerado condição indicadora de AIDS. Mulher HIV positiva tem prevalência 10 vezes maior de lesão intra-epitelial escamosa cervical (LIE), quando comparada com a paciente soronegativa⁹.

O principal motivo para uma mulher infectada pelo HIV procurar assistência médica é o desenvolvimento de infecção ginecológica. Candidíase recorrente, infecção genital crônica pelo vírus do herpes simples, doença inflamatória pélvica com incidência elevada de abscesso

tubo-ovariano e sífilis podem ser manifestações iniciais de mulheres soropositivas para o HIV, o que justifica a pesquisa do vírus naquelas com *status* sorológico desconhecido.

Em face disso, o objetivo do presente estudo é avaliar características sócio-demográficas e comportamentais de gestantes soropositivas para o HIV, atendidas em maternidade pública de referência para atendimento de doenças infecciosas.

Pacientes e Métodos

Neste trabalho, realizou-se estudo transversal, de caráter analítico, de 51 gestantes HIV positivas (Grupo 1), atendidas no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM), no período de abril de 2006 a maio de 2007, para caracterização de fatores socioeconômicos e comportamentais. Foram formados dois grupos de comparação: um, integrado por 51 mulheres não-gestantes, HIV positivas (Grupo 2), provenientes do Hospital Correia Picanço ou do CISAM, submetidas a exames de prevenção (colposcopia e citologia) de rotina; e o outro, constituído por 45 gestantes HIV negativas (Grupo 3), que buscaram o CISAM para a realização do pré-natal.

Para inclusão de pacientes no estudo, adotaram-se os seguintes critérios básicos:

- a. Gestantes em qualquer período gestacional, que procuraram o ambulatório de pré-natal do CISAM e que possuíam um β -HCG positivo ou um ultra-som confirmatório da gestação;
- b. Gestantes que tiveram diagnósticos positivos para HIV (Grupo 1), feitos com dois testes ELISA (ensaio imunoenzimático) e um teste sorológico confirmatório (imunofluorescência indireta), conforme normas estabelecidas pelo programa de AIDS do Ministério da Saúde do Brasil¹⁰;
- c. Não-gestantes portadoras do HIV, confirmado pelos referidos testes, mas com β -HCG negativo no momento do exame (Grupo 2);
- d. Gestantes que tinham a sorologia para o HIV negativa, comprovada pelos mesmos testes, e a gestação confirmada pelo β -HCG positivo ou por ultra-som (Grupo 3).

De todas as pacientes HIV positivas, foi registrada a última quantificação da carga viral do HIV e uma contagem de linfócitos TCD4. Se a paciente possuía mais de um resultado, valia o último, desde que realizado até seis meses antes da época da entrevista/exame.

Excluiu-se da pesquisa paciente que apresentasse sangramento genital ou vulvovaginite, por ocasião do exame, ou fosse portadora de déficit mental, o que poderia prejudicar o entendimento das questões formuladas e as respectivas respostas, na oportunidade do preenchimento do formulário específico.

As pacientes que aceitaram participar do estudo responderam a questionário, em que constavam dados demográficos, sócio-econômicos, comportamentais e relativos ao uso de drogas, álcool e fumo ou a terapia anti-retroviral (TARV). Os resultados de CD4 e carga viral foram obtidos por meio de consultas aos prontuários.

Quantificou-se a carga viral pelo teste Amplicor HIV-1 Monitor (Roche Diagnostic Systems), realizado no LACEN (Laboratório Central). A quantificação das células CD4+ foi realizada pela técnica de citometria de fluxo, registrando-se os resultados em cel/mm³.

Após a entrevista, realizou-se exame ginecológico, segundo o protocolo pré-estabelecido, que incluía a seguinte seqüência: inspeção, introdução do espéculo vaginal, coleta de material para colpocitologia oncótica e captura híbrida (CH II) para estudo da *Chlamydia trachomatis*. Para colpocitologia oncótica, fez-se coleta da ectocérvice (junção escamo-colunar) com auxílio da espátula de Ayre e escova endocervical (*cytobrush*®). O material enviado ao Laboratório de Citopatologia do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM) foi corado pela técnica de Papanicolaou e os laudos foram emitidos com base no Sistema Bethesda¹¹.

A detecção da *C trachomatis* foi obtida pelo exame de CH II (Digene do Brasil Ltda.). Procedeu-se conforme protocolos técnicos sugeridos pelo fabricante: O espécime biológico foi acondicionado em tubo contendo tampão de transporte (Specimen Transport Medium–STM), e enviado com intervalo máximo de 12 dias para Digene do Brasil, São Paulo, Brasil, para sua interpretação. Os resultados foram apresentados como taxas relativas de unidades de luz (RLU) de amostra/calibrador. A proporção de RLU para considerar o exame como positivo era de 1,0, o que corresponde a 1 pg/mL de bactéria por célula.

Armazenados, os dados foram analisados no software *Epi-Info*, versão 6.04 e SPSS, versão 9.0, descrevendo-se as variáveis em percentuais. Considerou-se associação estatisticamente significativa quando o valor de *p*, obtido através do teste do Qui-Quadrado de Pearson, foi < 0,05.

O presente estudo foi avaliado previamente e aprovado junto com o projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade de Pernambuco (UPE), ao qual o CISAM se encontra ligado (sob o número CISAM/009/05). Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento, livres e esclarecidas, tendo os devidos aspectos de confidencialidade mantidos durante o estudo.

Resultados

A faixa etária das mulheres variou de 14 a 52 anos, ficando a média em 28,4 (± 9) anos. Entre as mais jovens (< 20 anos), computaram-se 15 adolescentes, 10 das quais pertenciam ao grupo das gestantes HIV positivas (19,6%). Registrou-se o predomínio de mulheres casadas ou com companheiro e residentes no Recife ou na Região Metropolitana do Recife (RMR) em todos os grupos. O chefe de família era o parceiro das voluntárias em cerca de 50% de cada grupo estudado. O grau de instrução das gestantes soropositivas era significativamente menor do que o dos outros dois grupos e a maioria referiu ter renda inferior a um salário mínimo. Quanto à forma de aquisição do HIV (Tabela 1), as relações sexuais foram relatadas como a principal fonte por 26 gestantes (51%) e por 43 das pacientes não-gestantes soropositivas (84,3%). Destaque-se que, dentre as gestantes soropositivas, 22 (43,1%) não souberam informar como contraíram o HIV, enquanto 3 (5,9%) o atribuíram a objetos cortantes. Nenhuma gestante portadora do HIV havia efetuado transfusão sanguínea.

Tabela 1 – Comparação dos grupos com relação às variáveis sócio-demográficas e contaminação pelo HIV em mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.

Características	Gestante HIV (+)		Não-Gestante HIV (+)		Gestante HIV (-)		p-valor
	n=51		n=51		n=45		
	n	%	n	%	n	%	
Grupo etário							
≤ 19	10	19,6	01	2,0	04	8,9	0,001
20- 29	33	64,7	23	45,1	23	51,1	
≥ 30	08	15,7	27	52,9	18	40,0	
Estado civil							
Solteira	09	17,6	06	11,8	03	6,7	0,372
Casada/vive junto	37	72,5	38	74,5	39	86,7	
Separada/divorciada/Viúva	05	9,8	07	13,7	03	6,7	
Grau de instrução							
Primeiro grau incompleto	21	41,2	14	27,5	12	26,7	0,051
Primeiro grau	16	31,4	23	45,1	11	24,4	
Segundo grau incompleto	14	27,5	14	27,5	22	48,9	
Renda (SM) *							
< 1	42	82,4	38	74,5	35	77,8	0,628
1 -3	09	17,6	13	25,5	10	22,2	
Divide objetos cortantes	21	41,2	10	19,6	24	53,3	0,002
Forma de contaminação							
Transusão sangüínea	00	0,0	01	2,0	-	-	0,000
Objetos cortantes	03	5,9	00	0,0	-	-	
Relações sexuais	26	51,0	43	84,3	-	-	
Não sabe informar	22	43,1	07	13,7	-	-	

* SM = salário mínimo

Na amostra estudada (Tabela 2), o início da atividade sexual foi mais precoce no grupo das gestantes HIV-positivas. O número de parceiros, a referência à DST anterior à pesquisa e a prática do sexo oral e anal foram mais frequentes entre as pacientes HIV-positivas, gestantes ou não. Das mulheres grávidas portadoras do HIV, 9 (17,6%) tiveram resultado positivo para *Chlamydia trachomatis*.

Tabela 2 – Comparação dos grupos de acordo com as variáveis relacionadas à atividade sexual, em mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.

Variáveis relacionadas à atividade sexual	Gestante HIV (+) n=51		Não-Gestante HIV (+) n=51		Gestante HIV (-) n=45		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Idade ao primeiro coito							
12 a 14	20	39,2	17	33,3	5	11,1	0,019
15 a 19	27	52,9	25	49,0	31	68,9	
≥ 20	4	7,8	9	17,6	9	20,0	
Atividade sexual atual	48	94,1	41	80,4	43	95,6	0,022
Nº de parceiros sexuais							
1 – 2	14	27,5	12	23,5	24	53,3	0,001
3 - 4	17	33,3	28	54,9	16	35,6	
≥ 5	20	39,2	11	21,6	5	11,1	
DST*	7	14,3	6	12,0	-	-	0,073
<i>Chlamydia trachomatis</i>	9	17,6	2	3,9	2	4,4	0,023
Sexo oral	29	56,9	22	43,1	12	26,7	0,012
Sexo anal	18	35,2	22	43,1	7	15,5	0,012

* 3 pacientes não souberam informar (2 gestantes HIV+ e 1 não-gestante HIV+)

Entre as gestantes HIV soropositivas (Tabela 3), 32 gestantes (62,7%) já haviam engravidado, 8 (24,1%) tinham 3 ou mais filhos e 33 (64,7%) afirmaram nunca ter abortado. O uso de condom masculino foi relatado com maior frequência entre as portadoras do HIV, num total de 23 das gestantes (45,1%) e 34 das não-gestantes (66,7%). Negaram o uso do

preservativo masculino 29 gestantes (56,9%) e 42 não-gestantes (82,4%) portadoras do HIV, quando interrogadas sobre o uso dele antes de conhecerem o seu atual status sorológico.

Questionadas sobre o preservativo feminino, apenas duas pacientes de cada um dos três grupos disseram não o conhecer. Contudo, a maioria absoluta não fazia uso desse tipo de preservativo, com exceção das pacientes HIV-soropositivas: 10 gestantes (19,6%) e 3 não-gestantes (5,9%) e, ainda assim, de forma não-sistemática (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação dos grupos de acordo com as variáveis relacionadas à história reprodutiva e métodos anticoncepcionais em mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.

História reprodutiva e métodos anticoncepcionais	Gestante HIV (+) n=51		Não-Gestante HIV (+) n=51		Gestante HIV (-) n=45		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Gestação prévia	32	62,7	47	92,2	27	60,0	0,000
Anticoncepcional oral	35	68,6	38	74,5	34	75,6	0,706
Anticoncepcional injetável*	10	21,6	11	21,6	14	31,8	0,419
Condom masculino atual	23	45,1	34	66,7	7	15,6	0,000
Condom anterior HIV +	7	13,7	-	-	-	-	0,019
Noção condom feminino	49	96,1	49	96,1	43	95,6	0,989
Condom feminino atual	-	-	4	7,8	2	4,4	0,133

* 1 paciente não soube informar (gestante HIV-)

A maioria das pacientes não era tabagista, independentemente do grupo considerado. Quanto à ingestão de álcool, as pacientes HIV positivas correspondiam a três vezes o número das soronegativas. Com relação ao uso de drogas, o grupo das grávidas soropositivas sobressaía aos outros dois, em quase todas as modalidades analisadas: 13 delas (25,5%), no caso das drogas fumadas (maconha e crack), 12 (23,5%), no caso das drogas inaladas (lança perfume e loló), e 8 (15,7%), no caso da utilização de cola (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação dos grupos de acordo com as variáveis relacionadas a hábitos e uso de drogas, em mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.

Hábitos e uso de drogas	Gestante HIV (+) n=51		Não-Gestante HIV (+) n=51		Gestante HIV (-) n=45		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Tabagismo	19	37,3	26	51,0	13	28,9	0,140
Não-abstêmio	14	27,5	15	44,1	5	14,7	0,069
Droga fumada	13	25,5	8	15,7	2	4,4	0,018
Uso de cola	8	15,7	2	3,9	-	-	0,006
Droga inalada	12	23,5	7	13,7	4	8,9	0,129
Droga injetável	1	2,0	1	2,0	-	-	0,639

De acordo com os dados da Tabela 5, constata-se que o conhecimento do status sorológico para HIV positivo foi inferior a um ano para 29 gestantes (56,9%) e 12 não-gestantes (23,5%). Das grávidas portadoras do HIV, 7 (13,7%) ficaram sabendo dessa condição durante seus exames de pré-natal, o mesmo número das que ainda não haviam iniciado o uso de terapia anti-retroviral (TARV). O esquema de politerapia era utilizado por 35 das gestantes HIV positivas (68,7%) e por 23 das soropositivas não-gestantes (45,1%). Em ambos os grupos positivos para o HIV, a carga viral era inferior a 10.000 cópias para a maioria das pacientes. Carga viral superior a 100.000 cópias foi encontrada em cinco das grávidas soropositivas (10,4%) e em cinco das soropositivas não-gestantes (9,8%).

Tabela 5– Comparação dos grupos de acordo com as variáveis relacionadas ao status HIV soropositivo, em mulheres HIV+ atendidas no CISAM - Abril 2006 a Maio 2007.

Variáveis Analisadas	Gestante HIV (+) n=51		Não-Gestante HIV (+) n=51		p-valor
	n	%	n	%	
Status HIV +					
< 1 ano	29	56,9	12	23,5	0,003
1- 2 anos	8	15,7	10	19,6	
3- 5 anos	12	23,5	19	37,3	
> 5 anos	2	3,9	10	19,6	
TARV					
Não	7	13,7	28	54,9	0,000
Monoterapia	9	17,6	-	-	
Politerapia	35	68,7	23	45,1	
CD4					
≤ 200	4	7,8	11	21,6	0,073
201 - 500	21	41,2	23	45,1	
≥ 501	26	51,0	17	33,3	
Carga viral					
< 10.000 cópias	37	72,5	36	70,6	0,967
10.000 - 100.000	9	18,8	10	19,6	
> 100.000	5	10,4	5	9,8	

A citologia apresentou elevada frequência de alterações inflamatórias (Tabela 6). As atipias em células escamosas predominaram nos grupos HIV positivos com o predomínio de lesões de baixo grau. Já a presença de fungos foi mais comum nos grupos de gestantes.

Tabela 6 – Comparação dos grupos com relação à variável colpocitologia, em mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.

COLPOCITOLOGIA	Gestante HIV (+) n=51		Não-Gestante HIV (+) n=51		Gestante HIV (-) n=45		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Atipias Colpocitológicas	11	21,6	18	35,3	6	13,3	0,037
Colpocitologia							
Limites normalidade	8	15,7	5	9,8	10	22,2	
Inflamação	32	62,7	28	54,9	29	64,4	
ASCUS	2	3,9	3	5,9	1	2,2	
Lesão baixo grau	9	17,6	13	25,5	4	8,8	
Lesão alto grau	-	-	2	3,9	1	2,2	
Atipias em células escamosas							
ASCUS	02	18,2	03	16,7	01	16,7	
HPV	04	36,3	07	38,9	01	16,7	
NIC I	03	27,3	02	11,1	03	50,0	
HPV/NIC I	02	18,2	04	22,2	00	0,0	
HPV/NIC II	00	0,0	01	5,6	00	0,0	
NIC III	00	0,0	01	5,6	01	16,7	
Microbiota vaginal							
Lactobacillus	8	15,7	5	9,8	9	18,8	
Flora mista	22	43,1	26	51,0	24	50,0	
Bactéria cocóide	13	25,5	13	25,5	7	14,6	

Gardnerella	7	13,7	4	7,8	5	10,4
Tricomonas	3	5,9	1	2,0	-	-
Fungos	19	37,2	7	13,7	12	25,0

Discussão

No estudo presente, ficou evidenciado que o início da atividade sexual foi mais precoce em gestantes e pacientes portadoras do HIV do que em grávidas soronegativas. Ademais, tais mulheres revelaram comportamento de risco, representado pelo maior número de parceiros, maior frequência de DST, maior uso de drogas e níveis de tabagismo e etilismo superiores aos das gestantes do grupo 3. Na população estudada, 10 pacientes eram adolescentes, sete das quais só descobriram seu status para o HIV durante os exames de pré-natal.

De acordo com Simon *et al.*¹² (2006), um quarto dos novos casos de infecção pelo HIV, no mundo, ocorre em mulheres com idade inferior a 25 anos. Tal infecção é de três a seis vezes mais frequente entre adolescentes do sexo feminino quando comparada ao sexo masculino. A principal via de transmissão é heterossexual, contribuindo para o aumento dos casos na população feminina e favorecendo a transmissão vertical. Neste trabalho, a transmissão do vírus por via sexual ocorreu em metade das pacientes; por objetos cortantes, em apenas 5,9% das gestantes soropositivas e, por transfusão de sangue, em nenhum caso. O status sorológico era desconhecido para significativa parcela de pacientes.

Em estudo que envolveu 307 pacientes HIV positivas, Heard *et al.*¹³ (2000) encontraram proporções diferentes de transmissão: 60% dos casos ocorreram por meio de contato heterossexual; 29%, pelo uso de drogas endovenosas; 5%, por transfusão de sangue ou derivados e 6%, em razão de causas desconhecidas.

O início precoce das relações sexuais foi revelado, no presente estudo, por praticamente todas as mulheres entrevistadas, com idade mínima de 12 e máxima de 26 anos (média de 16,4 anos e desvio-padrão de 2,9 anos), sendo usual na faixa da adolescência. Todas eram sexualmente ativas, por ocasião da entrevista, com exceção de 10 pacientes soropositivas não-gestantes (9,6%). A multiplicidade de parceiros foi admitida pela quase totalidade das voluntárias: tiveram cinco ou mais parceiros 39,2 % das gestantes HIV positivas, enquanto

53,3% das grávidas HIV negativas tiveram de um a dois. Neste grupo, 13 afirmaram ter um único parceiro sexual (28,9%).

Em seu estudo, Santos *et al.*¹⁴ (2002) encontraram média de 17,5 anos para o primeiro intercursos sexual, uma mediana de 4 parceiros para cada mulher HIV positiva, referência ao escasso uso de preservativo masculino antes do diagnóstico do HIV com aparente aumento após a constatação da positividade. “Nem mesmo a preocupação das mulheres já infectadas pelo HIV com a possibilidade de reinfecção e conseqüente aumento da carga viral redundou no uso consistente de preservativos”. Heard *et al.*¹⁵ (2004) verificaram que o condom é usado com uma freqüência seis vezes menor quando o parceiro é positivo para o HIV do que quando negativo.

A freqüência de DST é elevada nas pacientes HIV positivas. Descreve-se a co-infecção do HIV e sífilis e sabe-se que a presença de outras DST aumenta o risco, tanto para o contágio quanto para a transmissão daquele vírus. As DST facilitam a transmissão do HIV devido às úlceras e inflamações nas mucosas da vulva, vagina e colo uterino². Utilizando o método de captura híbrida II (CH II), o presente estudo identificou incidência de *C. trachomatis* em 17,6% das gestantes portadoras do HIV e em 4,4% das gestantes soronegativas. Marques e Menezes¹⁶ (2005), em artigo de revisão, baseado em estudos com grupos populacionais diversos e metodologias variadas, apontam a incidência de clamídia no Brasil, oscilando de 2,1% a 31,5% dos casos investigados.

A *Chlamydia trachomatis* é um patógeno do aparelho reprodutor feminino, implicado em processos de cervicite e salpingite, podendo também ser transmitido, no momento do parto, através do canal vaginal, à criança, que se torna vulnerável à conjuntivite e pneumonia. De acordo com dados divulgados em 2002 pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC)¹⁷, a infecção por *C. trachomatis* é a segunda de transmissão sexual mais freqüente em todo o mundo, ficando atrás apenas da infecção de etiologia viral causada pelo HPV. O Brasil carece de dados que demonstrem a real situação da infecção por *Chlamydia trachomatis*. Os publicados na literatura científica sobre a prevalência dessa infecção silenciosa são isolados, relativos a populações especiais e colhidos em diversos serviços, mas reveladores da sua importância, o que implica a necessidade de estudos populacionais que avaliem a sua real situação¹⁸.

Para algumas mulheres, o pré-natal pode ser a única oportunidade de rastreamento da neoplasia do colo uterino segundo Cronjé *et al.*¹⁹ (2000). No presente estudo, a colpocitologia oncótica revelou grande freqüência de esfregaços com alterações inflamatórias e lesões intra-epiteliais escamosas (LIE) de baixo grau (HPV) e neoplasia intra-epitelial grau I (NIC I). As

alterações inflamatórias mais comuns nas mulheres deste trabalho decorreram de infecções por flora mista e candidíase, entre as gestantes. Rabuske e D'Ippolito²⁰ (2002), em estudo de prevalência de patologias do trato genital inferior, em grávidas portadoras do HIV, identificaram um aumento das neoplasias intra-epiteliais cervicais (22% de HPV e 7% de LIE, em seus diferentes estágios) e da candidíase vaginal (33%). A vulvovaginite fúngica ocorre com alta incidência e assiduidade, embora sem maior severidade, entre as pacientes HIV positivas^{21,22}. Tal persistência, pouco responsiva a tratamento, provém, nessas mulheres, da depressão da imunidade, sendo considerada categoria B pelo CDC²³.

No estudo presente, entre as anomalias em células escamosas, as lesões intra-epiteliais cervicais de baixo grau (LIE-BG) foram mais significativas nos grupos das pacientes HIV soropositivas e, entre estas, nas não-gestantes. Os achados colpocitológicos compatíveis com infecção pelo HPV chegaram a cerca de 40% para cada grupo das pacientes HIV positivas. Contudo, Auge *et al.*²⁴ (2002) demonstraram menor sensibilidade da colpocitologia oncótica no rastreamento das LIE entre as portadoras do HIV. Acredita-se que tal fato esteja relacionado com a descamação alterada das células da mucosa cervical e com a dificuldade para identificar as células displásicas, devido a processos inflamatórios ocasionados pela presença de alterações causadas por outros patógenos sexualmente transmissíveis. Esses mesmos autores, baseados em protocolos do *American College of Obstetricians and Gynecologists*, propõem a associação do exame colposcópico ao colpocitológico para rastrear as lesões cervicais das mulheres HIV positivas. Todas as pacientes do presente estudo realizaram colposcopia.

Constatou-se a presença de condiloma acuminado na vulva de duas gestantes HIV positivas, de duas gestantes HIV negativas e de três não-gestantes HIV positivas. O risco de carcinoma *in situ* e invasivo, na vulva e vagina, pode ser até cinco vezes maior em mulheres portadoras do HIV do que na população feminina como um todo²⁵. Em mulheres, a presença de lesões HPV induzidas no colo uterino, na vulva e/ou na região perianal, confere-lhes um maior risco para lesões na região perianal e no canal anal²⁶. Na presente amostra, um número significativo de pacientes portadoras do HIV admitiu a prática do sexo anal. Soropositividade para o HIV, prática de sexo anal, imunodepressão, fases avançadas da infecção pelo HIV, contagem de linfócitos TCD4 inferior a 500cel/mm³ e tipo de HPV são fatores associados à maior probabilidade de desenvolvimento de lesões intra-epiteliais anais²⁷. Não foram encontrados condilomas perianais nas pacientes deste trabalho.

Parcela significativa das entrevistadas assegurou ter tido alguma informação sobre o HPV, diagnosticado cinco vezes mais em pacientes HIV positivas, o que coincide com a literatura^{22,28,29,30}. Importa salientar que a rotina do exame de colpocitologia está bem definida para as pacientes soropositivas².

Na presente casuística, nenhum caso de AIDS foi identificado.

As sete grávidas portadoras do HIV, que ainda não faziam TARV, aguardavam seus exames para iniciar o esquema terapêutico adequado.

No tocante aos hábitos das mulheres integrantes desta amostra, constatou-se muito pequeno o uso de drogas injetáveis, o que, aliás, vem ocorrendo no país, nos últimos anos, após o reconhecimento da epidemia da AIDS³¹. Houve mudanças no consumo de cocaína, que, na década de 90, era a principal droga utilizada por meio injetável e que tornou-se mais usada na forma de pedras de crack a serem fumadas³². Já a ingestão de álcool se revelou muito mais freqüente nos grupos HIV soropositivas. Simon *et al*¹² (2006) ressaltam a existência de fortes elos entre o risco de aquisição da infecção pelo HIV e episódios de uso de drogas e álcool.

Conclusão

Este trabalho permitiu concluir que a baixa escolaridade, a baixa renda familiar, o comportamento de risco de adolescentes, representado por início precoce de relações sexuais, múltiplos parceiros, sexo desprotegido e uso de drogas, bem como o diagnóstico de DST (*Chlamydia trachomatis* e HPV), atual ou pregresso, caracterizaram a população estudada.

Verificou-se, em praticamente todas as mulheres entrevistadas, início precoce das relações sexuais, sendo usual na faixa da adolescência. As relações heterossexuais foram a principal via de transmissão do HIV, diagnosticado em algumas gestantes durante a rotina do pré-natal. A multiplicidade de parceiros e o comportamento de risco revelaram-se mais freqüentes entre as mulheres HIV positivas. O uso do preservativo masculino, recurso eficaz na prevenção de DST/AIDS, não se mostrou habitual, nem mesmo entre as pacientes portadoras do HIV.

Ressalte-se que o pré-natal representa uma peculiar oportunidade para submeter a mulher a exames que permitam o conhecimento da sua saúde. É importante lembrar que o tratamento adequado de outras DST, presentes em pacientes soropositivos, além de romper a

cadeia de transmissão, auxilia o prognóstico do portador desse vírus, visto que a DST facilita a progressão para a doença clínica.

Agradecimentos

Ao Ministério da Saúde e à Organização Panamericana de Saúde pelo apoio financeiro na realização deste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Mota, GR. *Avaliação da infecção e caracterização de tipos de papilomavírus humano (HPV) em gestantes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1)*. 2002. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina. São Paulo. 2002, 89p.
2. Melo VH, Araujo ACL, RIO SMP, Castro LPF, Azevedo AA, Castro MM. Problemas ginecológicos mais freqüentes em mulheres soropositivas para o HIV. *RBGO*. 2003; 25: 661-6.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Nova definição de caso de aids em adultos e crianças no Brasil – 2004. Brasília: Boletim Epidemiológico. 2004. Disponível em http://www.aids.gov.br/boletim_epidemiologico/boletim_dezembro_2003/artigo2.asp – Acesso 8 out 2007.
4. Correia, HS, Cornetta, MCM, Gonçalves, AKS. *Infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres grávidas*. *Revista Brasileira de Genitoscopia*, 2006; 1:14-9.
5. Okada MMK, Gonçalves MAG, Giraldo PC. *Epidemiologia e patogênese do papilomavirus humano*. In: Carvalho, JJM, Oyakawa N, ed. *I Consenso Brasileiro de HPV*. São Paulo: BG Cultura; 2000; 1- 6.

6. Carestiato FN, Carvalho MOO, Ribeiro MO *et al.* Estudo de infecções por papilomavírus humanos em pacientes do sexo feminino, detectados pela técnica de captura do híbrido: levantamento dos casos. *DST J bras Doencas Sex Transm.* 2002; 14:9-12.
7. Pinto AP, Tulio S, Cruz OR. HPV cofactors in cervical carcinogenesis. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48: 73-8.
8. Coelho RA, Facundo MKF, Nogueira AL, Sakano CRSB, Ribalta JCL, Baracat EC. Relação entre Diagnóstico Citopatológico de Neoplasia Intra-Epitelial Cervical e Índices de Células CD4⁺ e de Carga Viral Em Pacientes HIV-Soropositivas. *RBGO.* 2004; 2:97-102.
9. Araújo ACL, Melo VH, Castro LPF, Guimarães MDC, Aleixo AW, Silva ML. Associação entre a carga viral e os linfócitos T CD4⁺ com as lesões intra-epiteliais do colo uterino em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. *Bras Ginecol Obstet.* 2005; 27:106-11.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis - DST. Programa Nacional de DST/Aids. Brasília: Ministério da Saúde. 2006. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS9D30FACFPTBRIE.htm>. Acesso 19 mar 2008.
11. Berek JS. Simplification of the New Bethesda 2001 Classification System. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188:S2-5.
12. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet.* 2006; 368: 489-504.
13. Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased Risk of Cervical Disease Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Women With Severe Immunosuppression and High Human Papillomavirus Load. *Obstetrics Gynecology.* 2000; 96:403-9.
14. Santos NJS, Buchala CM, Fillipe EV, Bugamelli L, Garcia S, Paiva V. Mulheres HIV Positivas, Reprodução e Sexualidade. *Rev Saude Publica.* 2002; 36:12-22.
15. Heard I, Potard V, Costagliola D, Kazatchkine MD. Contraceptive use in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 36:714-720.
16. Marques CAS, Menezes MLB. Infecção genital por Chlamydia trachomatis e esterilidade. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2005; 17: 66-70.

17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines- 2002*. MMWR, 51 (RR06):1-80, 2002.
18. Frias MCAA, Pereira CFA, Pinheiro VMS, Pinheiro MS, Rocha CF. Frequência de Chlamydia trachomatis, ureaplasma urealyticum e mycoplasma hominis na endocérvice de mulheres no menacme. *DST J bra Doencas Sex Transm* 2001; 13:5-22.
19. Cronjé HS, van Rensburg E, Niemand I, Cooreman BF, Beyer E, Divall P. Screening for cervical neoplasia during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 68:19-23.
20. Rabuske PA, D'Ippolito, M. Prevalência das Patologias do Trato Genital Inferior em Gestantes HIV Soro-positivas. *Revista Médica*. 2002. Disponível em <http://www.hse.rj.saude.gov.br/profissional/revista/36b/gestante.asp> Acessado em 12 dezembro, 2007.
21. Duerr A, Helig CM, Miekle SF *et al*. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women; risk factors and severity. *Obstet Gynecol*. 2003; 101:548-56.
22. Klatt EC. *Genitourinary pathology in aids*. In: Pathology of AIDS, Florida state University. 2005; 173-174.
23. Levine AM. Evaluation and management of HIV-infected women. *Ann Intern Med*. 2002; 136:228-42.
24. Auge APF, Piato S, Frade AB *et al*. Frequência de neoplasia intra-epitelial cervical em portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *RBGO*. 2000; 22: 573-77.
25. Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ*. 2003; 169: 431-34.
26. Einstein MH, Kadish AS. Anogenital neoplasia in AIDS. *Curr Opin Oncol*. 2004; 16:455-62.
27. Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Oncogenicidade do papilomavírus humano e o grau de neoplasia intra-epitelial anal em doentes HIV positivo. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50: 282-5.
28. Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS *et al*. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS*. 2001; 15: 2157-64.

29. Palefsky, Joel M. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Current Opinion in Oncology*. 2003; 15: 382-388.
30. Hagensee ME, Cameron JE, Leigh JE, Clark RA. Human. papillomavirus infection and disease in HIV-infected individuals. *Am J Med Sci*. 2004; 328: 57-63.
31. Okie S. Fighting HIV-lessons from Brazil. *NEJM*. 2006; 354: 1977-81.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. A contribuição dos estudos multicêntricos frente à epidemia de HIV/Aids entre UDI no Brasil: 10 anos de pesquisa e redução de danos. Ministério da Saúde. Brasília, 2003. 114 p. (Série Avaliação; 8).

***Artigo II* - PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E FATORES
DE RISCO PARA LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS EM
GESTANTES HIV POSITIVAS**

**Prevalence of HPV and risk factors for Intraepithelial Lesions in HIV
positive pregnant women**

Pré-formatado para submissão ao periódico *AIDS Patient Care and STDs*

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência do Papilomavírus humano (HPV) e fatores de risco para lesões intra-epiteliais cervicais (LIE) em gestantes HIV positivas atendidas em maternidade de referência para gestantes de alto risco. **Método:** Estudo transversal de caráter analítico com 147 mulheres, sendo 51 gestantes HIV positivas, 45 gestantes HIV negativas e 51 mulheres HIV positivas não gestantes, no período de abril de 2006 a maio de 2007. Os possíveis fatores de risco para LIE foram investigados com aplicação de questionário estruturado. As pacientes foram submetidas ao protocolo de atendimento que incluía exame ginecológico, coleta de amostras para a pesquisa do HPV pela captura híbrida II, colpocitologia oncótica (Papanicolaou) e colposcopia. **Resultado:** HPV-DNA foi detectado em 67(45,6%) das 147 mulheres. HPV de alto risco foi detectado em 30 (93,8%) das gestantes HIV positivas, 8 (17,8%) das gestantes HIV negativas e 26 (96,3%) das mulheres HIV positivas não gestantes. Alterações citológicas foram encontradas em 18 (35,3%) das mulheres HIV positivas não gestantes, em 11 (21,6%) das gestantes HIV positivas e em 6 (13,3%) das gestantes HIV negativas. No grupo de mulheres HIV positivas as chances de LIE estão associadas ao tabagismo (OR=2,78, IC95% 1,14-6,77), drogas fumadas (OR = 2,96 IC95% 1,09-8,05) e níveis de CD4 $\leq$ 200 células/mm³. Nas gestantes, o tabagismo (OR = 3,70 IC95% 1,25-10,9), outras drogas fumadas (OR = 4,24 IC95% 1,26-14,2), a baixa renda familiar (OR = 3,36 IC95% 1,11-10,2) e o número de parceiros sexuais (OR = 3,10 IC 95% 0,87-10,9) apresentam associação com chances de desenvolver LIE. **Conclusão:** HPV de alto risco predominou em todos os grupos estudados. As mulheres HIV positivas, mesmo as gestantes, apresentaram maiores chances de infecção pelo HPV e de LIE. Tais resultados demonstram a necessidade de exames periódicos nessa população visando ao diagnóstico precoce da infecção pelo HPV e de LIE.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano. Vírus da Imunodeficiência Humana. Gestação. Lesão intra-epitelial escamosa. Câncer do colo uterino.

Abstract:

Objective: To determine the prevalence of human papillomavirus (HPV) and risk factors for cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) in HIV- positive pregnant women assisted in maternity hospitals specialized in high-risk pregnancy. **Methodology:** Transversal study of an analytical nature with 147 women, 51 of whom HIV-positive and pregnant, 45 HIV-negative and pregnant, and 51 HIV- positive and not pregnant. A structured questionnaire was used to investigate the possible risk factors for SIL. The patients were submitted to an assistance protocol which included gynecological examination, sample collection for HPV survey through hybrid capture II, oncotic colpocytology (Papanicolaou) and colposcopy. **Results:** HPV – DNA was detected in 67 (45.6%) of the women. High-risk HPV was found in 30 (93.8%) of the HIV-positive pregnant women, 8 (17.8%) of the HIV-negative pregnant women, and in 26 (96.3%) of the HIV-positive women who were not pregnant. Cytological alterations were found in 18 (35.3%) of the HIV-positive women who were not pregnant, in 11 (21.6%) of the HIV-positive pregnant women, and in 6 (13.3%) of the HIV-negative pregnant women. Among the HIV-positive women, the chances of SIL are linked to smoking (OR = 2.78 IC95% 1.14-6.77), smoked drugs (OR = 2.96, IC96% 1.09-8.05) and to levels of CD4 lower than 200 cells/mm³. Among the pregnant women, smoking (OR = 3,70 IC95% 1,25-10,9), others smoking drugs (OR = 4,24 IC95% 1,26-14,2), low family income (OR = 3,36 IC95% 1,11-10,2) and the number of sexual partners (OR = 3,10 IC95% 0,87-10,9). **Conclusion:** High-risk HPV predominated in all of the groups studied. The HIV-positive women, even the pregnant ones, show a higher chance of infection by HPV and of SIL.

Key Words: Human Papillomavirus. Human Immunodeficiency Virus. Pregnancy. Squamous intraepithelial lesion. Cervical cancer.

Introdução

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), meio milhão de mulheres tem diagnóstico de câncer cervical a cada ano, particularmente nos países em desenvolvimento¹. A neoplasia do colo uterino representa a segunda causa de morte de mulheres por câncer no Brasil, superada apenas pela neoplasia da mama². Constitui, por isso mesmo, um problema de saúde pública, embora seja doença passível de prevenção e esteja diretamente vinculada ao grau de desenvolvimento do país³.

A incidência do carcinoma cervical varia de acordo com a região geográfica e geoeconômica analisada, refletindo a importância da exposição aos fatores de risco e a qualidade dos programas de *screening*¹. No Brasil, a ocorrência dessa neoplasia também varia de região para região, cabendo ao Estado de Pernambuco um dos mais altos índices entre os estados do Nordeste² e à cidade do Recife nada menos que 83,2 casos por 100.000 habitantes, o maior índice registrado em todo o mundo⁴.

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) desempenha papel importante entre os fatores de risco para o surgimento do câncer cervical uterino e das suas lesões precursoras. Contudo, a infecção por tipos oncogênicos de HPV, embora condicionante para o desenvolvimento do câncer cervical, não lhe é suficiente^{5,6}. Com efeito, precisa haver a coexistência de fatores que favoreçam a persistência da infecção, valendo ressaltar: o uso de contraceptivos orais⁷, o tabagismo⁸, os antecedentes de doenças sexualmente transmissíveis^{9,10}, o início precoce da atividade sexual, a multiplicidade de parceiros sexuais¹¹, multiparidade¹² e o déficit nutricional e imunológico^{9,13}, além de fatores genéticos.

As infecções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e pelo HPV são doenças sexualmente transmissíveis (DST) relacionadas a fatores socioeconômicos, comportamentais e culturais semelhantes, justificando a sua simultaneidade. Diversos estudos descrevem a associação da infecção pelo HPV em mulheres que contraíram o HIV^{14,15,16,17,18,19}, encontrando-se nelas maior prevalência de HPV de alto risco, maior persistência e recorrência do vírus, do que nas mulheres HIV negativas. A participação dos linfócitos T é fundamental no mecanismo de vigilância imunológica promovendo a retirada de células mortas ou atípicas do meio tecidual. O déficit do número e da função dos linfócitos T constitui um dos motivos pelos quais existe maior prevalência de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) em portadoras da infecção pelo HIV²⁰.

Atualmente, mais de 15 milhões de mulheres encontram-se infectadas pelo HIV, estando a maioria delas em idade reprodutiva. A via sexual é a principal forma de transmissão, na maioria dos novos casos da doença, respondendo a modalidade heterossexual pelo número cada vez maior de mulheres diagnosticadas com HIV/AIDS²¹. A gestação é uma peculiar etapa na vida da mulher, na qual ocorrem importantes modificações no sistema imunológico, tornando maior, nesse período, o risco de contrair-se uma DST. Reduz-se a atividade dos linfócitos T-auxiliares (CD4) e T-supressores e há diminuição da IgG e IgA, no muco cervical. Por sua vez, os altos níveis de hormônios esteróides produzem declínio na síntese dos linfócitos e macrófagos. Na gravidez, também pode ocorrer um desequilíbrio na flora vaginal que, associado ao aumento característico da umidade local, favorece o desenvolvimento de agentes infecciosos, entre eles o HPV^{22,23,24,25,26}.

Assim, infecção pelo HIV e HPV e gestação têm potencial elevado de desenvolvimento de lesões cervicais, embora, no meio em que se conduziu o presente estudo, ainda seja escassa a literatura sobre as conseqüências de tal associação.

Em decorrência dessa lacuna, realizou-se esta pesquisa, com o objetivo de determinar a prevalência do HPV e identificar fatores de risco para lesões intra-epiteliais cervicais, em gestantes HIV positivas, acompanhadas em maternidade pública de referência para atendimento de doenças infecciosas, no Recife (Pernambuco/Brasil).

Casuística e Método

Realizou-se estudo transversal de caráter analítico com 51 gestantes HIV positivas atendidas, consecutivamente, no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM), no período de abril de 2006 a maio de 2007. Formaram-se dois grupos de comparação: o primeiro, constituído por 45 gestantes HIV negativas, que buscaram o mesmo serviço (CISAM) para realização do seu pré-natal, e o segundo, formado por 51 mulheres não-gestantes HIV positivas, provenientes do Hospital Correia Picanço ou do CISAM, onde faziam exames de prevenção (colposcopia/citologia) de rotina.

Foram incluídas gestantes em qualquer período gestacional, que procuraram o ambulatório de pré-natal do CISAM e possuíam um β -HCG positivo ou um ultra-som confirmatório da gestação. O grupo de gestantes HIV positivas foi formado por grávidas que tiveram dois testes positivos pelo método ELISA (ensaio imunoenzimático) e um teste confirmatório (imunofluorescência indireta) positivo para o HIV. O grupo das mulheres HIV positivas não-gestantes reuniu portadoras do HIV, confirmado pelos já referidos testes, mas com β -HCG negativo no momento do exame. O grupo de gestantes HIV negativas tinha o teste ELISA negativo para o HIV, mas gestação confirmada pelo β -HCG (positivo) ou pelo ultra-som (confirmatório da gravidez).

De todas as pacientes HIV positivas, registrou-se a última quantificação da carga viral do HIV e a última contagem de linfócitos TCD4, de acordo com os respectivos prontuários, desde que realizados até seis meses antes da inclusão no estudo. Quantificou-se a carga viral pelo teste COBAS AMPLICOR HIV-1 MONITOR da Roche®. A quantificação das células CD4⁺ foi realizada pela técnica de citometria de fluxo e os resultados quantificados em cel/mm³.

Foram excluídas pacientes que apresentavam sangramento genital ou vulvovaginite que impossibilitasse a colposcopia e a colpocitologia ou deficiência mental que prejudicasse o preenchimento do questionário.

Todas as pacientes receberam esclarecimentos e assinaram o Termo de Consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco (UPE), sob o número CISAM/009/05. Responderam, então, ao questionário e submeteram-se a exame ginecológico, obedecendo à seguinte sequência: inspeção, introdução do espéculo vaginal, coleta de material para captura híbrida e colpocitologia oncótica e, por fim, colposcopia.

A detecção do DNA-HPV foi obtida pelo teste de Captura Híbrida II® (CH II- Digene do Brasil Ltda). Procedeu-se conforme o protocolo técnico sugerido pelo fabricante: com o colo uterino exposto, fez-se a coleta com swab estéril de uso único no início da endocérvice. O espécime biológico, acondicionado em tubo, contendo tampão de transporte (Specimen Transport Medium-STM), foi enviado, com intervalo máximo de 12 dias, para Digene do Brasil (São Paulo, Brasil), para sua interpretação. A Captura Híbrida II é um exame de hibridização molecular que utiliza sondas não radioativas com amplificação da detecção dos híbridos por quimioluminescência. O sistema utiliza sondas de RNA altamente específicas para detectar 18 tipos de HPV agrupados em dois grupos de sondas: o grupo A (HPV de baixo risco dos subtipos 6, 11, 42, 43 e 44), e o grupo B (HPV de alto risco e intermediário risco dos subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Apresentaram-se os resultados como taxas relativas de unidades de luz (RLU) de amostra/calibrador. A proporção de RLU para considerar o exame como positivo era de 1,0 (o que corresponde a 1 pg/mL de DNA-HPV). Com o mesmo espécime, detectou-se a *Chlamydia trachomatis*, onde RLU correspondeu a 1 pg/mL de bactéria por célula.

Seguiu-se a coleta de material para citologia oncótica utilizando-se a espátula de Ayre para o raspado da ectocérvice (junção escamo-colunar) e escova (*cytobrush*®)) para coleta da amostra endocervical. O esfregaço foi confeccionado em lâminas de vidro, previamente identificadas, e fixado com álcool a 95%. Realizou-se a coloração pelo método de Papanicolaou e avaliaram-se as lâminas no Laboratório de Citopatologia do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM). Os laudos foram emitidos com base no Sistema Bethesda²⁷.

A colposcopia encerrava o exame. Inicialmente, colocava-se solução fisiológica a 0,9% para inspeção cervical. Seguiu-se a aplicação, no colo uterino, de ácido acético a 3%, com o objetivo de pesquisar áreas acetorreagentes. Por fim, com a utilização do lugol, realizava-se o teste de Schiller. As descrições das imagens colposcópicas obedeceram à classificação da nomenclatura internacional dos aspectos colposcópicos de Roma, referendada pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia²⁸. Achados colposcópicos atípicos foram biopsiados, observando-se a condição da gestante, mediante a utilização da pinça de Gaylor-Medina, com o material fixado em formol a 10% e analisado no Laboratório de Patologia do CISAM. Para diagnóstico neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), definida pela presença de desarranjo estrutural no epitélio estratificado no material de biópsia com ausência de invasão da membrana basal, foram utilizados os critérios descritos por Richart²⁹.

Os dados foram armazenados e analisados no software Epi-Info, versão 6.04 e SPSS versão 9.0. Para a comparação dos grupos com relação às variáveis qualitativas de interesse foi aplicado o teste Qui-Quadrado de Pearson ou Exato de Fisher, quando necessário. Efetuou-se a análise univariada, objetivando avaliar a associação da presença de lesões intra-epiteliais cervicais (variável de desfecho) com as variáveis independentes estabelecendo-se as razões de chance com os respectivos intervalos de confiança. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Destacam-se as seguintes características dos três grupos estudados: no grupo formado pelas mulheres HIV positivas, 69 (68%) apresentavam a exposição sexual como via de contaminação pelo HIV; a idade das gestantes HIV positivas era menor do que a idade das pacientes HIV positivas não gestantes; 29 (56,9%) das gestantes HIV positivas descobriram o seu status sorológico num período inferior a um ano, enquanto 39 (76,5%) das HIV positivas tiveram seu há mais de um ano. A TARV era utilizada por 35 (68,7%) das gestantes HIV positivas e por 23 (45,1%) das não-gestantes soropositivas. O início da atividade sexual variou entre 12 e 26 anos, com média de $16,4 \pm 2,9$ anos e foi mais precoce no grupo das gestantes HIV positivas. Entre as pacientes HIV positivas, gestante ou não, a referência de DST anterior à pesquisa, a prática do sexo oral e/ou anal foram mais frequentes e o número de parceiros foi maior (Tabela 1).

Tabela 1 – Comparação dos grupos com relação às características biológicas, atividade sexual e infecção pelo HIV.

Características	Gestante HIV (+) n=51		Não-Gestante HIV (+) n=51		Gestante HIV (-) n=45		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Idade (anos)							
≤ 19	10	19,6	01	2,0	04	8,9	0,001
20- 29	33	64,7	23	45,1	23	51,1	
≥ 30	08	15,7	27	52,9	18	40,0	
Idade ao primeiro coito (anos)							
12 a 14	20	39,2	17	33,3	5	11,1	0,019
15 a 19	27	52,9	25	49,0	31	68,9	
≥ 20	4	7,8	9	17,6	9	20,0	
Múltiplos parceiros sexuais	50	98,0	48	94,1	32	71,1	0,000
DST *	27	62,7	27	58,7	11	24,4	0,000
Sexo oral	29	56,9	22	43,1	12	26,7	0,012
Sexo anal	18	35,2	22	43,1	7	15,6	0,012
Sexo em grupo	3	5,9	-	-	-	-	0,056
Tempo diagnóstico HIV (anos)							
< 1	29	56,9	12	23,5	-	-	
1- 2	8	15,7	10	19,6	-	-	
3- 5	12	23,5	19	37,3	-	-	
> 5	2	3,9	10	19,6	-	-	
					-	-	
Contagem de linfócitos CD4							
≤ 200	4	7,8	11	21,6	-	-	0,073

201 – 500	21	41,2	23	45,1	-	-	
≥ 501	26	51,0	17	33,3	-	-	
Terapia anti-retroviral potente	35	68,7	23	45,1	-	-	0,000

* 13 pacientes não souberam informar (8 gestantes HIV+; 5 não-gestantes HIV+).

Verificou-se presença de condiloma acuminado na vulva de 4 gestantes, sendo 2 soropositivas e 2 soronegativas, bem como na de 3 não-gestantes HIV positivas. A frequência e o tipo de alterações colposcópicas foram similares entre as gestantes HIV soropositivas e soronegativas. Nos três grupos, o epitélio acetobranco foi a alteração colposcópica prevalente. Em todos os grupos, encontraram-se pacientes com mais de uma alteração colposcópica. Não foi realizada biópsia em gestantes, excetuando-se o caso de uma HIV negativa com diagnóstico citológico de lesão intra-epitelial de alto grau (NIC III-Ca *in situ*) e colposcopia de epitélio acetobranco opaco e vasos atípicos. Neste caso o achado histológico foi de carcinoma *in situ* com possibilidade de invasão. Submetida à cirurgia de alta frequência (CAF), teve diagnóstico final de carcinoma epidermóide invasor, grau II, com múltiplos focos de invasão vascular. Sua captura híbrida foi positiva para vírus do grupo B.

O estudo citológico apresentou grande frequência de esfregaços com alterações inflamatórias nos três grupos estudados. As anomalias em células escamosas foram mais frequentes nos grupos HIV positivos, respondendo pelo triplo de casos entre as mulheres soropositivas (18, ou seja, 35,3%) e pelo dobro das gestantes HIV positivas (11, isto é, 21,6%) quando comparados aos das gestantes HIV negativas (6, ou por outra, 13,3%).

Entre as 147 pacientes estudadas, 67(45,6%) tiveram captura híbrida positiva para o HPV, sendo que o grupo de gestantes soropositivas apresentou frequência 3,5 vezes maior de positividade para o HPV que o grupo das gestantes HIV negativas. Predominou, em todos os grupos, o HPV de alto risco: das 32 gestantes HIV positivas 30 (93,8%) tinham HPV de alto risco e das 8 gestantes HIV negativas todas eram positivas para o HPV de alto risco.

O resultado positivo para *Chlamydia trachomatis* foi quatro vezes mais frequente (9, ou 17,6%) no grupo das gestantes soropositivas quando comparado com os outros dois (Tabela 2).

Tabela 2- Comparação dos grupos com relação aos achados colposcópicos e citológicos e presença de HPV e *Chlamydia trachomatis* por captura híbrida.

Variáveis	Gestante HIV (+) n=51		Não- Gestante HIV (+) n=51		Gestante HIV (-) n=45		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Colposcopia* Alterada	25	49,0	20	39,2	17	37,8	0,468
Alterações colposcópicas							
Epitélio acetobranco	22	43,1	13	25,5	14	31,1	
Iodo negativo	-	-	3	5,9	-	-	
Pontilhado	-	-	4	7,8	2	4,4	
Mosaico	3	5,9	2	3,9	-	-	
Leucoplasia	-	-	2	3,9	-	-	
Vaso atípico	-	-	3	5,9	2	4,4	
Alterações Citológicas	11	21,6	18	35,3	6	13,3	0,037
Citologia							
Normal	8	15,7	5	9,8	10	22,2	
Inflamatória	32	62,7	28	54,9	29	64,4	
ASCUS	2	3,9	3	5,9	1	2,4	
LIE baixo grau	9	17,6	13	25,5	4	8,9	
LIE alto grau	-	-	2	3,9	1	2,2	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	9	17,6	2	3,9	2	4,4	0,023
DNA-HPV	32	62,7	27	52,9	8	17,8	0,000
Tipo de HPV							
Alto risco	16	50,0	16	59,3	7	87,5	0,427
Baixo risco	2	6,3	1	3,7	-	-	
Ambos	14	43,8	10	37,0	1	12,5	
HPVxTempo gestação							
1º trimestre	8	25,0			2	25,0	
2º trimestre	12	37,5			3	37,5	
3º trimestre	12	37,5			3	37,5	

* Condiloma de vulva em: 2 gestantes HIV+, 2 gestantes HIV- e 3 não-gestantes HIV+ .

Entre as mulheres HIV positivas, os resultados sugerem que as não-grávidas têm maior chance de desenvolver lesão intra-epitelial escamosa (LIE) cervical, quando comparadas com as gestantes, mas a diferença não atinge significância. O pareamento pela infecção do vírus HIV permite analisar a influência da gestação sobre a chance de desenvolver LIE. Fumar e utilizar outras drogas fumadas (maconha, crack) estão associados com LIE. Observou-se também associação entre os níveis de CD4 e LIE: a chance de LIE reduziu significativamente com a elevação dos níveis de CD4. Finalmente, não possuir parceiro sexual no momento, maior número de parceiros sexuais no passado e o parceiro não utilizar camisinha parecem aumentar a chance de desenvolver LIE (Tabela 3).

Tabela 3 - Associação da presença de lesões intra-epiteliais cervicais entre mulheres HIV positivas, gestantes e não-gestantes, com as características socioeconômicas, atividade sexual, história reprodutiva, hábitos, status virológico e imunológico.

Variáveis	n	Lesões intra-epiteliais	Análise Univariada OR (IC 95%)	p-valor
Gestantes				
Sim	51	11 (21,6%)	1,0	
Não	51	18 (35,3%)	1,98 (0,82; 4,78)	0,127
Renda do chefe familiar (SM)⁺				
1 - 3	66	16 (24,2%)	1,0	
< 1	28	10 (35,7%)	1,73 (0,66; 4,51)	0,258
Início da atividade sexual				
12 - 14 anos	37	11 (29,7%)	1,0	
≥ 15 anos	65	18 (27,7%)	0,90 (0,37; 2,20)	0,826
Parceiro sexual atual				
Sim	89	23 (25,8%)	1,0	
Não	13	6 (46,2%)	2,45 (0,74; 8,07)	0,138
Nº de parceiros sexuais				
1 - 2	26	5 (19,2%)	1,0	
3 - 4	45	11 (24,4%)	1,35 (0,41; 4,46)	0,613
≥ 5	31	13 (41,9%)	3,03 (0,90; 10,1)	0,072
Nº de filhos				
1	33	8 (24,2%)	1,0	
2	28	9 (32,1%)	1,48 (0,48; 4,55)	0,494
≥ 3	19	7 (36,8%)	1,82 (0,53; 6,21)	0,337
Uso de condom pelo parceiro				
Sim	76	19 (25,0%)	1,0	
Não	26	10 (38,5%)	1,87 (0,72; 4,82)	0,193
<i>Chlamydia trachomatis</i>				
Negativo	91	27 (29,7%)	1,0	
Positivo	11	2 (18,2%)	0,52 (0,10; 2,60)	0,431
Tabagismo				
Nunca fumou	57	11 (19,3%)	1,0	
Fuma ou já fumou	45	18 (40,0%)	2,78 (1,14; 6,77)	0,024*
Droga fumada				
Não	81	19 (23,5%)	1,0	
Sim	21	10 (47,6%)	2,96 (1,09; 8,05)	0,033*
CD4				
≤ 200	15	10 (66,7%)	1,0	0,015*
	44	13 (29,5%)	0,20 (0,05; 0,73)	< 0,001*

201 - 500	43	6 (14,0%)	0,08 (0,02; 0,32)	
≥ 501				
Carga Viral (cópias)				
< 10.000	73	18 (24,7%)	1,0	
10.000 - 100.000	19	6 (31,6%)	1,41 (0,46; 4,25)	0,542
> 100.000	10	5 (50,0%)	3,05 (0,79; 11,7)	0,105
TARV				
Sim	67	22 (32,8%)	1,0	
Não	35	7 (20,0%)	0,51 (0,19; 1,35)	0,177

⁺ 8 pacientes não souberam informar (3 gestantes HIV + e 5 mulheres HIV +). ior

chance de desenvolver LIE, comparativamente com as HIV negativas, porém sem significância estatística. O pareamento pela gestação permite analisar a influência da infecção pelo vírus HIV sobre a chance de desenvolver LIE. Foram preditivos do desenvolvimento da LIE, nas gestantes: baixa renda, maior número de parceiros, tabagismo e o uso de outras drogas fumadas (maconha, crack). Outros fatores como início precoce da atividade sexual, não ter parceiro sexual atual, praticar sexo em grupo e maior número de filhos parecem influenciar na chance de desenvolver LIE (Tabela 4).

Tabela 4 – Associação da presença de lesões intra-epiteliais cervicais entre gestantes, HIV positivas e negativas, com as características socioeconômicas, a atividade sexual, a história reprodutiva, os métodos anticoncepcionais e hábitos.

Variáveis	n	Lesões intra-epiteliais	Análise Univariada OR (IC95%)	p-valor
Infecção HIV				
Não	45	6 (13,3%)	1,0	
Sim	51	11 (21,6%)	1,78 (0,60; 5,30)	0,296
Renda do chefe familiar (SM)⁺				
1 - 3	55	7 (11,3%)	1,0	
< 1	30	9 (30,0%)	3,36 (1,11; 10,20)	0,032*
Início da atividade sexual				
12 - 14 anos	25	7 (28,0%)	1,0	
≥ 15	71	10 (14,1%)	0,42 (0,14; 1,26)	0,124
Nº de parceiros sexuais				
1 - 2	38	5 (13,2%)	1,0	
3 - 4	33	4 (12,1%)	0,91 (0,22; 3,71)	0,896
≥ 5	25	8 (32,0%)	3,10 (0,87; 10,90)	0,078
DST⁺⁺				
Não	50	8 (16,0%)	1,0	
Sim	38	8 (21,1%)	1,39 (0,47; 4,14)	0,545
Sexo em grupo				
Não	93	16 (17,2%)	1,0	
Sim	3	1 (33,3%)	2,40 (0,20; 28,10)	0,484
Gestação prévia				
Sim	59	13 (22,0%)	1,0	
Não	37	4 (10,8%)	0,42 (0,12; 1,43)	0,169
Nº de filhos				
1	29	5 (17,2%)	1,0	
2	18	3 (16,7%)	0,96 (0,19; 4,61)	0,959
≥ 3	13	5 (33,3%)	2,99 (0,68; 13,10)	0,145
Uso prévio de anticoncepcional				
Sim	69	11 (15,9%)	1,0	
Não	27	6 (22,2%)	1,50 (0,49; 4,58)	0,471
Uso de condom pelo parceiro				
Sim	58	10 (17,2%)	1,0	
Não	38	7 (18,4%)	1,08 (0,37; 3,14)	0,882
Tabagismo				
Nunca fumou	64	7 (10,7%)	1,0	
Fuma ou já fumou	32	10 (31,3%)	3,70 (1,25; 10,90)	0,018*
Droga fumada				
Não	80	11 (13,8%)	1,0	
Sim	16	6 (40,0%)	4,24 (1,26; 14,20)	0,019*

Base = 96 pacientes

*p-valor < 0,05

⁺ 11 pacientes não souberam informar (6 gestantes HIV+ e 5 gestantes HIV -).

⁺⁺ 4 pacientes não souberam informar (1 gestante HIV+ e 3 gestantes HIV-).

Discussão

Das 147 pacientes estudadas 67 (45,6%) apresentaram infecção pelo HPV, identificado por método molecular, sendo que as gestantes HIV positivas apresentaram frequência 3,5 vezes maior de positividade (62,7%), quando comparadas com as gestantes HIV negativas (17,8%). A prevalência da infecção pelo HPV em gestantes varia de acordo com as regiões geográficas, o quadro clínico e os diferentes métodos de diagnóstico, podendo oscilar de 5,4% a 68,8%. A população com risco mais elevado é constituída por mulheres jovens, provavelmente devido ao elevado nível de atividade biológica cervical, níveis crescentes de estrogênio e imaturidade cervical²⁶. Diversos autores referem que a incidência do HPV aumenta no decorrer da gestação^{22,23,30}. O presente estudo encontrou 25% de HPV no primeiro trimestre da gestação com aumento para 37,5% no terceiro, em conformidade com a literatura, o que ocorre, segundo Miranda *et al.*²⁴ (1995), pelo maior número de células carreadoras do genoma viral e aumento de DNA por célula, determinados pela atividade hormonal.

Destaque-se o grande predomínio de HPV de alto risco, identificado nas mulheres estudadas, independentemente do seu status sorológico para o HIV e da gestação, caracterizando, dessa forma, uma população com alto risco de desenvolver câncer cervical. Diversos estudos revelam maior gravidade de lesões intra-epiteliais cervicais em pacientes HIV positivas^{11,13,16,26,31,32,33}. Frisch *et al.*³⁴ (2000) observaram que o intervalo de tempo para a progressão do carcinoma *in situ* de colo uterino à doença invasiva em mulheres HIV positivas era de 3,2 anos, cerca de 5 vezes menor do que o observado em mulheres HIV negativas (15,7 anos).

No presente estudo, procurou-se identificar a influência da infecção pelo vírus HIV sobre a chance de desenvolver LIE. Os resultados sugerem que as gestantes portadoras de infecção pelo HIV têm maior chance de desenvolver LIE, quando comparadas com as HIV negativas (OR = 1,78 IC 95%, 0,60-5,30). No entanto, analisando-se o grupo formado por mulheres infectadas pelo HIV, constatou-se que as não-gestantes têm maior chance de desenvolver LIE cervical, comparativamente às gestantes (OR = 1,98 IC 95%, 0,82-4,78). Isto se deveu, provavelmente, ao fato de as gestantes aqui estudadas terem, mais frequentemente, a contagem de linfócitos mais elevada e menor tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV.

Sabendo-se que a presença do HIV altera o curso natural da infecção pelo HPV, com diminuição das taxas de regressão e mais rápida progressão para lesões de alto grau e carcinoma³⁵, salienta-se, aqui, a importância de conhecer-se o tipo do HPV para prognóstico e acompanhamento das lesões HPV induzidas³⁶.

Constatou-se, nos 3 grupos estudados, o predomínio de lesões intra-epiteliais de baixo grau, diagnosticadas pela colpocitologia. WRIGHT *et al.*¹⁴ (1994) mostraram que o exame é efetivo na detecção de LIE em mulheres infectadas pelo HIV, embora alguns autores apontem menor sensibilidade da colpocitologia oncológica nessa população³⁷. Embora diversos estudos apresentem grande variabilidade nas estimativas de sensibilidade e especificidade do Papanicolaou, este ainda é considerado o melhor método de *screening* para o câncer cervical³⁸.

Início precoce de atividade sexual, multiplicidade de parceiros, multiparidade, dispensa de métodos anticoncepcionais de barreira, baixa escolaridade e baixa renda estão frequentemente associadas, na mulher soropositiva, com infecção pelo HPV³³. No presente estudo, todas estas afirmações foram encontradas. O início da atividade sexual foi mais precoce em gestantes e pacientes HIV positivas: elas revelaram comportamento de risco, representado pelo maior número de parceiros e frequência de DST quando comparadas com as gestantes HIV negativas. Entretanto, os hábitos que significativamente impactaram a presença de LIE foram o tabagismo e o uso de outras drogas fumadas.

A relação entre os baixos níveis de linfócitos TCD4 e o aumento da prevalência de LIE têm sido referidos por diversos autores^{14,17,18,19,32}. Neste trabalho, os resultados convergiram com a literatura, ou seja, as pacientes com níveis de CD4 < 200cel/ mm³ tinham maior chance de desenvolver LIE ($p = 0,0017$). Acredita-se que a prevalência da infecção pelo HPV aumenta à medida que ocorre progressão do dano imunológico associado à infecção pelo HIV e que a persistência da infecção pelo HPV é inversamente proporcional à contagem de linfócitos TCD4 e diretamente proporcional à carga viral³⁹. Tais achados são corroborados por HARRIS *et al.*⁴⁰ (2005) que, em estudo de coorte com 855 HIV positivas e 343 HIV negativas, constataram que a mulher soropositiva com citologia normal, CD4 ≥ 500 cel/ μ l e teste para HPV negativo apresentava uma incidência cumulativa de LIE de 3 ou mais anos.

O impacto da TARV no prognóstico das LIE em mulheres HIV positivas tem sido relatado, embora ainda permaneça controverso^{41,42}. O uso da TARV pelas gestantes estudadas no presente trabalho, além de benéfico na redução da transmissão vertical, revelou-se

importante para as HIV positivas, pelo fato de alterar o curso da infecção pelo HPV, reduzindo sua progressão e aumentando sua regressão^{15, 43}. A alta carga viral de RNA-HIV é fator de risco para infecção por HPV, estando mais intimamente associada à infecção por HPV oncogênico e conseqüente alteração citológica, atribuindo-se a grande quantidade de vírus circulante à maior replicação viral e, portanto, maior destruição de células CD4³³. Na presente casuística, entre as dez pacientes com carga viral superior a 100.000 cópias, cinco (50%) tinham LIE. Acredita-se que a medicação anti-retroviral, especialmente a de alta potência, possa impedir a progressão das neoplasias cervicais pelo fato de restaurar a imunidade⁴⁴, embora, até o momento, não se tenha obtido redução significativa de câncer de colo uterino, desde a introdução da TARV¹⁵.

Este trabalho apresenta limitações. O tamanho da população estudada foi pequeno. Isso contribuiu para a ausência de significância estatística de algumas variáveis estudadas, como sugere a amplitude dos intervalos de confiança. Além do mais, embora se haja utilizado um questionário estruturado aplicado a todas as mulheres para a coleta dos dados⁴⁵, as respostas individuais podem ter sofrido distorções, principalmente em relação às perguntas sobre o nível socioeconômico e o comportamento sexual. Acresce que, em se tratando de um estudo transversal, não se cotejaram as mulheres pelo CD4 e pela carga viral, o que pode ter resultado na comparação de duas populações de infectadas pelo HIV, em diferentes estágios da doença. Finalmente, adotou-se conduta expectante entre as gestantes e apenas se realizou biópsia naquela cuja citologia identificou LIE-AG (NIC III-Ca *in situ*)^{26,36}.

O presente estudo destaca a alta prevalência de HPV nas mulheres infectadas pelo HIV, notadamente entre as gestantes. Saliente-se, ademais, a alta prevalência de HPV de alto risco oncogênico entre as gestantes, independentemente do seu *status* sorológico para o HIV, numa região de alta incidência de câncer cervical. Altas taxas de HPV em mulheres HIV positivas, podem ser resultantes da reativação de infecções latentes ou de novas aquisições e sua persistência é importante fator de risco para o desenvolvimento de LIE. Conclui-se, face aos achados, pela necessidade de toda gestante submeter-se a pré-natal que contemple exame ginecológico e perianal acurado, citologia e colposcopia. Acresce que os resultados deste trabalho mostram ser indispensáveis para as portadoras do HIV uma vigilância severa, com exames preventivos rotineiros e, se possível, um teste molecular para pesquisa de HPV.

Agradecimentos

Ao Ministério da Saúde e à Organização Panamericana de Saúde pelo apoio financeiro na realização deste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20:207-25.
2. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativas/2006, incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro. INCA 2006. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006>. Acessado em 8 de março 2007.
3. Elfgrén K, Rylander E, Radberg T *et al*. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol* 2006;7:37-45.
4. Lorenzato F, Singer A, Mould T, Santos LC, Maia A, Cariri L. Cervical cancer detection by hybrid capture and evaluation of load risk factors. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73: 41-6.
5. Herrero R, Castle PE, Schiffman M *et al*. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *JID* 2005;191:1796-807.
6. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infections. *Vaccine* 2006; 24S1: S1/4-S1/15.
7. Moreno V, Bosch FX, Munoz N *et al*. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-92.

8. Harris TB, Kulasingam SL, Kiviat NB *et al.* Cigarette Smoking, Oncogenic Human Papillomavirus, KI-67 Antigen, and Cervical intraepithelial Neoplasia. *Am J Epidemiol* 2004;159: 834-842.
9. Bosch FX; Rohan T; Schneider A *et al.* Papillomavirus research: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol* 2001; 54: 163-175.
10. Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM *et al.* Risk of cervical cancer associated with *Chlamydia trachomatis* antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer* 2007; 120: 650-5.
11. Temmerman M, Tyndall MW, Kidula N, Claeys P, Muchiri L, Quint W. Risk factors for human papillomavirus and cervical precancerous lesions, and the role of concurrent HIV-1 infection. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65:171-181.
12. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C *et al.* Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1093-101.
13. Levi JE, Fink MCS, Canto CLM *et al.* Human papillomavirus prevalence, viral loads and cervical intraepithelial neoplasia in HIV- infected women. *Braz J Infect Dis* 2002; 6: 129-35.
14. Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1994; 84:591-597.
15. Sanjosé S, Palefsky JM. Cervical and anal HPV infections in HIVpositive women and men. *Virus Research* 2002; 89:201-11.
16. Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ* 2003; 169: 431-34.
17. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV- infected and uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *JID* 2004; 190: 37-45

18. Levi JE, Fernandes S, Tateno AF *et al.* Presence of multiple human papillomavirus type in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol* 2004;92:225-31.
19. Hawes SE, Critchlow CW, Sow PS *et al.* Incident High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Senegalese Women With and Without Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) and HIV-2. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 105-9.
20. Mota, GR. *Avaliação da infecção e caracterização de tipos de papilomavírus humano (HPV) em gestantes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1).* 2002. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina. São Paulo. 2002, 89p.
21. UNAIDS/WHO. AIDS Epidemic Update. Disponível em: http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/en/epi2004_1_full.jpg. Acessado em 23 novembro 2004.
22. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomavirus in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer* 1987;40:198-201
23. Rando RF, Lindheim S, Hasty L, Sedlacek TV, Woodland M, Eder C. Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989: 161:50-5
24. Miranda SD; Leão E; Linhares IM. Infecção pelo Papilomavírus Humano e Gestação. Boletim da Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia.1995; 3(6): 16-18.
25. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leão E, Zugaib M. Prevalence of “high risk” human papillomavirus in the lower genital tract of Brazilian gravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69:223-27.
26. Correia, HS, Cornetta, MCM, Gonçalves, AKS. *Infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres grávidas.* *Revista Brasileira de Genitoscopia*, 2006; 1:14-9.
27. Berek JS. Simplification of the New Bethesda 2001 Classification System. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:S2-5.
28. Walker P, Dexeus S, De Palo G *et al.* International terminology of colposcopy: an update report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003; 101:175-77.
29. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obst gynecol* 1990; 75:131-33.

30. Meisels A. Cytologic diagnosis of human papillomavirus, influence of age and pregnancy stage. *Acta Cytol* 1992; 36:480-2.
31. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ *et al.* Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000;283:1031-37.
32. Massad LS, Ahdieh L, Benning, L *et al.* Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: Evidence from surveillance cytology in the Women's interagency HIV study. *J AIDS* 2001; 27: 432-42.
33. Coelho RA, Facundo MKF, Nogueira AL, Sakano CRSB, Ribalta JCL, Baracat EC. Relação entre Diagnóstico Citopatológico de Neoplasia Intra-Epitelial Cervical e Índices de Células CD4⁺ e de Carga Viral Em Pacientes HIV-Soropositivas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004; 2:97-102.
34. Frisch, M; Biggar, RJ; Goedert JJ. Human Papillomavirus-Associated Cancers in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1500-10.
35. Mayaud P, Gill DK, Weiss HA *et al.* The interrelation of HIV, cervical human papillomavirus, and neoplasia among antenatal clinic attenders in Tanzania. *Sex Transm Infect* 2001; 77: 248-54.
36. Carvalho JJM, Oyakama N. Focchi J. I Consenso Brasileiro de HPV-Papilomavírus Humano. 1ª ed. São Paulo: BG Cultural; 2000.
37. Auge APF, Piato S, Frade AB *et al.* Frequência de neoplasia intra-epitelial cervical em portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2000; 22: 573-77.
38. Schiffman MH, Herrero R, Hildesheim A *et al.* HPV DNA testing in cervical cancer screening results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000; 283:87-93.
39. Araújo ACL, Melo VH, Castro LPF, Guimarães MDC, Aleixo AW, Silva ML. Associação entre a carga viral e os linfócitos T CD4⁺ com as lesões intra-epiteliais do colo uterino em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. *Bras Ginecol Obstet* 2005; 27: 106-11.
40. Harris TG, Burk RD, Palefsk JM *et al.* Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005; 293:1471-76.
41. Jay N, Moscicki AB. Human papillomavirus infections in women with HIV disease: prevalence, risk, and management [Review]. *AIDS Reader* 2000;10:659--68.
42. Nappi L, Carriero C, Bettocchi S, Herrero J, Vimercati A, Putignano G. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence,

persistence, and progression, in treated and untreated women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 226-232.

43. Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, Massad LS, Strickler HD, Minkoff H, Moxley M, Palefsky J, Sacks H, Burk RD, Gange SJ. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1070-6.
44. Zimmermann JB, Melo VH, Castro PF, Alves MJM, Zimmermann SG, Del Castillo DM. Associação entre a contagem de linfócitos T CD4 e a gravidade da neoplasia intra-epitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em mulheres infectadas pelo HIV. *RBGO* 2006; 28: 345-51.
45. Pereira MG. Seleção dos participantes para estudo. In: __ Epidemiologia teoria e prática. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

***Artigo III - FREQUÊNCIA E TIPOS DO PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV) EM
MULHERES HIV POSITIVAS – GESTANTES E NÃO-GESTANTES***

**Frequency and Types of Human Papillomavirus in women infected by
Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Pregnant and Non-Pregnant**

Resumo

Mulher infectada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem maior risco para infecção pelo Papilomavírus (HPV) e câncer cervical. Para determinar a frequência e tipos do HPV em mulheres HIV positivas realizou-se estudo transversal, de caráter analítico, com 147 mulheres (51 gestantes HIV positivas, 45 gestantes HIV negativas e 51 mulheres HIV positivas não-gestantes) atendidas em maternidade do Recife referência para infecção pelo HIV/Aids no período de abril de 2006 a maio de 2007. As pacientes foram submetidas a um protocolo de atendimento que incluía questionário padrão, exame ginecológico, coleta de amostras para a pesquisa do HPV por reação em cadeia de polimerase (PCR-MY09 e MY11) e captura híbrida II (CH II), colpocitologia oncótica (Papanicolaou) e colposcopia. A frequência de HPV-DNA foi de 85,3% (122/143) com elevada proporção para os tipos de alto risco cervical. Entre as gestantes HIV positivas a prevalência foi de 96 % (48/50) sendo 66 % (33/50) de alto risco. Os HPV 16, 58, 18, 66 e 31 foram os mais frequentes. A concordância entre os métodos moleculares (PCR e captura híbrida II) foi fraca ($Kappa=0,119$ $p=0,031$). Alterações colpocitológicas foram 35,3% (18/51) e 21,6% (11/51) para as mulheres HIV positivas e gestantes soropositivas respectivamente, com predomínio de lesões de baixo grau. Identificou-se alta prevalência de infecção pelo HPV especialmente os de alto risco 16, 58, 18 e 66 por vezes em infecções múltiplas. Sendo o primeiro estudo sobre o tema, os resultados apresentam características particulares da infecção pelo HPV em mulheres HIV positivas desta região.

Palavras-chave: Papilomavírus humano. Vírus da imunodeficiência humana. Lesão intra-epitelial escamosa. Gestante. Reação em Cadeia de Polimerase.

Abstract

Women infected by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) present a higher risk of infection by the Human Papilloma Virus (HPV) and cervical cancer. In order to determine the frequency and HPV genotypes in HIV-positive women, an analytical transversal study was carried out with 147 women (51 of which pregnant and HIV-positive, 45 pregnant and HIV-negative, and 51 HIV-positive and not pregnant) assisted in a maternity hospital in Recife specialized in HIV infection from April 2006 to May 2007. The patients went through an assistance protocol which included a standard questionnaire, gynecological examination, sample collection for HPV survey through Polymerase Chain Reaction (PCR/ MY09- MY11) and hybrid capture II, oncotic colposcopy (Papanicolaou) and colposcopy. The frequency of HPV DNA was of 83% (122/147), with a high proportion for the types of high cervical risk. Among the HIV-positive pregnant women there was a prevalence of 94.1% (48/51), being 64.7% (33/51) of high risk. HPV 16, 58, 18, 66 and 31 were the most frequent. The agreement between the molecular methodologies (PCR and hybrid capture II) was weak ($\text{Kappa}=0.119$, $p=0.031$). Colposcopic alterations were observed in 35.3% (18/51) of the HIV-positive, not pregnant women and in 21.6% (11/51) of the HIV-positive pregnant women, with a predominance of low level lesions. A high prevalence of HPV infection was identified, especially by the high-risk 16, 58, 18 and 66, with some instances of multiple infections. As this is the first study on the subject, its results present characteristics of HPV infection in HIV-positive women which are specific to this region.

Key words: Human Papilloma Virus. Human Immunodeficiency Virus. Squamous intraepithelial lesion. Pregnant. Polymerase Chain Reaction.

Introdução

A infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV) é uma das doenças sexualmente transmissíveis (DST) mais frequentes e, também, o principal fator etiológico do câncer do colo uterino. A infecção cervical por tipos oncogênicos do HPV, embora condição para o aparecimento da neoplasia cervical, não é suficiente. Com efeito, é necessária a coexistência de fatores diversos que possibilitem a transição da infecção ao câncer (Bosch *et al.* 2002; Nicol *et al.* 2005; Muñoz *et al.* 2006; Villa & Denny 2006; Zimmermann *et al.* 2006); em relação ao vírus, o genótipo, a carga viral, a persistência e a integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira (Lillo *et al.* 2005); e, em relação ao hospedeiro, o início precoce de relações sexuais, a multiparidade (Muñoz *et al.* 2002), os múltiplos parceiros sexuais (Temmerman *et al.* 1999), o uso de contraceptivos orais (Castrlsague & Muñoz 2003; Moreno *et al.* 2002) e de fumo (Moscicki *et al.* 2001; Castrlsague & Muñoz 2003; Harris *et al.* 2004), e antecedentes de doenças sexualmente transmissíveis (DST), tais como herpes simples (Herssol *et al.* 2004), *Chlamydia trachomatis* (Di Felice *et al.* 2005; Trotier & Franco, 2006; Wright *et al.* 2006; Madaleine *et al.* 2007) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) Berrébi *et al.* 2008; Denny *et al.* 2008.

A AIDS, após mais de 20 anos da sua identificação, pode ser considerada a maior pandemia do século XX e continua crescendo, especialmente na população feminina (ONUSIDA 2007). Diversos estudos apontam que, na mulher soropositiva, a lesão intra-epitelial cervical (LIE) é mais frequente e recorrente, de progressão mais rápida e apresenta pior resposta ao tratamento-padrão (Sun *et al.* 1997; Carvalho & Oyakama 2000; Ellerbrock *et al.* 2000; Duerr *et al.* 2001; Jamieson *et al.* 2002; Levine 2002; Ferenczy *et al.* 2003; Coelho *et al.* 2004; Levi *et al.* 2004; Campos *et al.* 2005; Palefsky 2006; Denny *et al.* 2008). Essa maior agressividade tem relação direta com os genótipos de alto risco do HPV, mais frequentes na cérvix da mulher HIV positiva (Wright *et al.* 1994; Sun *et al.* 1997; Palefsky *et al.* 1999; Berrébi *et al.* 2008).

A alta prevalência de HPV em mulheres HIV positivas pode ser explicada pela tendência de o HPV persistir, diferentemente do que ocorre nas pessoas imunocompetentes (Ahdieh *et al.* 2000; de Sanjose & Palefsky 2002; Levi *et al.* 2004; Nappi *et al.* 2005; Hawes *et al.* 2006; Palefsky 2006; Berrébi *et al.* 2008; Denny *et al.* 2008).

A gestação é um período na vida da mulher em que ocorre uma diminuição da imunocompetência. Especificamente nos órgãos genitais, ocorre um desequilíbrio na flora vaginal o que, associado ao aumento da umidade própria da área, favorece o desenvolvimento de agentes infecciosos, entre eles o HPV. Além disso, fatores hormonais e a imunossupressão, necessária para a manutenção do conceito, predispõem à aquisição e ao desenvolvimento das lesões induzidas pelo HPV (Schneider *et al.* 1987; Rando *et al.* 1989; Armbruster-Moraes *et al.* 2000; Costa *et al.* 2000; Correia *et al.* 2006). Acrescem, ainda, modificações anatômicas do trato genital, como a hipertrofia, a congestão e a ectopia seguida de metaplasia. A área de metaplasia escamosa imatura é mais susceptível ao desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e infecções pelo HPV (Mota 2002; Correia *et al.* 2006).

Diversos estudos têm avaliado a frequência de infecção por HPV em diferentes períodos gestacionais, tentando caracterizá-la em gestantes. A incidência do HPV aumenta, no decorrer da gestação (Schneider *et al.* 1987; Rando *et al.* 1989; Meisels 1992), variando de acordo com a população estudada, a fase da gestação e a técnica de diagnóstico. Durante o primeiro trimestre da gestação, há uma resposta imune baixa ao HPV, o que explica a maior frequência da persistência do vírus durante a gestação. Essa resposta deficiente, porém, recupera-se de forma intensa no início do terceiro trimestre acentuando-se no pós-parto, com regressão da infecção (Puig-Tintoré *et al.* 2002).

O objetivo principal desta pesquisa foi avaliar a frequência e os principais tipos de HPV, detectados em gestantes HIV positivas, em estudo comparativo com gestantes soronegativas e mulheres HIV positivas não-grávidas, todas assistidas em maternidade de referência do Recife para atendimento de portadoras da infecção pelo HIV/AIDS.

Casuística e Método

Realizou um estudo transversal de caráter analítico com 51 gestantes HIV positivas atendidas no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM), no período de abril de 2006 a maio de 2007. Foram formados dois grupos de comparação: o primeiro, formado por 51 mulheres não-gestantes HIV positivas, provenientes do Hospital Correia Picanço ou do CISAM, onde faziam seus exames rotineiros de prevenção (colposcopia/citologia) e o segundo, constituído por 45 gestantes HIV negativas, que buscaram o CISAM para a realização do pré-natal.

O diagnóstico da infecção pelo HIV foi firmado por dois testes ELISA (ensaio imunoenzimático) e um teste sorológico confirmatório (imunofluorescência indireta) (Ministério da Saúde do Brasil 2005). A gestação foi confirmada por exame de β -HCG positivo ou um ultra-som confirmatório da gravidez. O grupo das mulheres HIV positivas não-gestantes reuniu portadoras do HIV, confirmado pelos referidos testes, mas com β -HCG negativo no momento do exame. As gestantes HIV negativas foram selecionadas entre as que procuraram o ambulatório de pré-natal do CISAM, em qualquer período gestacional, e apresentaram Anti-HIV (ELISA) negativo.

De todas as pacientes soropositivas foram registradas a última quantificação da carga viral do HIV e a última contagem de linfócitos TCD4, desde que realizados até seis meses da época da entrevista/exame. Quantificou-se a carga viral pelo teste COBAS AMPLICOR HIV-1 MONITOR da Roche®, que utiliza técnica de PCR e os linfócitos CD4+ pela técnica de citometria de fluxo.

Foi excluída da pesquisa paciente que apresentava sangramento genital e vulvovaginite, por ocasião do exame, ou era portadora de déficit mental.

As pacientes que aceitaram participar do estudo responderam a questionário no qual constavam dados sócio-demográficos e informações clínicas. Os resultados de CD4 e carga viral foram obtidos por meio de consultas aos prontuários.

Realizou-se o exame ginecológico, segundo o protocolo pré-estabelecido, que incluía a seguinte sequência: inspeção, introdução do espéculo vaginal, coleta de material para identificação do HPV, pela técnica de PCR (MY09 e MY11) e por CH II (Captura Híbrida II) e coleta de material para a colpocitologia oncótica.

Após a colocação do espéculo vaginal era coletado, com escova do tipo *cytobrush*®, o material da endocérvice, distribuído em solução do tampão TE (tris-HCl + ácido etileno

diaminotetracético em pH 8), por meio da agitação da escova em tubo Eppendorf, previamente identificado. Transportavam-se, então, as amostras para o Laboratório de Biologia Molecular do Instituto Materno Infantil de Pernambuco - IMIP. A detecção do DNA do vírus HPV através da Biologia Molecular incluiu as seguintes técnicas: Extração de DNA, PCR e Sequenciamento. A extração de DNA foi feita através da Técnica da Proteinase K, onde eram adicionados 20 µl de da enzima Proteinase K (10mg/ml) em 100 µl da amostra. Esta solução foi incubada a 65 °C (overnight), seguidas de um choque térmico a 95 °C por 10 min. Após a extração, as amostras foram colocadas em tubos Eppendorfs contendo uma mistura para ir ao termociclador (PCR). Tal mistura é composta dos quatro desoxirribonucleotídeos (dCTP, dGTP, dATP, dTTP), DNA Polimerase (Taq Polimerase), MgCl₂, H₂O estéril, tampão da enzima (10x Buffer) e iniciadores para detecção da DNA-HPV (*Primers* MY09 e MY11). Realizado o processo da PCR, as bandas de DNA foram visualizadas em gel de agarose 1% (ou acrilamina 4%), coradas com brometo de etídeo e visualizadas no transluminador de luz ultra-violeta (UV). Sequenciaram-se as amostras positivas para identificar que tipo de HPV se encontrava em cada uma delas. O equipamento utilizado foi o sequenciador *Genetic Analyzing ABI 3100*, de 96 capilares (Applied Biosystem). Posteriormente, o resultado obtido foi analisado com o auxílio da ferramenta BlastN disponível do *site* do National Center for Biotechnology Information (2007).

Para a Captura Híbrida II, procedeu-se conforme os protocolos técnicos do fabricante. Com o colo uterino exposto, a coleta foi realizada com *swab* estéril de uso único no início da endocérvice, ectocérvice e paredes vaginais. Os espécimes biológicos, acondicionados em tubo, contendo tampão de transporte (Specimen Transport Medium- STM), foram enviados, com intervalo máximo de 12 dias, para Digene do Brasil, São Paulo, Brasil, para sua interpretação. A Captura Híbrida é um exame processado pela técnica de hibridização molecular que usa sondas não-radioativas com amplificação da detecção dos híbridos por quimioluminescência. Por esse método, pesquisou-se HPV (de alto e baixo risco) e *Chlamydia trachomatis*. A CH II utiliza sondas de RNA altamente específicas para detectar 18 tipos de HPV agrupados em dois grupos: o grupo A (HPV de baixo risco dos subtipos 6, 11, 42, 43 e 44), e o grupo B (HPV de alto risco e intermediário risco dos subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Os resultados foram apresentados como taxas relativas de unidades de luz (RLU) de amostra/calibrador. A proporção de RLU para considerar o exame como positivo era de 1,0 (o que corresponde a 1 pg/mL de DNA-HPV). Com o mesmo

espécime, detectou-se a *Chlamydia trachomatis*, onde RLU correspondeu a 1 pg/mL de bactéria por célula.

O passo seguinte consistia na coleta de material para citologia oncológica, utilizando-se a espátula de Ayre para o raspado da ectocérvice (junção escamo-colunar) e escova (*cytobrush*®) para coleta da amostra endocervical. O esfregaço foi confeccionado em lâminas de vidro, previamente identificadas, e fixado com álcool a 95%. Realizada a coloração pelo método de Papanicolaou, avaliaram-se os esfregaços no Laboratório de Citopatologia do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM). Os laudos foram emitidos com base no sistema de Bethesda (Berek 2003).

A colposcopia finalizava o exame. Inicialmente, colocava-se solução fisiológica a 0,9% para inspeção cervical. Seguia-se a aplicação, no colo uterino, de ácido acético a 3%, com o objetivo de pesquisar áreas acetorreagentes. Com a utilização do lugol, realizava-se o teste de Schiller, concluindo o exame. As descrições das imagens colposcópicas obedecem à classificação da nomenclatura internacional dos aspectos colposcópicos de Roma, referendada pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (Walker *et al.* 2003).

Os dados foram armazenados e analisados no software Epi-Info, versão 6.04 e SPSS, versão 9.0, descrevendo-se as variáveis em percentuais. Para comparação dos grupos, com relação à proporção do HPV pela PCR, aplicou-se o teste de Qui-Quadrado de Pearson, considerando-se o valor de $p < 0,05$ como significativo.

Este estudo foi avaliado previamente e aprovado junto com o projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Pernambuco ao qual o CISAM encontra-se ligado sob o número CISAM/009/05. Todas as pacientes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido sendo os devidos aspectos de confidencialidade preservados.

Resultados

Os três grupos analisados no presente estudo mostraram-se semelhantes, em várias categorias demográficas e sócioeconômicas, consideradas em trabalho anterior. As pacientes infectadas pelo HIV tiveram, no contato sexual, a forma de contaminação predominante. Os

aspectos relativos ao tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, contagem de linfócitos CD4+, carga viral do HIV e terapia anti-retroviral estão descritos na Tabela I.

Tabela I – Tempo de diagnóstico, parâmetros imunológicos, virológicos e uso de terapia anti-retroviral (TARV) das mulheres infectadas pelo HIV, gestantes e não-gestantes, atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.

Variáveis Consideradas	Gestante HIV (+)		Não-Gestante HIV (+)		p-valor
	n=51		n=51		
	n	%	n	%	
Soropositividade HIV					
< 1 ano	29	56,9	12	23,5	0,0026
1- 2 anos	8	15,7	10	19,6	
3- 5 anos	12	23,5	19	37,3	
> 5 anos	2	3,9	10	19,6	
Contagem de CD4					
≤ 200	4	7,8	11	21,6	0,0730
201 a 500	21	41,2	23	45,1	
≥ 501	26	51,0	17	33,3	
Carga viral					
< 10.000 cópias	37	72,5	36	70,6	0,9673
10.000 - 100.000	9	18,8	10	19,6	
> 100.000	5	10,4	5	9,8	
TARV					
Não	7	13,7	28	54,9	0,0000
Monoterapia	9	17,6	-	-	
Politerapia	35	68,7	23	45,1	

Das 147 pacientes, 1 gestante HIV positiva e 3 mulheres HIV positivas não gestantes, 4(2,7%), tiveram GPDH (glicose fosfato desidrogenase) negativo, ou seja, não existia DNA presente na amostra. Constatou-se DNA-HPV negativo em 21 das 143 pacientes estudadas pela técnica da PCR. Portanto, a positividade de DNA-HPV, pelo método da PCR, correspondeu a 122 pacientes (85,3%), ficando o grupo das gestantes HIV positivas com o maior percentual (96%, ou seja, o equivalente a 48/50 pacientes analisadas). O Gráfico 1 mostra a distribuição da frequência de DNA-HPV, nos três grupos estudados.

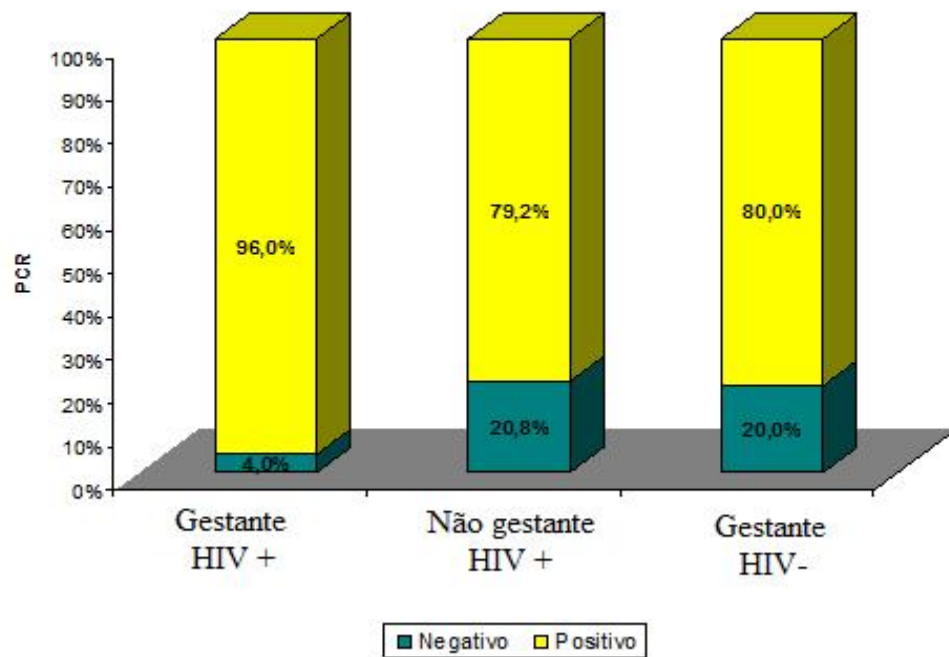


Gráfico 1-Frequência de DNA-HPV pela PCR nos três grupos estudados.

Em 4 das 122 pacientes com DNA-HPV positivo (3,3%), não foi possível tipificar o HPV. As possíveis causas seriam: amostra inadequada, com pouco DNA (algumas amostras revelando sangramento importante) ou amostra adequada, mas apresentando vários tipos de HPV. Em todos os grupos estudados, prevaleceu o HPV de alto risco (Tabela II).

Tabela II - Distribuição dos tipos de HPV por PCR e achados citológicos em 147 mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.

HPV	ACHADOS CITOLÓGICOS		TOTAL	
	LIE	Citologia Normal/Inflamatória	n	%
16	6	11	17	13,9
58	8	6	14	11,5
18	-	11	11	9,0
66	3	7	10	8,2
31	3	4	7	5,7
70	-	7	7	5,7
71	3	3	6	4,9
53	2	3	5	4,1
56	1	4	5	4,1
68	1	4	5	4,1
11	2	-	2	1,6
62	1	-	1	0,8
82	1	1	2	1,6
101	2	-	2	1,6
Misto	2	7	9	7,4
Não Classificado	-	4	4	3,3
Outros	-	15	15	12,3
Total	35	87	122	100,0

O resultado da positividade do HPV detectado pela Captura Híbrida II correspondeu a 67 das 147 pacientes estudadas (45,6%), sendo que o grupo das gestantes HIV soropositivas registrou positividade quatro vezes maior do que o das gestantes HIV negativas. Das 32 gestantes HIV positivas, 30 (93,8%) tinham HPV de alto risco e as 8 gestantes HIV negativas eram todas positivas para HPV de alto risco (Tabela III).

A comparação dos métodos moleculares CH II e PCR foi realizada nas 143 pacientes que possuíam os dois testes. A concordância dos métodos de PCR e CH II, embora significativa, traduzida por Kappa de 0,119 ($p=0,031$), foi fraca. A PCR deixou de detectar DNA-HPV em 5 amostras (1 gestante HIV positiva, 3 mulheres HIV positivas não gestantes e 1 gestante HIV negativa), enquanto a CH II, em 62 amostras (Tabela IV). A sensibilidade da CHII foi de 49,2 % e a especificidade, de 76,2%, VPP de 92,3% e VPN 20,5%.

Das 62 amostras falso-negativas pela CH II, 41(33,6%) tinham tipos de HPV não incluídos nas sondas. As 21 restantes (17,2%) eram constituídas por tipos de HPV que

compõem as sondas A e/ou B. Nessas 21 amostras, os níveis de DNA-HPV estavam abaixo do ponto de corte para o exame, ou seja, 1,0 URL.

O estudo citológico apresentou grande frequência de esfregaços com alterações inflamatórias nos três grupos estudados. As atípias em células escamosas estavam mais presentes nos grupos HIV positivos, respondendo pelo triplo de casos entre as mulheres soropositivas (18, isto é, 35,3%) e o dobro nas gestantes HIV positivas (11, ou seja, 21,6%) quando comparados aos das gestantes HIV negativas (6, isto é, 13,3%), com $p < 0,0370$. Das não-gestantes soropositivas, 12 (66,7%) tiveram achados citomorfológicos compatíveis com infecção pelo HPV. Nas gestantes HIV positivas, todas as lesões eram de baixo grau, identificando-se o HPV, pela citologia, em 6 das pacientes (54,4%). Em todos os grupos, encontraram-se pacientes que tinham mais de uma alteração colposcópica, sendo o epitélio acetobranco a mais frequente. Não foi realizada biópsia em gestantes (Puig-Tintoré *et al.* 2002), excetuando-se o caso de uma gestante HIV negativa, cuja colpocitologia de lesão intra-epitelial de alto grau (NIC III-Ca *in situ*), com colposcopia de epitélio acetobranco opaco e vasos atípicos, teve laudo histológico de carcinoma *in situ*, embora com possibilidade de invasão. Submetida a cirurgia de alta frequência (CAF), foi diagnosticado carcinoma epidermóide invasor, grau II, com múltiplos focos de invasão vascular. A PCR identificou HPV 66 e a CH II foi positiva para o grupo B.

Tabela III- Comparação dos grupos com relação aos achados colposcópicos, citológicos e DNA-HPV identificados por Captura Híbrida (CHII) e Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.

Colposcopia, Citologia e Captura Híbrida	Gestante HIV (+) n=51		Não-Gestante HIV (+) n=51		Gestante HIV (-) n=45		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Colposcopia*Alterada	25	49,0	20	39,2	17	37,8	0,468
Alterações Colposcópicas							
Epitélio acetobranco	22	43,1	13	25,5	14	31,1	
Iodo negativo	-	-	3	5,9	-	-	
Pontilhado	-	-	4	7,8	2	4,4	
Mosaico	3	5,9	2	3,9	-	-	
Leucoplasia	-	-	2	3,9	-	-	
Vaso atípico	-	-	3	5,9	2	4,4	
Alterações Citológicas	11	21,6	18	35,3	6	13,3	0,037
Citologia							
Normal	8	15,7	5	9,8	10	22,2	
Inflamatória	32	62,7	28	54,9	29	64,4	
ASCUS	2	3,9	3	5,9	1	2,4	
LIE baixo grau	9	17,6	13	25,5	4	8,9	
LIE alto grau	-	-	2	3,9	1	2,2	
DNA-HPV por CH II	32	62,7	27	52,9	8	17,8	0,000
Tipo de HPV (CH II)							
Alto risco	16	50,0	16	59,3	7	87,5	0,427
Baixo risco	2	6,3	1	3,7	-	-	
Ambos	14	43,8	10	37,0	1	12,5	
Reação Cadeia Polimerase	48	94,1	38	74,5	36	80,0	

*Condiloma de vulva: 2 gestantes HIV +, 2 gestantes HIV – e 3 não-gestantes HIV +.

Tabela IV - Cruzamentos dos resultados da PCR com a Captura Híbrida em 147 mulheres atendidas no CISAM – Abril 2006 a Maio 2007.

CAPTURA HÍBRIDA II	PCR		Total
	Negativo	Positivo	
Negativa	16 (76,2%)	62 (50,8%)	78 (54,5%)
Positiva	5 (23,8%)	60 (49,2%)	65 (45,5%)
Total	21 (100%)	122(100%)	143 (100%)

Discussão

No presente estudo, o HPV prevaleceu em 122 (85,3%) dos 143 casos analisados. Identificou-se alta incidência de tipos de HPV de alto risco, independentemente do grupo pesquisado. Nas gestantes HIV positivas, a prevalência do HPV foi a mais alta (48 casos, ou seja, 96,0% do total do grupo), com 60,4% de alto risco (o equivalente a 29 casos dos 48 estudados). O HPV 16 foi constatado em 7 casos (14,6%) e o HPV 18 em 5 casos (10,4%). Provavelmente, o meio ambiente cervical propicia a instalação de HPV de tipos oncogênicos devido a um conjunto de fatores imunológicos locais, desde secreções de imunoglobulinas, níveis de CD4 locais, células de Langerhans e infecções concomitantes (Mota 2002; Nicol *et al.* 2005; Welkovic 2007). A gestação pode acelerar e intensificar a infecção por HPV de alto risco (em particular, pelo HPV 16), apresentando alta sensibilidade para sua ativação, persistência e transformação, durante o período gestacional (Armbruster-Moraes *et al.* 2000). Em estudos similares, empregando o mesmo teste molecular (PCR), também se encontrou alta prevalência de HPV em gestantes HIV positivas. Assim, Bollen *et al.* (2006), em Thai, Bangkok, o identificou em 35,5% da amostra, enquanto Mota (2002), em estudo realizado em São Paulo, o diagnosticou em 53,2% dos casos examinados. Minkoff *et al.* (2006), pesquisando 178 gestantes HIV positivas, encontraram uma prevalência de 32,8% de HPV de alto risco e concluíram que a frequência do HPV era menor durante a gestação do que no pós-parto.

Muñoz *et al.* (2002), em estudo multicêntrico envolvendo sete países, encontrou o HPV 16 como o mais comum em todos os países estudados, variando os percentuais de 43,9% (nas Filipinas) a 72,4% (no Marrocos). As pesquisas apontam o HPV 16 e o HPV 18 (Muñoz *et al.* 2003; Rabelo-Santos *et al.* 2003; Silva 2004; Fernandes *et al.* 2004; Ho *et al.* 2005; Lin *et al.* 2006; Wright *et al.* 2006) como os mais frequentemente encontrados em infecções cervicais, estando o HPV 16 associado a mais da metade dos carcinomas cervicais (Zerbini *et al.* 2001) e o HPV 18 a 12 % (Welkovic 2007). Mulheres com DNA/HPV positivo de alto risco têm maior probabilidade de desenvolver NIC II ou NIC III durante seu seguimento do que mulheres com DNA/HPV negativo, elevando-se tal probabilidade, quando se trata de HPV 16 ou 18 (Wright *et al.* 2006).

Segundo Sun *et al.* (1997), os HPV 16 e 18 são os tipos de maior incidência em portadoras da infecção pelo HIV acompanhados da multiplicidade de outros tipos. Na presente casuística, o HPV 16 e o 18 corresponderam ao primeiro e terceiro tipos mais

freqüentes. Acresce que em 9 pacientes foram identificados dois tipos de HPV, sendo pelo menos um deles de alto risco, o que pode estar associado à persistência da infecção (Trotier & Franco 2006). Mota (2002) identificou elevada taxa de persistência de infecção por HPV de alto risco oncogênico (69,4%) em gestantes HIV positivas, sendo os tipos mais freqüentes os HPV 16 e 58.

Os HPV 58, 66, 31 e 70 foram outros tipos freqüentemente encontrados no presente estudo. Chan *et al.* (1999) sugerem que o HPV 58 também tem papel significativo na etiologia do carcinoma cervical. Os tipos virais 16, 31, 33, 38, 52, 58 e 67 estão todos agrupados no mesmo ramo da árvore filogenética, indicando similaridade quanto ao potencial oncogênico (IARC 2007). No presente estudo, o HPV-58 apresentou prevalência elevada (14 casos, isto é, 11,5% do total de 143 pacientes observadas), o que está de acordo com outros estudos, reveladores da importância desse tipo em algumas regiões do Brasil (Centro-Oeste, Nordeste e Norte) e no oriente (Mota 2002; Câmara *et al.* 2003; Yokoyama *et al.* 2003; Clifford *et al.* 2005; Wright *et al.* 2006; Lin *et al.* 2006; Nicol *et al.* 2005; Pereira *et al.* 2007). Os resultados aqui obtidos corroboram com a existência de variações regionais de certos tipos de HPV no Brasil e a importância de conhecer-se tal realidade (Câmara *et al.* 2003; Queiroz *et al.* 2004; Pereira *et al.* 2007). Chama-se a atenção para a alta freqüência do HPV 66 que, na nova classificação do IARC (2007), foi incluído entre os HPV de alto risco. Neste trabalho, identificou-se a sua presença em 13 casos: isolado, em 10 e, associado com outro tipo de alto risco, em 3 casos.

A concordância dos métodos moleculares utilizados no presente estudo foi significativa, conquanto fraca ($Kappa=0,119$, $p=0,031$). O método da PCR revelou-se extremamente sensível, coincidindo com os dados da literatura (Villa *et al.* 2006), enquanto a CH II apresentou sensibilidade menor, inclusive abaixo da citada pela literatura (Cope *et al.* 1997; Peyton *et al.* 1998; Dillner 2001; Castle *et al.* 2002; Koliopoulos *et al.* 2007). Em metanálise sobre testes para identificação de HPV, Arbyn *et al.* (2006) assinalam a alta sensibilidade do método da CH II, embora distingam trabalho indiano com a mesma sensibilidade identificada neste trabalho (49,2%). Alguns aspectos podem ser apontados como responsáveis pela baixa sensibilidade da CH II verificada no presente estudo: entre as 62 pacientes HPV positivas, pela PCR, 41 tinham tipos que não constam nas sondas da CH II (os tipos 24, 54, 66, 70, 71, 82, 83, 101 e 107). Para os 21 casos que foram positivos pela PCR e negativos pela CH II e cujos tipos de DNA-HPV estão contidos nas sondas A e/ou B havia número de cópias inferior ao ponto de corte sugerido pelo fabricante. Para a sonda A, a média era de 0,27 com desvio-

padrão de 0,14 (mínimo de 0,10 e máximo de 0,89), enquanto que, para a sonda B, a média dos valores era de 0,35 com desvio-padrão de 0,19 (mínimo de 0,14 e máximo de 0,96).

A PCR é a técnica mais sensível para a identificação do DNA HPV (Villa *et al.* 2006; IARC 2007): é capaz de detectar uma partícula viral em cada 1.000 células, bem como verificar infecções por múltiplos tipos e avaliar o risco oncogénico da população viral. Apesar do seu valor inquestionável e da sua alta sensibilidade, essa técnica pode ter resultados falsamente negativos. No presente estudo, a PCR não diagnosticou 5 pacientes (3,5%) que tiveram CH II positiva. Os resultados falso-negativos podem ser atribuídos a diversos fatores, como troca de amostra, uso de reagentes fora do prazo de validade, utilização de equipamentos desajustados, pipetagem incorreta e transporte ou armazenamento incorreto das amostras, aspectos que não foram percebidos (apesar da revisão de todos os passos referentes a coleta, armazenamento e identificação das referidas amostras).Entretanto, neste estudo, o percentual significativo dos processos inflamatórios, bem como os sangramentos inerentes ao período gestacional, provavelmente, contribuíram para tais resultados.

A prevalência de LIE pela citologia oncológica nos grupos HIV positivos alcançou 35,3% nas não-gestantes e 21,6% nas gestantes, com predomínio de lesões de baixo grau, à semelhança do encontrado em outros estudos (Levi *et al.* 2002; Mota 2002; Silva 2004; Silva *et al.* 2005; Parham *et al.* 2006). Parham *et al.* (2006) identificaram uma incidência de LIE em 114 casos (76%) dentre 150 examinados por citologia, em mulheres HIV positivas, sendo 49 de alto risco (32,6%), e concluíram que a presença de algum HPV de alto risco estava significativamente associada à presença de severa anormalidade citológica.

Apesar de reconhecerem que os processos inflamatórios cérvico-vaginais, frequentes em mulheres HIV positivas, dificultam a interpretação oncológica da colpocitologia, Wright *et al.* (1994) determinaram sensibilidade de 81% e especificidade de 87%. Recomenda-se, para melhorar a acurácia do exame, a associação do exame colposcópico à colpocitologia no rastreamento de LIE (Nappi *et al.* 2005). Parcela significativa das mulheres, em que a citologia se mostrou normal, foi diagnosticada, pelos testes moleculares, como positiva para DNA-HPV de alto risco. Pode-se inferir que se tratava de infecção recente e, por isso, sem tempo para o desenvolvimento de lesão citológica, ou se tratava de infecção latente, só identificada por métodos moleculares (Fernandes *et al.* 2004). Outra possível explicação seria o emprego da TARV que, nas gestantes HIV positivas, se realizava sob a forma de politerapia e, neste trabalho, se revelou estatisticamente significativa ($p \leq 0,001$). Uma carga viral baixa,

associada a uma contagem de TCD4 acima de 200 cel/mm³, aponta para uma imunidade não muito comprometida do grupo estudado.

As mulheres que fazem uso de TARV têm maior taxa de regressão que progressão das LIE (Minkoff *et al.* 2001; Ahdieh-Grant *et al.* 2004), o que parece plausível, uma vez que a TARV reverte a imunodeficiência, aumentando o número de células TCD4 (Heard *et al.* 1998) e reduzindo a carga viral (Wagner *et al.* 2001).

A vacina do HPV, embora seja hoje uma realidade, ainda está muito distante de significativa parcela da população feminina devido a seu alto custo. O conhecimento da prevalência da infecção por esse vírus, bem como a ocorrência de múltiplas infecções numa mesma região, é dado relevante. O estudo presente mostrou alta prevalência de HPV, particularmente dos tipos de alto risco. Além dos HPV 16 e 18, de maior incidência em todo o mundo, foram identificados os tipos 58 e 66, por vezes em infecções múltiplas. Esses resultados revelam que as atuais vacinas poderão não contemplar as realidades do HPV de todas as regiões, ou seja, que as variações regionais dos tipos do vírus tenham uma importância maior do que a suposta, e que a elaboração de futuros programas de imunização deverão respeitar tais características regionais.

Agradecimentos

Ao Ministério da Saúde e a Organização Panamericana de Saúde pelo apoio financeiro na realização deste trabalho.

Referências Bibliográficas

Ahdieh L, Muñoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA, Shah K 2004. Cervical Neoplasia and Repeated Positivity of Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol* 151: 1148-57.

Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, Massad LS, Strickler HD, Minkoff H; *et al* 2004. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 96: 1070-6.

Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJM, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J 2006. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 24S3: S3/78-S3/89.

Armbruster-Moraes E, Toshimoto LM, Leão E, Zugaib M 2000. Prevalence of “high human papillomavirus in the lower genital tract of Brazilian gravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 69: 223-7.

Berek JS 2003. Simplification of the New Bethesda 2001 Classification System. *Am J Obstet Gynecol* 188: 2-5.

Berrébi A, Badiou W, Duclaud A 2008. Frequency, persistence and recurrence of HPV lesions of the uterine cervix in HIV-positive women. *Gynecol Obstet Fertil* 36: 521-4.

Bollen LJM; Chuachoowong R; Kilmarx PH; Mappstats PAM; Culnane M; Skunodom N; *et al* 2006. Human papillomavirus (HPV) Detection Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Pregnant Thai Women: implication for Future HPV Immunization. *Sexually Transmitted Diseases* 33: 259-64

Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV 2002. The causal relation between human Papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 55: 244-65.

Camara GNL, Cerqueira DM, Oliveira APG, Silva EO, Carvalho LGS, Martins CRF 2003. Prevalence of human Papillomavirus types in women with pre-neoplastic and neoplastic cervical lesions in the Federal District of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98: 879-83.

Campos RR, Melo VH, Castilho DM, Nogueira CPF 2005. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *RBGO* 27: 248-56.

Castle PE, Schiffman M, Burk RD, Wacholder S, Hildesheim A, Herrero R; *et al* 2002. Restricted Cross-Reactivity of Hybrid Capture 2 with Nononcogenic Human Papillomavirus Types. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 11: 1394-9.

Castrlsague X, Muñoz N 2003. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31: 20-8.

CDC. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded S. file://C:\CD ROM\Definitions, testing and eth...\CDC 1993 HIV-AIDS Case Definition.ht 10/28/00. http://www.who.int/hiv/strategic/en/cdc_1993_hiv aids_def.pdf.

Chan PK, Li WH, Chan MYM, Ma WL, Cheung LK, Cheng AF 1999. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions. *J Med Virol* 59: 232-38

Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S *et al* 2005. 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* 366: 991-98.

Coelho RA, Figueredo MK, Nogueira AL, Sakano CRSB, Ribalta JCL, Baracat EC 2004. Relação entre diagnóstico citológico de neoplasia intra-epitelial cervical e índices de células CD4+ e de carga viral em pacientes HIV- soropositivas. *RBGO* 26: 97-102.

Cope JU, Hildesheim A, Schiffman MH, Manos MM, Lorincz AT, Burk RD *et al* 1997. Comparison of the hybrid capture tube test and PCR for detection of human papillomavirus DNA in cervical specimens. *J Clin Microbiol* 35: 2262-5.

Correia HS, Cornetta MCM, Gonçalves AKS 2006. Infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres grávidas. *Revista Brasileira de Genitoscopia* 1: 14-9.

Costa KCBC, Pereyra EAG, Zugaib M 2000. Infecção pelo HPV durante o ciclo gravídico-puerperal. *RBGO* 11: 62-4.

Denny L, Boa R, Williamson AL, Allan B, Hardie D, Stan R, Myer L, 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Disease in Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Women. *Obstet Gynecol* 111: 1380-1387.

de Sanjosé S, Palefsky J 2002. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res* 89: 201-11.

de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H 2004. Classification of papillomaviruses. *Virology* 324: 17-27.

Di Felice V, David S, Cappello F, Farina F, Zummo G 2005. Is chlamydial heat shock protein 60 a risk factor for oncogenesis? *Cell Mol Life Sci* 62:4-9.

Dillner J 2001. Primary screening for human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 15: 743-57.

Duerr A, Kieke B, Warrend, Shah K, Burk R, Peipert JF 2001. Human papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 184: 584-90.

Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K *et al* 2000. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 283: 1031-37.

Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, Hankins C 2003. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ* 169: 431-4.

Fernandes AP, Gonçalves MAG, Simões RT, Quintana SM, Duarte G, Donadi EA 2004. Influência da infecção pelo HIV-1 sobre a presença do HPV em lesões do colo uterino. *DST J Bras Doenças Sex Trans* 161:21-5

Harris TB, Kulasingam SL, Kiviat NB, KiviatNB, Mao C, Agoff SN, Feng Q *et al* 2004. Cigarette Smoking, Oncogenic Human Papillomavirus, KI-67 Antigen, and Cervical intraepithelial Neoplasia. *Am J Epidemiol* 159: 834-42.

Hawes SE, Crichtlow CW, Sow PS, Tourép N, Doye I, Diop A *et al* 2006. Incident High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Senegalese Women With and Without Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) and HIV-2. *J Natl Cancer Inst* 98: 105-9.

Heard I, Schmitz V, Costagliola D, Orth G, Kazatchkine D 1998. Early regression of lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 12: 1459-64.

Hessol NA, Seaberg EC, Preston-Martin S, Massad LS, Sacks HS, Silver S *et al* 2004. Cancer Risk Among Participants in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 36: 978-85.

Ho CM, Yang SS, Chien TS, Huang SH, Jeng CJ, Chang SF 2005. Detection and quantitation of human papillomavirus type 16, 18 and 52 DNA in the peripheral blood of cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 99: 615-21.

IARC - International Agency for Research on Cancer 2007. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans, vol. 90. Human papillomavirus. International Agency for Research on Cancer, Lyon. [Links]

Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, Klein RS, Paramsothy P, Schuman P *et al* 2002. Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol* 186: 21-7.

Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskeva E 2007. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 104: 232-246.

Levi JE, Fink MS, Canto CLM, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I *et al* 2002. Human papillomavirus prevalence, viral loads and cervical intraepithelial neoplasia in HIV- infected woman. *Braz J Infect Dis* 6: 129-35.

Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J *et al* 2004. Presence of multiple human papilloma virus type in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol* 92: 225-31.

Levine AM 2002. Evaluation and management of HIV-infected women. *Ann Intern Med* 136: 228-42.

Lillo FB, Lodini S, Ferrari D, Stayton C, Taccagni G, Galli L *et al* 2005. Determination of human papillomavirus (HPV) load and type in high-grade cervical lesions surgically resected from HIV-infected women during follow-up of HPV infection. *Clin Infect Dis* 40: 451-7.

Lin H, Ma Y, Moh J, Ou Y, Shen S, ChangChien C 2006. High prevalence of genital human papillomavirus type 52 and 58 infection in women attending gynecologic practitioners in South Taiwan. *Gynecol Oncol* 101: 40-5.

Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM, Saikku P, Leinonen M, Carter JJ *et al* 2007. Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer* 120:650-5.

Mandelblatt JS, Kanetsky P, Eggert L, Gold K 1999. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia *Cancer Epidemiol Biomarks Prev* 8:97-106.

Meisels SJ 1992. Doing harm by doing good: Iatrogenic effects of early childhood enrollment and promotion policies. *Early Child Res Q* 7: 155-75.

Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS 2005. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. Brasília (DF): Ministério da Saúde. 4ª edição.

Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, Anastos K, Watts DH, Melnick S *et al* 2001. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* 15: 2157-64.

Minkoff H, Lin SX, Watts DH, Leighty R, Hershow R, Palefsky J *et al* 2006. Relationship of Pregnancy to Human Papillomavirus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Women. *Obst Gynecol* 108: 953-60.

Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM *et al* 2002. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359: 1085-92.

Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E *et al* 2001. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 285: 2995-3002.

Mota GR 2002. Avaliação da infecção e caracterização de tipos de papilomavírus humano (HPV) em gestantes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). Tese (Doutorado em Ciências). Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 89pp.

Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV *et al* 2003. Epidemiologic classification of human papilloma virus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 345: 518-27.

Muñoz N, Castellsague X, de González AB, Grissmann L 2006. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 24 Suppl 3: S/1-S/10.

Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS *et al* 2002. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359: 1093-101.

Nappi L, Carriero C, Bettocchi S, Herrero J, Vimercati A, Pano G 2005. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence, persistence, and progression, in treated and untreated women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 121 226-232.

NCBI National Center for Biotechnology Information. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Nicol AF, Feranades ATG, Bonecini-Almeida MG 2005. Immune response in cervical dysplasia induced by human papillomavirus: the influence of human immunodeficiency virus-1 co-infection- Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100: 1-12.

ONUSIDA 2007. Situación de la epidemia de sida: informe especial sobre la prevención del VIH : Diciembre de 2007. «ONUSIDA/07.27S» JC1322S.

Palefsky J 2006. Human papillomavirus-related tumors in HIV. *Curr Opin Oncol* 18: 463-68.

Palefsky JM, Minkoff H, Kalish L, Levine A, Sacks HS, Garcia P *et al* 1999. Cervicovaginal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV)-Positive and High-Risk HIV-Negative Women. *J Natl Cancer Inst* 91: 226-36.

Parham GP, Sarasrabbudhe VV, Mwanahamuntu MH, Shepherd BE, Hicks ML, Stringer EM *et al* 2006 . Prevalence and predictors of squamous intraepithelial lesions of the cervix in HIV-infected women in Lusaka, Zambia. *Gynecol Oncol* 103: 1017-22.

Pereira CRN, Rosa MLG, Vasconcelos GALBM, Faria PCP, Cavalcanti SMB, Oliveira LHS 2007. Human papillomavirus prevalence and predictors for cervical cancer among high-risk women from Rio de Janeiro. *Int J Gynaecol Cancer* 17: 651-60.

Peyton CL, Schiffman M, Lörincz AT, Hunt WC, Mielzynska I, Bratti C *et al* 1998. Comparison of PCR- and Hybrid Capture-Based Human Papillomavirus Detection Systems Using Multiple Cervical Specimen Collection Strategies. *J Clin Microbiol* 36: 3248-3254.

Puig-Tintoré LM, Menendez AA, Bordoy XC, Bosch FX, Bladé AT, Castellsague X; *et al* 2002. La infección por Papilomavirus. Documentos de consenso. SEGO. p.56.

Queiroz C, Travassos AG, Studart E, Araújo Filho JB, Sarno CK, Pinheiro CC 2004. Prevalence of human papilloma vírus in HIV-positive and HIV-negative patients in the state of Bahia. A pilot study. *Braz J Infect Dis* 8: 356-62.

Rabelo-Santos SH, Zeferino L, Villa LL, Sobrinho JP, Amaral RG, Magalhães AV 2003. Human Papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiânia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98: 181-84.

Rando RF, Lindheim S, Hasty L, Sedlacek TV, Woodland M, Eder C 1989. Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161: 50-5.

Schneider A, Hotz M, Gissmann L 1987. Increased prevalence of human papillomavirus in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer* 40: 198-201

Silva RJ, Athayde MJPM, Pedrosa ML, Fialho SCAV, Russomano FB, Grinsztejn B *et al* 2005. Lesões intra-epiteliais vulvares em pacientes infectadas pelo HIV. *RBGO* 27: 407-14.

Silva TT 2004. Fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical em pacientes submetidas à avaliação morfológica e pesquisa de DNA/HPV. Tese (Doutorado)-Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 130pp

Sun XW, Kuhn L, Ellenbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC 1997. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 337: 1343-49.

Temmerman M, Tyndall MW, Kidula N, Claeys P, Muchiri L, Quint W 1999. Risk factors for human papillomavirus and cervical precancerous lesions, and the role of concurrent HIV-1 infection. *Int J Gynaecol Obstet* 65: 171-181.

Trotier H, Franco EL 2006. The epidemiology of genital human papillomavirus infectio. *Vaccine* 24: S1/4-S1/15.

Villa LL, Denny L 2006. Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *Int J Gynaecol Obstet* 94: S71-S80.

Wagner TM, Pezzotti P, Valdarchi C, Rezza G 2001. Different pattern of AIDS-defining diseases in persons responding to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 26: 394-5.

Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F *et al* 2003. International terminology of colposcopy: an update report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 101: 175-77.

Welkovic S 2007. Células de Langerhans em Mulheres HIV-soropositivas com Neoplasia Intraepitelial Cervical. Tese (Doutorado), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 132pp.

Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP *et al* 2006. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from 2006 workshop of international experts. *Vaccine* 24S3: S3/251-S3/261.

Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW 1994. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 84: 591-7.

Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y *et al* 2003. Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Lett* 192:171-9.

Zerbini M, Venturoli S, Cricca M, Gallinella G, De Simone P, Costa S *et al* 2001. Distribution and viral load of type specific HPVs in different cervical lesions as detected by PCR-ELISA. *J Clin Pathol* 54: 377-80.

Zimmermann JB, Melo VH, Castro PF, Alves MJM, Zimmermann SG, Del Castillo DM 2006. Associação entre a contagem de linfócitos T CD4 e a gravidade da neoplasia intraepitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em mulheres infectadas pelo HIV. *RBGO* 28: 345-51.

***Artigo IV - RASTREAMENTO DE LESÕES INTRA-EPITELIAIS
ESCAMOSAS CERVICAIS EM GESTANTES HIV POSITIVAS.***

**Screening of cervical squamous intraepithelial lesion in HIV
seropositive pregnant.**

Pré-formatado para submissão ao periódico *Epidemiologia e Serviços de Saúde*

Resumo

Para identificar a frequência da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), *Chlamydia trachomatis*, achados colposcópicos e citológicos realizou-se estudo transversal, de caráter analítico com 96 gestantes (51 HIV soropositivas, e 45 HIV soronegativas) no período de abril de 2006 a maio de 2007. Responderam a questionário padrão seguido de atendimento ginecológico com pesquisa de *C.trachomatis* (captura híbrida), citologia oncológica e colposcopia. Os dados foram armazenados e analisados no Epi-Info, versão 6.04 e SPSS versão 9.0. Identificou-se entre as gestantes HIV positivas maior frequência de Lesões Intra-epiteliais Escamosas Cervicais (LIE) (21, 6% versus 13, 3%, $p < 0,03$), HPV em 54,5% e 4 vezes mais infecções por *C. trachomatis* (9/17, 6% versus 2/4, 4% $p < 0,02$). Conclui-se que HPV e *C.trachomatis* foram mais frequentes em gestantes infectadas pelo HIV e que a prevalência de LIE e anomalias colposcópicas foram importantes enfatizando a necessidade do pré-natal durante a gravidez, particularmente entre as gestantes HIV positivas.

Palavras-chave: Papilomavírus humano. Colpocitologia. Lesões intra-epiteliais cervicais. *Chlamydia trachomatis*.

Abstract

To identify the frequency of the human papillomavirus (HPV) infection, *Chlamydia trachomatis*, a cross-sectional study of analytical character with colposcopic and cytological findings was carried out with 96 pregnant women (51 HIV positive and 45 HIV negative) from April 2006 to May 2007. A standard questionnaire was answered followed by a gynecological examination screening for *C. trachomatis* (hybrid capture), oncotic cytology and colposcopy. Data were stored and analyzed by Epi-Info, version 6.04 and SPSS version 9.0. It was identified among HIV positive pregnant women more frequent cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) (21, 6% versus 13, 3%, $p < 0,03$), HPV in 54, 5% and 4 times more infections with *C. trachomatis* (9/17, 6% versus 2/4, 4% $p < 0,02$). It was concluded that HPV and *C. trachomatis* were more frequent in women infected with HIV and that the prevalence of SIL and colposcopic abnormalities were important stressing the necessity of prenatal care during pregnancy, particularly among HIV positive pregnant women.

Key words: Human papillomavirus. Cytology. Cervical Squamous intraepithelial lesion. *Chlamydial* infection

A neoplasia do colo uterino representa a segunda causa de morte de mulheres por câncer no Brasil, superado apenas pela neoplasia da mama. Constitui um problema de saúde pública e é doença passível de ser prevenida, estando diretamente vinculada ao grau de desenvolvimento do país¹. Cerca de 3% das neoplasias do colo uterino são diagnosticadas durante o ciclo gravídico-puerperal².

O carcinoma cervical desenvolve-se a partir de lesões precursoras, as quais têm potencialidade para progressão se não são detectadas e tratadas precocemente. Evidências epidemiológicas e moleculares apontam que a infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) desempenha importante papel no surgimento da neoplasia³. Embora necessária, a infecção pelo HPV não é suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical⁴, sendo preciso a coexistência de outros fatores que possibilitem a transição da infecção cervical ao câncer. Alguns fatores são inerentes ao HPV (genótipo, carga viral, persistência e integração ao DNA do hospedeiro³; outros estão relacionados ao hospedeiro como sejam: multiparidade⁵, uso de contraceptivos orais⁶, antecedentes de múltiplos parceiros sexuais⁷, tabagismo⁸, antecedentes de doenças sexualmente transmissíveis, tais quais o herpes simplex, *Chlamydia trachomatis*⁹ e, particularmente, a síndrome da imunodeficiência humana (AIDS)¹⁰.

A epidemia causada pelo HIV continua crescendo. A forma sexual de transmissão é hoje responsável pela multiplicidade dos novos casos da doença, respondendo a via de transmissão heterossexual pelo número cada vez maior de mulheres diagnosticadas com HIV/AIDS¹¹. Dentre as pessoas atualmente infectadas, 85% estão em idade reprodutiva. É a gestação uma etapa peculiar na vida da mulher na qual ocorrem importantes modificações no sistema imunológico o que favorece o desenvolvimento de agentes infecciosos, entre eles o HPV e conseqüente aumento no risco de adquirir uma DST^{2,12}.

A infecção pelo HPV na gestação tem sido estudada e apresenta resultados discordantes. Poucos trabalhos têm se referido a achados citológicos/colposcópicos e a presença da infecção pelo HPV em grávidas HIV positivas. Portanto, o objetivo deste trabalho é avaliar, em um grupo de gestantes HIV positivas acompanhado em maternidade de referência para atendimento de doenças infecciosas, os achados citológicos e colposcópicos bem como a frequência da infecção pelo HPV e *Chlamydia trachomatis*.

Metodologia

Trata-se de estudo transversal de caráter analítico de 96 gestantes (51 gestantes HIV positivas e 45 gestantes HIV negativas) atendidas no Centro de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM), maternidade pública referência em atendimento de gestantes de risco, no período de abril de 2006 a maio de 2007. Como critérios de inclusão, foram admitidas gestantes em qualquer período gestacional que possuíam um β -HCG positivo ou um ultra-som confirmatório da gestação.

A gestante HIV positiva teve dois testes positivos pelo método ELISA (ensaio imunoenzimático) e um teste sorológico confirmatório (imunofluorescência indireta), conforme normas estabelecidas pelo programa de AIDS do Ministério da Saúde do Brasil. No grupo HIV positivo as mulheres tiveram registrada a última quantificação da carga viral do HIV e a última contagem de linfócitos TCD4, desde que realizados até seis meses antes da entrevista/exame.

A gestante HIV negativa tinha a sorologia para o HIV negativa pelos mesmos testes porém, a gestação confirmada ou pelo β -HCG positivo ou pelo ultra-som.

Foi excluída da pesquisa paciente que apresentava sangramento genital, vulvovaginite que impossibilitasse a colposcopia e a colpocitologia por ocasião do exame ou era portadora de déficit mental que prejudicasse o entendimento e as respostas para o preenchimento do formulário específico.

As gestantes que aceitaram participar do estudo responderam a questionário e foram submetidas a exame ginecológico que obedecia à sequência: inspeção, introdução de espéculo vaginal, coleta de material para captura híbrida e colpocitologia oncótica tendo-se em seguida realizada a colposcopia. O diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* foi realizado por captura híbrida (Digene do Brasil Ltda). Procedeu-se conforme protocolos técnicos sugeridos pelo fabricante: com o colo uterino exposto, a coleta foi realizada com swab estéril de uso único no início da endocérvice. O espécime biológico foi acondicionado em tubo contendo tampão de transporte (Specimen Transport Medium - STM) e enviado com intervalo máximo de 12 dias para Digene do Brasil, São Paulo, Brasil, para sua interpretação.

A Captura Híbrida II® é um exame processado pela técnica de hibridização molecular, que usa sondas não radioativas com amplificação da detecção dos híbridos por quimioluminescência. Os resultados foram apresentados como taxas relativas de unidades de luz (RLU) de amostra/calibrador onde RLU correspondeu a 1 pg/mL de bactéria por célula. O passo seguinte era a coleta de material para citologia oncológica, utilizando-se a espátula de Ayre para o raspado da ectocérvice (junção escamo-colunar) e escova (*cytobrush*®) para coleta da amostra endocervical. O material foi estendido em lâminas de vidro, previamente identificadas, e fixado com álcool a 95%. A coloração foi realizada pelo método de Papanicolaou e as lâminas avaliadas no Laboratório de Citopatologia do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM). Os laudos foram emitidos com base no Sistema Bethesda¹³.

A colposcopia encerrava o exame. Inicialmente era colocada solução fisiológica a 0,9% para inspeção cervical. Seguiu-se a aplicação, no colo uterino, de ácido acético a 3% com objetivo de pesquisar áreas acetorreagentes. Por fim, com a utilização do lugol, era realizado o teste de Schiller. As descrições das imagens colposcópicas obedeceram à classificação da nomenclatura internacional dos aspectos colposcópicos de Roma e referendada pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia¹⁴.

Os dados foram armazenados e analisados no software Epi-Info, versão 6.04 e SPSS versão 9.0. Para comparação de frequências utilizou-se o teste do Qui-quadrado. Foi considerado o valor de 5% ($p < 0,05$) como limiar de significância estatística.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco sob o número CISAM/009/05, quando foi iniciado. Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

A faixa etária das mulheres desta pesquisa foi de 14 a 41 anos, com média igual a 26,1 $\pm$ 6,5 anos. As gestantes HIV positivas eram mais jovens, sendo 10 (20,8%) representadas por adolescentes. Houve predomínio de mulheres casadas/com companheiro e o grau de instrução das gestantes HIV positivas era menor (Tabela 1).

Tabela 1. Características biossociais das 96 gestantes examinadas no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros em Recife, PE. Brasil, Abril 2006 a Maio 2007.

Características	Gestante HIV (+)		Gestante HIV (-)		p-valor
	n=51		n=45		
	n	%	n	%	
Grupo etário					
≤ 19	10	19,6	4	8,9	0,0010
20 a 29	33	64,7	23	51,1	
≥ 30	8	15,7	18	40,0	
Grau de instrução					
Nenhum curso	21	41,2	12	26,7	0,0510
Primeiro grau	16	31,4	11	24,4	
Segundo grau	14	27,5	22	48,9	
Rendimento familiar (salário mínimo)*					
< 1	15	30,6	15	34,9	0,8240
1-3	34	69,4	28	65,1	

* Não sabiam informar (2 gestantes HIV +; 2 gestantes HIV -)

Dentre as variáveis com diferença significativa entre os grupos, destacaram-se o início de atividade sexual, a multiplicidade de parceiros sexuais, a multiparidade, a ocorrência de DST prévia, bem como presença de *Chlamydia trachomatis* entre as gestantes HIV positivas (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das variáveis relacionadas à atividade sexual, doenças sexualmente transmissíveis e história reprodutiva de 96 gestantes estudadas no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros em Recife, PE. Brasil, Abril 2006 a Maio 2007.

Variáveis relacionadas à atividade sexual	Gestante HIV (+)		Gestante HIV (-)		p-valor
	n=51		n=45		
	n	%	n	%	
Coitarca					
12 – 14	20	39,2	5	11,1	0,0190
15 – 19	27	52,9	31	68,9	
≥ 20	4	7,8	9	20,0	
Multiplicidade parceiros sexuais	50	98,0	32	71,1	0,0000
Número de parceiros sexuais					
1 – 2	14	27,5	24	53,3	0,0009
3 – 4	17	33,3	16	35,6	
≥ 5	20	39,2	5	11,1	
Gestação prévia	32	62,7	27	60,0	0,0000
Número de filhos					
1	14	41,4	15	55,6	0,6350
2	10	34,5	8	29,6	
≥ 3	8	24,1	4	14,8	
Tempo de gestação					
1º trimestre	12	23,5	10	22,2	0,0876
2º trimestre	18	35,3	25	55,6	
3º trimestre	21	41,2	10	22,2	
DST *	27	62,7	11	24,4	0,0003
<i>Chlamydia trachomatis</i>	9	17,6	2	4,4	0,0230

* 8 gestantes HIV + não sabiam informar.

Alterações colposcópicas foram encontradas em ambos os grupos estudados tendo algumas pacientes mais de uma alteração. A citologia oncótica identificou anomalias em células epiteliais escamosas com maior frequência entre gestantes HIV positivas (21,6%, $p <$

0,03), havendo o predomínio de lesão de baixo grau. Entre as gestantes HIV positivas 4/11 (36,3%) apresentavam alterações citomorfológicas compatíveis com infecção pelo HPV, 2/11 (18,2%) Neoplasia Intra-epitelial Cervical I (NIC I) associada à infecção pelo HPV e 3/11 (27,3%) NIC I. As 4 gestantes HIV negativas com lesão de baixo grau 1/6 (16,7%) era HPV e 3/6 (50%) NIC I (Tabela 3). Não houve necessidade de biópsia em nenhuma das gestantes HIV positivas.

No grupo das gestantes HIV negativas, a citologia diagnosticou um caso de lesão intraepitelial de alto grau (NIC III - carcinoma *in situ*), cuja colposcopia apresentava epitélio acetobranco denso e vasos atípicos. A histologia confirmando o diagnóstico não pode afastar possibilidade de invasão. Submetida a cirurgia de alta frequência, sendo o resultado carcinoma epidermóide invasor, grau II, com múltiplos focos de invasão vascular.

Tabela 3. Distribuição dos achados colposcópicos e citológicos das 96 gestantes estudadas no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros em Recife, PE. Brasil, Abril 2006 a Maio 2007.

	Gestante HIV (+)		Gestante HIV (-)		
Colposcopia e citologia	n=51		n=45		
	n	%	n	%	p-valor
Colposcopia Alterada	25	49,0	17	37,8	0,4680
Alterações colposcópicas					
Epitélio acetobranco	22	43,1	14	31,1	
Pontilhado	-	-	2	4,4	
Mosaico	3	5,9	-	-	
Vaso atípico	-	-	2	4,4	
Alterações Colpocitológicas	11	21,6	6	13,3	0,0370
Citologia					
Normal	8	15,7	10	22,2	0,0997
Processo Inflamatório	32	62,7	29	64,4	
ASCUS	2	3,9	1	2,2	
LIE - baixo grau	9	17,6	4	8,8	
LIE - alto grau	-	-	1	2,2	
Microbiologia vaginal					
Lactobacillus	8	15,7	9	18,8	
Flora mista	22	43,1	24	50,0	
Bactéria cocóide	13	25,5	7	14,6	
Gardnerella	7	13,7	5	10,4	
Tricomonas	3	5,9	-	-	
Fungos	19	37,2	12	25,0	

LIE – Lesão Intraepitelial Escamosa

Discussão

Estima-se que a prevalência da infecção pelo HPV na gravidez varie entre 5,4 e 68,8% estando as mulheres jovens sob risco mais elevado provavelmente devido ao alto nível de atividade biológica cervical, aos níveis crescentes de estrogênios e a imaturidade cervical².

Neste estudo, os achados citomorfológicos compatíveis com infecção pelo HPV foram identificados em 54,5% das gestantes HIV positivas. Início precoce de atividade sexual, multiplicidade de parceiros, multiparidade, dispensa de métodos anticoncepcionais de barreira, baixa escolaridade e baixa renda são frequentemente associados às mulheres HIV positivas com infecção pelo HPV¹⁵. Segundo Simon *et al.*¹¹, em 2006, um quarto de novos casos da infecção pelo HIV no mundo, ocorre em mulheres com idade inferior a 25 anos. A frequência de infecção por HPV é maior nas pacientes jovens em relação às mulheres mais velhas, independente da presença ou não de gravidez¹⁶. A explicação para a maior incidência nas mulheres jovens pode ser pela maior exposição do epitélio colunar da endocérvice, que teria mais suscetibilidade a agentes físico-químicos e biológicos¹⁷.

Os processos inflamatórios fizeram-se presentes em 60% das gestantes. As alterações inflamatórias mais comuns foram decorrentes de infecções por *Cândida* semelhante a outros estudos com o mesmo grupo populacional¹⁸.

As alterações colposcópicas foram mais frequentes entre as gestantes HIV positivas, sendo o Epitélio Acetobranco (EAB) o achado colposcópico mais diagnosticado. As alterações leucoacéticas são destacadas como as mais importantes de todas as características colposcópicas, pois estão associadas com todos os graus de neoplasias intra-epiteliais cervicais¹⁹. Entretanto, a ação gravídica de interferência sobre as imagens colposcópicas leva a algumas manifestações, as mais significativas no âmbito da transformação anormal. O epitélio acetobranco gravídico aparece como uma área com superfície irregular, elevada e falsamente espessada²⁰.

A citologia e a colposcopia são os métodos diagnósticos utilizados para a detecção das alterações morfológicas do epitélio cérvico-uterino. A colpocitologia oncótica é o método consagrado de rastreamento das lesões, tendo a capacidade de detectá-las precocemente.

Salienta-se que o exame colpocitológico, como qualquer método de rastreamento, é passível de interpretações falso-positivas e falso-negativas. Geralmente, a gravidez não

modifica de maneira significativa os índices de resultados falso-negativos, porém várias mudanças fisiológicas comuns à gestação podem causar dificuldades na interpretação do esfregaço cervical: hipertrofia da cérvix e ectopia levando a sangramentos, muco cervical mais espesso dificultando a descamação celular, presença de células trofoblásticas que podem ser confundidas com *herpes simplex vírus* ou lesão intra-epitelial (SIL) de baixo grau, metaplasia e os processos inflamatórios que podem levar ao diagnóstico de inadequado pelo purulento ou mascarar quadro de atipias²¹.

Robinson *et al.*²², em 1997, estudando gestantes soropositivas, observaram baixa sensibilidade da colpocitologia e recomendaram maior vigilância dessas pacientes. A alta frequência de intensos processos inflamatórios justificaria a dificuldade diagnóstica da citologia.

A gestação, através dos altos níveis de progesterona, imunossupressor biológico⁶, pode acelerar e intensificar a infecção pelo HPV de alto risco oncogênico, particularmente o tipo 16, demonstrando a alta sensibilidade para ativação, persistência e transformação deste vírus durante este período. O HPV-16 é o tipo prevalente em lesões neoplásicas cervicais em todo o mundo sendo apontado no Brasil como predominante em diversas regiões do país^{12, 23}.

A associação entre o HPV e mulheres infectadas pelo HIV está bem documentada pela literatura^{10, 15, 24, 25, 26}. Estas têm maior prevalência de HPV de alto risco, persistência e recorrência quando comparadas com mulheres negativas para o HIV.

Em revisão realizada por autores canadenses, verificou-se que as portadoras do HIV, comparadas com as soronegativas, estavam, com maior frequência, infectadas pelo HPV de alto risco oncogênico, incluindo os tipos 16 e 18, além de as infecções se apresentarem com múltiplos tipos de HPV²⁵.

Mulheres soropositivas para o HIV apresentam maior prevalência de DNA-HPV na cérvix uterina com tendência à infecção por múltiplos tipos específicos de HPV quando comparadas a mulheres HIV negativas, concluiu Campos *et al.*²⁷, em 2005, utilizando a reação de cadeia de polimerase.

A infecção por *Chlamydia trachomatis* foi 4 vezes mais frequente entre as gestantes HIV positivas. Sua presença, que no ciclo gravídico-puerperal pode repercutir sobre o conceito causando infecções pulmonares e oftálmicas, poderá desencadear trabalho de parto prematuro, amniorrexe prematura, baixo peso ao nascer e óbito fetal. Estudos

epidemiológicos sugerem que a infecção pela *Chlamydia trachomatis* aumente o risco de carcinoma escamoso cervical^{9, 28}.

Madeleine *et al.*²⁹, em 2007, verificaram que o risco de carcinoma escamoso cervical associado com anticorpos para a *Chlamydia trachomatis* é aumentado (OR 1.6 IC95% 1.1-2.2) sendo esta associação independente do tipo de HPV identificado no tecido tumoral. Encontraram associação entre sorotipos específicos de *C. trachomatis* e carcinoma escamoso em 6 de 10 sorotipos (B, D, E, G, I e J).

Em conclusão, o pré-natal pode oferecer excelente oportunidade para implementação de programas de rastreamento uma vez que muitas mulheres só procuram atendimento médico durante a gravidez. Cronjé *et al.*²¹, em 2000, salientaram que o período gestacional é uma oportunidade única para o screening de câncer cervical em algumas populações.

Na gestante, as manifestações clínicas e subclínicas da infecção pelo HPV devem ser pesquisadas durante a avaliação pré-natal rotineira através de exame ginecológico e perianal cuidadoso seguido de coleta para a colpocitologia oncótica e, na mulher imunodeprimida, à complementação diagnóstica com colposcopia. Para a mulher HIV positiva que apresente contagem de células CD4 inferiores a 200 células/mm³ propõem-se exame citológico trimestral e colposcopia semestral.

Agradecimentos

Ao Ministério da Saúde e à Organização Panamericana de Saúde pelo apoio financeiro na realização deste trabalho.

Referências bibliográficas.

1. Elfgrén K, Rylander E, Radberg T, Strander B, Strand A, Pääjärvi K, *et al.* Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 7:37-45.
2. Correia HS, Cornetta MCM, Gonçalves AKS. Infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres grávidas. *Revista Brasileira de Genitoscopia* 2006; 1:14-9.

3. Ho GYF, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Prabhudas P. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Nat Cancer Inst* 1995; 87:1365-71.
4. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, *et al.* Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *JID* 2005; 191:1796-807.
5. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, *et al.* Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1093-101.
6. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, *et al.* Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-92.
7. Temmerman M, Tyndall MW, Kidula N, Claeys P, Muchiri L, Quint W. Risk factors for human papillomavirus and cervical precancerous lesions, and the role of concurrent HIV-1 infection. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65:171-181.
8. Beutner KR, Tying S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997;102:9-15.
9. Koskela P, Anttila T, Bjørge T, Brunsvig A, Dillner J, Hakama M, *et al.* Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2000; 85:35-39.
10. Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J, *et al.* Presence of multiple human papillomavirus type in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol* 2004; 92:225-31.
11. Simon V, Ho DD, Abdool KQ. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet* 2006; 368:489-504.
12. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leão E, Zugaib M. Prevalence of “high risk” human papillomavirus in the lower genital tract of Brazilian gravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69:223-27.
13. Berek JS. Simplification of the New Bethesda 2001 Classification System. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188 Suppl 3:2-5.
14. Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, *et al.* International terminology of colposcopy: an update report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003;101:175-77.
15. Coelho RA, Facundo MKF, Nogueira AL, Sakano CRSB, Ribalta JCL, Baracat EC. Relação entre diagnóstico citológico de neoplasia intra-epitelial cervical e índices de células CD4+ e de carga viral em pacientes HIV- soropositivas. *RBGO* 2004;26:97-102.

16. Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, Blettner M, Wahrendorf J, Turek L. Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factors on detection of HPV. *Gynecol Oncol* 1996; 60:355-62.
17. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988; 10:122-63.
18. Mota GR. Avaliação da infecção e caracterização de tipos de papilomavírus humano (HPV) em gestantes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) [Tese Doutorado]. São Paulo (SP): Escola Paulista de Medicina; 2002.
19. Singer A, Monaghan MJ, editores. Colposcopia, Patologia & tratamento do Trato Genital Inferior. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.
20. Gilardi EM, Remotti G. Fisiologia do colo uterino na gravidez e colposcopia. In: De Palo, editor. Colposcopia e patologia do trato genital inferior. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1996. p. 212-22.
21. Cronjé HS, van Rensburg E, Niemand I, Cooreman BF, Beyer E, Divall P. Screening for cervical neoplasia during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68:19-23.
22. Robinson WR, Barnes SE, Adams S, Perrin MS. Histology/cytology discrepancies in HIV-infected obstetric patients with normal pap smears. *Gynecol Oncol* 1997; 65:430-3.
23. Camara GNL, Cerqueira DM, Oliveira APG, Silva EO, Carvalho LGS, Martins CRF. Prevalence of human Papillomavirus types in women with pre-neoplastic and neoplastic cervical lesions in the Federal District of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98:879-83.
24. Klatt EC. Genitourinary pathology in aids. In: _ Pathology of AIDS, Florida state University 2005.173-174.
25. Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ* 2003; 169:431-34.
26. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, *et al.* Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283:1031-37.
27. Campos RR, Melo VH, Del Castilho DM, Nogueira CPF. Prevalência do papilomavírus humanos e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *RBGO* 2005; 27:248-56.
28. Smith JS, Bosetti C, Munoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, *et al.* Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004; 111:431-9.

29. Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM, Saikku P, Leinonen M, Carter JJ, *et al.* Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer* 2007; 120:650-5.

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, podemos concluir que:

- Os achados do presente trabalho identificaram como possíveis fatores de risco para LIE entre as mulheres HIV positivas o tabagismo, drogas fumadas e níveis de CD4 $\leq$ 200 cel/mm³, enquanto que para o grupo das gestantes o tabagismo, outras drogas fumadas, baixa renda familiar e número de parceiros sexuais.
- A frequência de infecção pelo HPV foi de 85,3% com o predomínio de tipos de alto risco oncogênico.
- Entre as gestantes HIV positivas, a prevalência de HPV foi de 96,0% estando 60,4% (29/48) infectadas por tipos de alto risco.
- Foram encontrados 26 tipos distintos de HPV entre as mulheres estudadas (11, 16, 18, 24, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 52, 53, 54, 56, 58, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 81, 82, 83, 101 e 107). No grupo das gestantes HIV positivas, 17 tipos diferentes de HPV (16, 18, 31, 33, 34, 35, 52, 53, 54, 56, 58, 61, 66, 68, 70, 71, 81) foram identificados sendo o HPV 16 e 18 os mais freqüentes.
- Os HPV 16, 58, 18, 66 e 31 foram os mais freqüentes.
- A concordância entre os métodos da PCR e CH II na detecção de DNA-HPV foi fraca (Kappa=0,119 p=0,031).
- A identificação de lesões intra-epiteliais escamosas cervicais foi 35,3% para as mulheres HIV positivas e de 21,6% para as gestantes HIV positivas com o predomínio de lesões de baixo grau.
- A frequência de infecção pela *Chlamydia trachomatis* foi 4 vezes maior entre as gestantes HIV positivas.

RECOMENDAÇÕES E PERSPECTIVAS

Os resultados do presente estudo reforçam as seguintes recomendações:

A gestante HIV deverá realizar exames ginecológicos periódicos no pré-natal com utilização de métodos sensíveis, visando o diagnóstico precoce da infecção pelo HPV.

Face à realidade sócioeconômica das pacientes, ressalta-se a importância da prevenção das lesões precursoras do câncer cervical. Toda a gestante HIV positiva deverá ser estimulada a rotina dos testes preventivos e submeter-se à colpocitologia oncótica como rastreio, associada sempre à colposcopia e à histopatologia, quando necessária.

PERSPECTIVAS

A vacina do HPV, embora hoje já uma realidade, ainda é inacessível à grande parte de seu público alvo, devido ao seu alto custo. O impacto benéfico de sua utilização ainda levará muitos anos para fazer se sentir.

Entretanto, é possível que o surgimento de novas técnicas em biologia molecular ou o aprimoramento das atuais, favoreça sua utilização em larga escala com redução dos custos possibilitando sua incorporação em auxílio aos testes de triagem.

Por conseguinte, face aos estudos atuais e à realidade sócioeconômica das pacientes, o diagnóstico das lesões intra-epiteliais cervicais ainda permanecerá embasada na colpocitologia oncótica como rastreio, associada à colposcopia e à histologia em todas as mulheres.

APÊNDICE

CEP/CISAM - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TÍTULO DO PROJETO

Prevalência do Papiloma Vírus Humano e lesões intra-epiteliais escamosas em gestantes HIV positivas.

PESQUISADOR PRINCIPAL

Virginia da Conceição R.A. Bouda

PARECER DO RELATOR

Distribuído em 1

I. ANÁLISE

É um trabalho observacional analítico seguindo a fundamentação básica dos estudos epidemiológicos - tipo caso-controle tendo como objetivo geral avaliar a prevalência de infecção pelo papiloma vírus humano e das lesões intra-epiteliais escamosas durante o período gestacional em pacientes HIV positivas. A metodologia é adequada, o projeto vem acompanhado do "consentimento livre e esclarecido" e os aspectos éticos são rigorosamente observados. O estudo será realizado no pré-natal do CISAM.

2. VOTO DO RELATOR:

Aprovado

Assinatura do Relator:

Carcerotiana de Almeida Costa 11/20/05

Data

PARECER FINAL DO CEP/CISAM:

De acordo com o relator

Recife,

11 / 05

/ 05

(Membro do Comitê)

(Membro

CISAM/UPPE

Dr. Claudio Nelson V. da Silva
Gerente de Saúde Odontologia
CRO 53391 Mat. 08260

(Membro do Comitê)

CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE AMAURY DE MEDEIROS
Rua Visconde de Mamanguape, s/n - Encruzilhada/Recife-PE
CEP 52030-010 - Fones: 427-3700 / 427-3911 / Fax (081) 427-3639
CGC nº 11.022.597/0012-44

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Virgínia Amorim, sou médica deste hospital.

Estou realizando um estudo para determinar o risco de infecção por um vírus chamado HPV. Os procedimentos para este trabalho serão uma entrevista, preenchimento de um questionário sobre questões relativas as práticas sexuais, uso de drogas não prescritas por médicos e outros fatores de risco associados a transmissão sexual e o seu preventivo (coleta do material cérvico-vaginal).

A coleta do material será feita pelo médico deste ambulatório, durante o exame ginecológico em sua primeira consulta de rotina. A coleta de biópsia para análise anatomicopatológica somente será feita quando clinicamente indicada.

Não haverá nenhum risco para você nem para seu feto. Poderá apenas haver um certo desconforto pelo exame ginecológico com introdução do espécúlo, escova vaginal e/ou swab.

Em caso de exame positivo para infecção por HPV, você receberá tratamento e acompanhamento médico.

O seu benefício será a prevenção do câncer ginecológico.

Com os resultados adquiridos poderemos elaborar a implementação da prevenção para a gestante portadora do HPV visando o controle da propagação d infecção pelo HPV.

Você irá receber o resultado dos testes laboratoriais, resposta a qualquer pergunta, esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. Terá a liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do seu acompanhamento na Instituição.

Em nenhum momento haverá identificação de seu nome e tudo o que for falado será sigiloso.

Se necessário entrar em contato, use o telefone: 34273911 ramal 255.

Declaro que, após ter sido convenientemente esclarecida pela pesquisadora, consinto em participar do estudo na qualidade de paciente.

Recife,___ de _____ de 20__.

(assinatura ou impressão dactiloscópica)

FATORES DE RISCO PARA LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICIAIS EM GESTANTES HIV POSITIVAS
QUESTIONÁRIO

Seção 1.Dados Gerais	
1.1 – Serviço de Saúde 1. Cisam ☐ 2. Correia Picanço 3. Outros	1.2 – Número do Prontuário
Seção 2.Dados do indivíduo	
2.1 - Data da Entrevista __/__/__	2.3 - Qual a sua idade?
2.2 - Nome:	2.5 - Quem é o chefe da sua família? 1. O parceiro 2. O pai 3. A mãe 4. A entrevistada 8. Não Sabe Informar 9. Inaplicável
2.4 Atualmente você é: 1. Solteira 2. Casada 3. Vive junto 4. Separada / divorciada 5. Viúva 8. Não Sabe Informar 9. Inaplicável	2.7 - Sabe ler e escrever? 1.Sim 2.Não 8.Não Informou 9.Inaplicável
2.6 - Em que cidade mora? 01. Recife, 02. Olinda, 03. Paulista, 04. Igarassu, 05. Itapissuma, 06. Itamaracá, 07. Cabo, 08. Jaboatão dos guararapes, 09. Ipojuca, 10. Abreu e lima, 11. Moreno, 12. Camaragibe, 13. São Lourenço, 14. Interior 15. Outras Cidade	2.8 - Frequenta escola? 1. Sim 2. Não (passe p/ 2.10) 8. Não Sabe Informar 9. Inaplicável
2.9 – Em que curso você está ? 1.Ensino Fundamental ou primeiro grau 2.Ensino Médio ou Segundo Grau 3.Pré Vestibular 4.Superior – Graduação 5.Mestrado ou Doutorado 6. Não Concluiu Nenhum Curso 8.Não Sabe Informar	2.10 - Frequentou escola? 1. Sim 2. Não (passe p/2.12) 8.Não Sabe Informar 9.Inaplicável
2.11 - Qual o curso que completou? 1.Ensino Fundamental ou primeiro grau 2.Ensino Médio ou Segundo Grau 3.Pré Vestibular 4.Superior – Graduação 5.Mestrado ou Doutorado 6.Não Concluiu Nenhum Curso 8 Não Sabe Informar	

2.12 - Você trabalhou em alguma atividade remunerada na semana passada? 1. Sim 2. Não (siga para a questão 2.14)	2.13 - Qual foi essa atividade? (especificar)
2.14 - Você trabalhou em alguma atividade remunerada nos últimos 6 meses? 1. Sim 2. Não (siga para a questão 2.16)	2.15 - Qual era essa atividade?
2.16 - Você já trabalhou em alguma atividade remunerada? 1. Sim 2. Não (siga para a questão 2.18)	2.17 - Qual foi essa atividade?
2.18 - Qual seu rendimento no mês passado? R\$ 0. Não teve 8. Não informou	. ,
2.19 - Qual foi o rendimento do chefe da sua família no mês passado? o. Não teve 8. Não informou	
Seção 3 – História de contato.	
3.1 - Você já fez o teste para HIV? 1. Sim 2. Não	3.2 - Qual foi o resultado do teste? 1. Positivo 2. Negativo 8. Não informou 9. Inaplicável
3.3 - Fez tratamento dentário no último ano? 1. Sim 2. Não 8. Não informou	3.4 - Fez tratamento dentário nos últimos 5 anos? 1. Sim 2. Não 8. Não informou
3.5 - Fez transfusão de sangue no último ano? 1. Sim 2. Não 8. Não informou	3.6 - Fez transfusão de sangue nos últimos 5 anos? 1. Sim 2. Não 8. Não informou
3.7 - Tem ou teve tatuagem? 1. Sim 2. Não 8. Não informou	3.8 - Tem ou teve piercing? 1. Sim 2. Não 8. Não informou
3.9 - Divide objetos cortantes como tesoura, lâmina de barbear, navalha, alicate com outras pessoas em casa ou em salões de beleza (manicure, pedicure, etc.)? 1. Sim 2. Não 3. Às vezes	3.10 - Há quanto tempo você sabe que é HIV positiva ? 1. Meses 2. Anos

3.11 – Como você acha que contraiu o HIV? 1. Transfusão sanguínea 2. Objetos cortantes 3. Relações sexuais 8. Não informou 9. Inaplicável		3.12 – Você possui ou usou alguma prática sexual de risco de HIV? 1. Sim 2. Não 3. Às vezes
3.12 – Faz uso de terapia anti-retroviral? 1. Sim 2. Não (siga para a seção 4)	3.13 Se sim é? 1. Monoterapia..... 2. Politerapia.....	
Seção 4 – Atividade sexual, história reprodutiva e métodos anticoncepcionais.		
4.1 - Você já iniciou sua vida sexual? 1. Sim 2. Não (siga para a seção 5) 8. Não informou	4.2 - Quantos anos você tinha quando teve a primeira relação sexual? 99 = ignorado	
4.3 - Você tem algum parceiro sexual? 1. Sim 2. Não (siga para a questão 4.5) 8. Não informou	4.4 – Você já teve outro parceiro sexual além do atual? 1. Sim 2. Não 8. Não informou Nº.....	
4.5 – Quantos parceiros sexuais você teve nos últimos 12 meses?	4.6 - Você já teve relações sexuais com parceiro(s) que você sabia que era(m) HIV-positivo(s)? 1. Sim 2. Não 8. Não informou	
4.7 - Você já manteve relações sexuais com parceiro que faz sexo com pessoa do mesmo sexo? 1. Sim 2. Não 8. Não informou	4.8 - Você tem ou teve alguma doença que se pega através do sexo? 1. Sim 2. Não 8. Não informou	
4.9 – Qual foi essa doença? _____	4.10 - Você costuma ou costumava praticar sexo oral? 1. Sim 2. Não 3. Às vezes 8. Não informou	

4.11 - Você costuma ou costumava praticar sexo anal? 1.Sim ☐ 2.Não ☐ 3.Às vezes ☐ 8.Não informou ☐	4.12 - Você costuma ou costumava praticar sexo com mais de uma pessoa ao mesmo tempo? 1.Sim ☐ 2.Não ☐ 3.Às vezes ☐ 8.Não Informou ☐
- Você costuma ou costumava praticar sexo com pessoa do mesmo sexo? 1.Sim ☐ 2.Não ☐ 3.Às vezes ☐ 4.Não Informou ☐	4.14 - Você tem filhos? 1.Sim ☐ 2.Não (siga para a questão 4.16) ☐
4.15 – Quantos(filhos)? 	4.16 - Você já teve algum aborto? 1. Sim ☐ 2. Não (siga para questão 4.18) ☐ 8. Não informou ☐
4.17 –Quantos (abortos)? 	4.18 – Você está grávida? 1.Sim(siga para questão 4.31) ☐ 2.Não ☐ 8.Não informou ☐
4.19 – Você tem trompas ligadas? 1.Sim ☐ 2.Não ☐ 8.Não informou ☐	4.20 - Você está evitando engravidar no momento? 1.Sim ☐ 2.Não ☐ 8.Não informou ☐
4.21 – Você toma pílula anticoncepcional? 1. Sim ☐ 2. Não (siga para questão 4.23) ☐	4.22 – Há quanto tempo toma pílula? 1. Meses 2. Anos
4.23 – Você já tomou pílula anticoncepcional antes? 1. Sim ☐ 2. Não (siga para questão 4.26) ☐	4.24 – Há quanto tempo parou de tomar ? 1. Meses 2. Anos
4.25 – Tomou pílula por quanto tempo? 1. Meses 2. Anos	4.26 – Você toma injeção para evitar gravidez? 1. Sim ☐ 2. Não (siga para questão 4.28) ☐
4.27 – Há quanto tempo você toma injeção para evitar gravidez? 1. Meses 2. Anos	4.28 - Você já tomou injeção para evitar gravidez antes? 1. Sim ☐ 2.Não(siga para questão 4.31) ☐
4.29 – Há quanto tempo parou de tomar essa injeção? 1. Meses 2. Anos	4.30 – Tomou essa injeção por quanto tempo? 1. Meses 2. Anos

4.31 – Você já ouviu falar em camisinha masculina ? 1. Sim 2. Não (siga para a questão 4.34) ☐	4.32 – Quando você transa o seu parceiro tem o hábito de usar camisinha? 1. Sim 2. Não 3. Às vezes 8. Não informou 9. Inaplicável ☐
4.33 – Antes de saber que era portadora do vírus da AIDS, quando você transava seu parceiro usava camisinha? 1. Sim 2. Não 3. Às vezes 8. Não informou 9. Inaplicável ☐	4.34 – Você já ouviu falar em camisinha feminina? 1. Sim 2. Não Não (siga para a Seção 5) ☐
4.35 – Quando você transa tem o hábito de usar camisinha feminina? 1. Sim 2. Não 3. Às vezes 8. Não informou 9. Inaplicável ☐	4.36 – Antes de saber que era portadora do vírus da AIDS, quando você transava tinha o hábito de usar camisinha? 1. Sim 2. Não 3. Às vezes 8. Não informou 9. Inaplicável ☐
4.37- Antes de engravidar a senhora usava algum método para evitar filhos? 1. Sim 2. Não 3. Às vezes 8. Não informou ☐	4.38- Se sim, qual? 1. pilula 2. injeção 3. condom 4. DIU 5. diafragma 6. coito interrompido 7. mais de 1 ☐
4.39 DUM: gesta _____ semanas	
Seção 5 – Tabagismo	
5.1 - Você fuma cigarro? 2. Sim 3. Não (siga para a questão 5.4) ☐	5.2 - Há quanto tempo fuma? 1. Meses 2. Anos ☐ ☐ ☐
5.3 - Quantos cigarros você fuma por dia? (siga para a seção 6) ☐ ☐	5.4 - Você já fumou cigarro? 1. Sim 2. Não (siga para a seção 6) ☐
5.5 - Por quanto tempo fumou? 1. Meses 2. Anos ☐ ☐ ☐	5.6 - Há quanto tempo parou de fumar? 1. Meses 2. Anos ☐ ☐ ☐
5.7 - Quantos cigarros você fumava por dia? ☐ ☐	

Seção 6 – Etilismo	
6.1 - Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks de qualquer tipo de bebida alcoólica (1 drink quer dizer meia cerveja , 1 copo de vinho, 1 dose de pinga, 1 dose de whisky)? ☐ 1.Sim 2.Não (Siga para a seção 7)	
6.2 - Já houve algum período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool ? ☐ 1. Sim 2. Não	
6.3 - Durante os últimos 30 dias você bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica? ☐ 1.Sim 2.Não	
6.5 - Nos dias em que você bebeu nos últimos 3 meses quantos drinks você geralmente tomou num único dia ? Por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.) ? ☐ ☐ ☐ 8. Não informou 9. não se aplica	
6.6 - Você está atualmente em tratamento para um problema com álcool? ☐ 1.Sim 2.Não	
6.7 - Você acha que o álcool interfere na sua vida sexual? ☐ 1. Sim 2. Não	
Seção 7 – Uso de drogas	
7.1 - Você já fez uso de drogas fumadas? ☐ 1. Sim 2. Não	7.2 - Você já cheirou cola? ☐ 1. Sim 2. Não
7.3 - Você já fez uso de drogas cheiradas? ☐ 1. Sim 2. Não (siga para a questão 7.5)	7.4 - Qual droga cheirada você fez uso? _____
7.5 – Você já fez uso de drogas injetáveis? ☐ 1. Sim 2. Não (siga para Seção 8)	7.6 – Qual droga injetável? _____ _____
7.7- Está usando durante a gestação? ☐ 1. Sim 2. Não (siga para Seção 8)	

Seção 8 – Atenção a Saúde	
8.1 - Você sabe o que é exame preventivo? 1. Sim ☐ 2. Não ☐	8.2 - Você tem o hábito de fazer o exame preventivo? ☐ 1. Sim 2. Não (siga para a questão 7.4)
8.3 - Você faz com que frequência? 1. De 6 em 6 meses. ☐ 2. Anualmente. 3. Quando o ginecologista manda 4. Outro.	8.4 – Uma das coisas encontradas no preventivo é o vírus do HPV. Você sabe o que é isso ? ☐ 1. Sim 2. Não Se NÃO, encerra a entrevista.
8.5 – O seu preventivo acusou a presença do HPV? ☐ 1. Sim 2. Não	
Entrevistador: _____	Assinatura: _____

SEÇÃO 9 - EXAMES		
HIV	(1)positivo (2) negativo	
Contagem	CD4..... CD8.....	
Carga viral..... Log		
Alterações colposcópicas	(1)sim (2)não	
Se sim	(1)Epitélio aceto branco (2)Epitélio plano (3)Epit.micropapila (4)Pontilhado (5)Mosaico (6)Leucoplasia (7)Vasos atípico (8) Outros.....	
Alterações colpocitológicas	(1)sim (2)não	
Adequabilidade da amostra:	(1)Satisfatória (2)Satisfatória, mas limitada por (3)Insatisfatória	
Categorização geral	(1) Dentro dos limites da normalidade (2) Alterações celulares benignas (3) Anormalidades de células epiteliais	
Alterações celulares benignas reativas associadas com	(1)Inflamação (2)Reparação (3)Atrofia (4)Irradiação (5)Outros	
Anormalidades de células epiteliais escamosas	(1)ASCUS (2)HPV (3)NICI (4)Lesão intraepitelial de baixo grau HPV/NICI (5) NICII (6) NICIII (7)Carcinoma de células escamosas.	
Anormalidades de células epiteliais glandulares	(1)AGUS (2)Adenoca in situ (3)Adenocarcinoma endocervical (4)Adenocarcinoma endometrial	
Microbiologia vaginal:	(1)Lactobacillus (2)Flora mista (3)Bactérias cocóides. (4)Gardnerella (5)Tricomonas (6)Fungos (7)Herpes (8)Outros.	
Presença de HPV p/critérios cito	(1)sim (2)não	

Presença de HPV p/ critérios colpo	(1)sim (2)não	
Presença de HPV por critérios histo	(1) sim (2)não	
Presença de DNA-HPV por captura híbrida	(1)sim (2)não	
Tipo de HPV	(1)Alto risco (2)Baixo risco	
HPV pela PCR		
Cultura secreção vaginal		

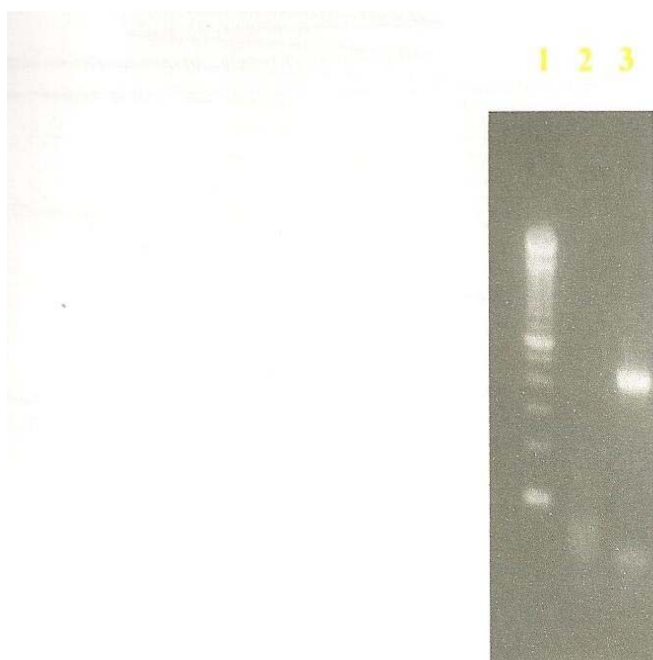
Distribuição dos tipos de HPV identificados por PCR em mulheres atendidas no CISAM-
Abril 2006 a Maio 2007

HPV de ALTO RISCO			
	Gestante	Não-gestante	Gestante
TIPO	HIV (+)	HIV (+)	HIV (-)
16	7	6	4
18	5	-	6
31	2	3	2
33	2	-	-
35	1	-	-
39	-	2	-
45	-	-	1
52	1	-	-
56	3	-	2
58	2	6	6
66	1	4	5
68	2	1	2
82	-	2	-
16-58	-	1	-
18-56	-	-	1
18-66	-	-	1
31-35	-	1	-
31-58	1	-	-
35-58	-	1	-
52-58	-	1	-
56-66	2	-	-

Distribuição dos tipos de HPV identificados por PCR em mulheres atendidas no CISAM-
Abril 2006 a Maio 2007.

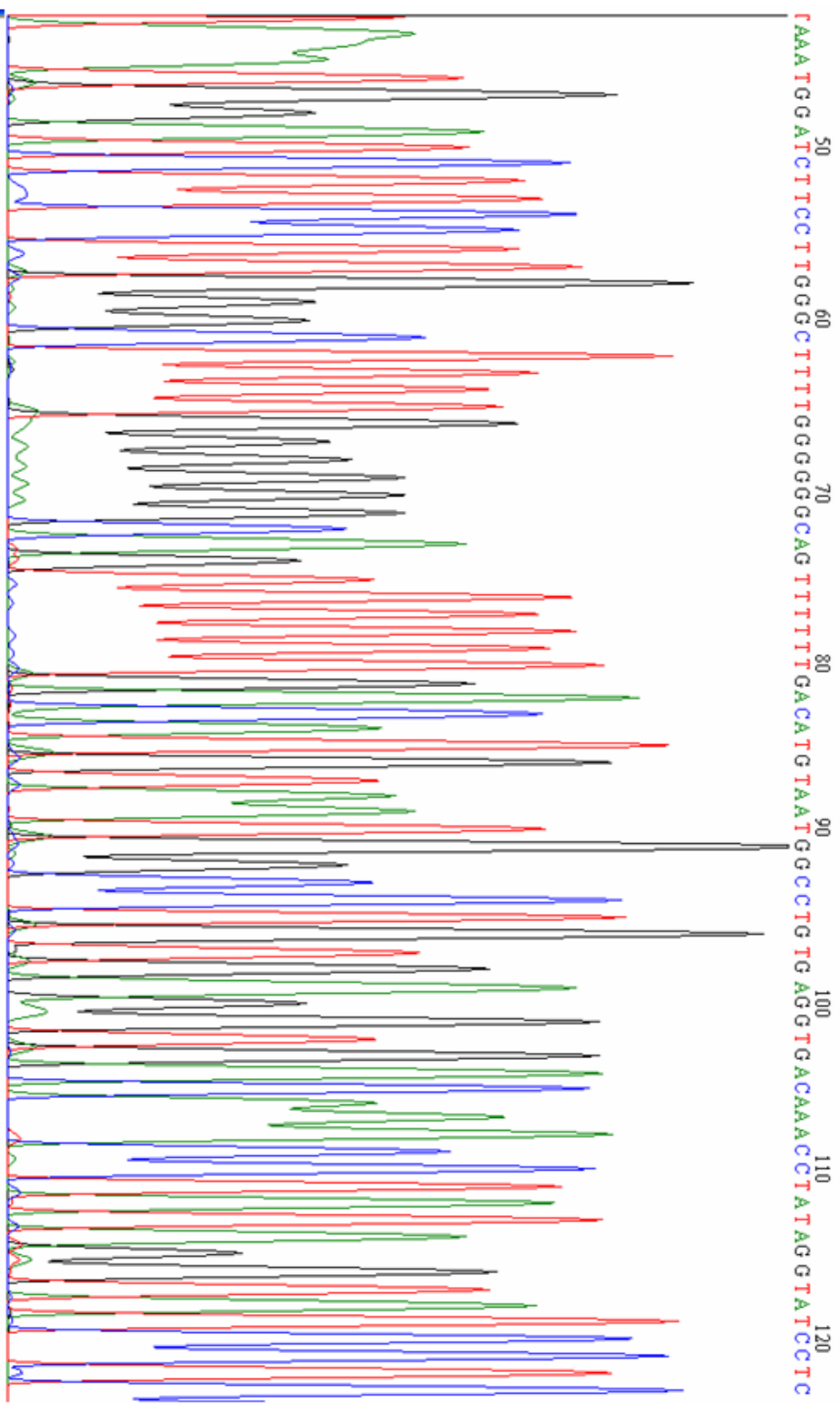
HPV de BAIXO RISCO			
	Gestante	Não-gestante	Gestante
TIPO	HIV (+)	HIV (+)	HIV (-)
11	-	2	-
54	2	-	-
61	1	-	-
70	3	1	3
81	1	-	-

OUTROS			
	Gestante	Não-gestante	Gestante
TIPO	HIV (+)	HIV (+)	HIV (-)
24	-	-	1
34	1	-	-
53	2	3	-
62	-	1	-
71	4	2	-
83	-	1	-
101	1	-	1
107	-	-	1



Gel de agarose para visualização das bandas (amostras) obtidas na PCR. O gel foi visualizado com Transiluminador de luz UV e fotografado. 1- Peso molecular de 100 pares de base. 2 – Controle negativo da reação. 3 – Amostra do vírus HPV.

Eletróferograma e uma amostra de HPV tipo 16 mostrando a sequência de bases do DNA que foi sequenciado. Cada pico, apresentando uma cor diferente, representa uma base. Quanto mais agudos (altos) e separados os picos, maior a qualidade do sequenciamento



ANEXO

AMBULATÓRIO DE DOENÇAS DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA

[illegible]

CISAM

REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLOGICO - COLO DO UTERO
 Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Utero e da Mama

UF CNES da Unidade de Saúde

Unidade de Saúde

Município Prontuário

INFORMAÇÕES PESSOAIS

Nome Completo da Mulher

Nome Completo da Mãe

Identidade Orgão Emissor Apellido da Mulher UF CNPF (CPF)

Data de Nascimento Idade Cartão SUS

Dados Residenciais

Logradouro

Número Complemento Bairro UF

Município

CEP DDD Telefone

Ponto de Referência

ESCOLARIDADE ☐ Analfabeta ☐ 1º Grau Incompleto ☐ 1º Grau Completo ☐ 2º Grau Completo ☐ 3º Grau Completo

1. Fez o exame preventivo (Papanicolaou) alguma vez?

☐ Sim. Quando fez o último exame?Ano ☐ Não ☐ Não sabe2. Usa DIU? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe3. Está Grávida ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe4. Usa pílula Anti-concepcional ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe5. Usa hormônio / Remédio para tratar a menopausa ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

6. Já fez tratamento por radioterapia?

☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

7. Data da última menstruação / regra:

 / / ☐ Não sabe / Não lembra8. Tem ou teve algum sangramento após relações sexuais?
(não considerar a primeira relação sexual da vida)☐ Sim
☐ Não / Não sabe / Não lembra9. Tem ou teve algum sangramento após a menopausa?
(não considerar o(s) sangramento(s) na vigência da reposição hormonal)☐ Sim
☐ Não / Não sabe / Não lembra / Não está na menopausa

EXAME CLÍNICO

10. Inspeção do Colo

☐ Normal☐ Ausente (anomalias congênitas ou retirado cirurgicamente)☐ Alterado☐ Colo não visualizadoData da coleta

11. Sinais sugestivos de doenças sexualmente transmissíveis

☐ Sim☐ NãoColetor

CNPJ do Laboratório: _____ Número do Exame: _____
 Nome do Laboratório: _____ Recebido em: _____

Tipo da Amostra: ☐ In vivo ☐ Em meio líquido

AVALIAÇÃO PRÉ-ANALÍTICA

AMOSTRA REJEITADA POR:

- ☐ Ausência ou erro na identificação e/ou lâminas, frasco ou formulário
☐ Lâmina danificada ou ausente
☐ Causas alheias ao laboratório; especificar: _____
☐ Outras causas; especificar: _____

EPITÉLIOS REPRESENTADOS NA AMOSTRA:

- ☐ Escamoso
☐ Glandular
☐ Metaplásico

ADEQUABILIDADE DO MATERIAL

☐ Satisfatória
 Insatisfatória para avaliação oncológica devido a:

- ☐ Material acetular ou hipocetular em menos de 10% do esfregado
☐ Sangue em mais de 75% do esfregado
☐ Placas em mais de 75% do esfregado
☐ Artifacts de dessecação em mais de 75% do esfregado
☐ Contaminantes externos em mais de 75% do esfregado
☐ Má fixação ou superposição celular em mais de 75% do esfregado
☐ Outras; (especificar): _____

DIAGNÓSTICO DESCRITIVO

☐ DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE NO MATERIAL EXAMINADO
☐ ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS REATIVAS OU REPARATIVAS

- ☐ Inflamação
☐ Metaplasia escamosa invertida
☐ Reparação
☐ Atrofia com inflamação
☐ Radiação
☐ Outros; especificar: _____

MICROBIOLOGIA

- ☐ *Lactobacillus* sp
☐ Cocos
☐ Sugestivo de *Chlamydia* sp
☐ *Actinomyces* sp
☐ *Candida* sp
☐ *Trichomonas vaginalis*
☐ Estado citopático compatível com vírus do grupo Herpes
☐ Bacilos supracitopásmicos (Sugestivos de *Gardnerella/Vaginalis*)
☐ Outros Bacilos
☐ Outros; especificar: _____

CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

- Escamosas: ☐ Possivelmente não neoplásicas
☐ Não se pode afastar lesão de alto grau
 Glandulares: ☐ Possivelmente não neoplásicas
☐ Não se pode afastar lesão de alto grau
 De origem indefinida: ☐ Possivelmente não neoplásicas
☐ Não se pode afastar lesão de alto grau

ATÍPIAS EM CÉLULAS ESCAMOSAS

- ☐ Lesão intra-epitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I)
☐ Lesão intra-epitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III)
☐ Lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo excluir micro-invasão
☐ Carcinoma epidermóide invasor

ATÍPIAS EM CÉLULAS GLANDULARES

- ☐ Adenocarcinoma "in situ"
 Adenocarcinoma invasor: ☐ Cervical
☐ Endometrial
☐ Sem outras especificações

- ☐ OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS: _____
☐ PRESENÇA DE CÉLULAS ENDOMÉTRIAS (NA PÓS-MENOPAUSA OU ACIMA DE 40 ANOS, FORA DO PERÍODO MENSTRUAL)

Data de liberação: _____

Responsável pelo resultado: _____

CNPJ (CPF): _____

CISAM

REQUISIÇÃO DE EXAME HISTOPATOLOGICO - COLO DO ÚTERO

Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e da Mama

UF CNES da Unidade de Saúde

Unidade de Saúde

Município Prontuário

INFORMAÇÕES PESSOAIS

Nome Completo da Mulher

Nome Completo da Mãe

Identidade Apellido da Mulher UF CNPF (CPF)

Data de Nascimento Idade Cartão SUS

Dados Residenciais

Logradouro

Número Complemento Bairro UF

Município

CEP DDD Telefone

Ponto de Referência

ESCOLARIDADE ☐ Analfabeta ☐ 1º Grau Incompleto ☐ 1º Grau Completo ☐ 2º Grau Completo ☐ 3º Grau Completo

RESULTADO DO EXAME CITOPATOLOGICO DE ENCAMINHAMENTO

CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

Escamosos: ☐ Possivelmente não neoplásicas
☐ Não se pode afastar lesão de alto grau

Glandulares: ☐ Possivelmente não neoplásicas
☐ Não se pode afastar lesão de alto grau

De origem indefinida: ☐ Possivelmente não neoplásicas
☐ Não se pode afastar lesão de alto grau

ATIPIAS EM CÉLULAS ESCAMOSAS

☐ Lesão intra-epitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I)

☐ Lesão intra-epitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III)

☐ Lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo excluir micro-invasão

☐ Carcinoma epidermóide invasor

ATIPIAS EM CÉLULAS GLANDULARES

☐ Adenocarcinoma "in situ"

Adenocarcinoma invasor: ☐ Cervical
☐ Endometrial
☐ Sem outras especificações

☐ Outros diagnósticos citopatológicos. Quais?

INFORMAÇÕES DA COLPOSCOPIA DO COLO DO ÚTERO

1. COLPOSCOPIA

☐ NORMAL

☐ ANORMAL ☐ Sugestiva de NIC
☐ Sugestiva de invasão

☐ INSATISFATORIA

2. PROCEDIMENTO

☐ Biópsia a frio

☐ Curetagem endocervical

☐ CAF ☐ Exérese alargada da zona de transformação

☐ Retirada de canal

☐ Biópsia

Informações adicionais para o patologista

Data do Exame: / /

Médico Responsável

IDENTIFICAÇÃO DO LABORATÓRIO			
CNPJ do Laboratório		Número do Exame	
Nome do Laboratório		Recebido em:	
RESULTADO DO EXAME HISTOPATOLÓGICO - COLÓ DO ÚTERO			
Tipo de procedimento cirúrgico			
☐ Biópsia	☐ Conização	☐ Histerectomia Simples	☐ Pan-histerectomia
☐ Outros: _____			
MACROSCOPIA			
Tipo de material recebido:			
☐ Biópsia, número de fragmentos _____			
☐ Peça cirúrgica, tamanho do tumor _____ x _____ cm			
distância da margem mais próxima _____			
Localização do tumor: ☐ Ectocérvice ☐ Endocérvice ☐ Junção escamo-colunar			
MICROSCOPIA			
Lesões de caráter benigno			
☐ Metaplasia Escamosa ☐ Cervicite crônica inespecífica			
☐ Polipo Endocervical ☐ Alterações citoarquitecturais compatíveis com ação viral (HPV)			
Lesões de caráter neoplásico ou pré-neoplásico			
☐ NIC I (displasia leve)			
☐ NIC II (displasia moderada)			
☐ NIC III (displasia acentuada/carcinoma <i>in situ</i>)			
☐ Carcinoma epidemóide microinvasivo			
☐ Carcinoma epidemóide invasivo			
☐ Carcinoma epidemóide, impossível avaliar presença de nível de invasão			
☐ Carcinoma verrucoso			
☐ Carcinoma epidemóide não-ceratinizante			
☐ Adenocarcinoma <i>in situ</i>			
☐ Adenocarcinoma mucinoso			
☐ Adenocarcinoma viloglangular			
☐ Outras neoplasias malignas _____			
Grau de diferenciação			
☐ Não se aplica		☐ Bem diferenciado (Grau I)	☐ Moderadamente diferenciado (Grau II)
☐ Pouco diferenciado (Grau III)		☐ Indiferenciado (Grau IV)	
Dados em relação à extensão do tumor:			
Infiltração			
Profundidade da invasão: _____ mm			
Vascular:	☐ Sim ☐ Não	Corpo uterino	☐ Sim ☐ Não
Peri-neural	☐ Sim ☐ Não	Vagina	☐ Sim ☐ Não
Parametrial	☐ Sim ☐ Não		
Linfonodos regionais _____ examinados e _____ comprometidos			
Margens cirúrgicas			
☐ Livres ☐ Comprometidas ☐ Impossível de serem avaliadas			
Diagnóstico Descritivo _____			
Controle de representação histológica ☐ Fragmentos ☐ Bloco:			
☐ Material Insatisfatório por: _____			
Data da liberação do resultado _____ / _____ / _____			
Médico Responsável pelo resultado		CRM	CNPF (CPF)

AIDS Patient Care and STDs

AIDS Patient Care and STDs, a monthly peer-reviewed international journal, invites original manuscripts on all aspects of the diagnosis, treatment, and care of patients with HIV/AIDS and other sexually transmitted diseases. Submissions dealing with epidemiology, education, prevention, policy issues, and psychosocial concerns are also considered. The journal also publishes Letters to the Editor, Commentaries, and Case Reports. The Journal does not publish papers that have been published elsewhere.

Manuscripts must be submitted online using the following url:

<http://mc.manuscriptcentral.com/aidspatientcare>

Please read all the instructions to authors before submitting.

Manuscript Submission and Copyright Agreement Form

The Copyright Agreement form (available from web site at http://www.liebertpub.com/media/content/transfer_of_copyright.pdf.) should be submitted once your paper has been accepted for publication. Manuscripts cannot be published without this form. The corresponding author is responsible for obtaining signatures of coauthors. Authors not permitted to release copyright must still return the form signed under the statement of the reason for not releasing the copyright. Upon acceptance of your paper, please fax the Copyright Agreement form to 914-740-2108.

Preparation of Manuscript

Include a running title of about 45 characters. An abstract of not more than 250 words, which should be self-explanatory without reference to the text should also be prepared. The abstract should not contain subheadings nor specific citations to the literature. Main subject headings should be centered in all capital letters. Secondary headings should be flush left-hand margin initial cap (first word only) italics. Tertiary headings should be flush left-hand margin initial cap (first word only) bold, followed immediately by text. Professional degrees (M.D., Ph.D., RN, etc.) must be included for all authors on the title page.

Text

Use only standard abbreviations, which can be found in the AMA's *Manual for Authors & Editors*. At first usage, spell out terms and give abbreviations in parentheses. Thereafter, use only abbreviations. It is not necessary to spell out standard units of measure, even at first usage. Use generic names for drugs if possible. If you wish to use a proprietary drug name the first time it appears, use the generic name followed by the proprietary name, manufacturer, and city in parentheses.

AUTHOR DISCLOSURE

All authors are expected to disclose any institutional or commercial affiliations that might pose a conflict of interest regarding the publication of a manuscript. Institutional affiliations, as indicated on the title page, should include all corporate affiliations and any funding sources that support the work. Other types of affiliation, including consultantships, honoraria, stock ownership, equity interests, arrangements regarding patents, or other vested interests should be disclosed in the Acknowledgments section.

References

References must be numbered consecutively as they are cited in the text using superscript numbers after the period. References appearing for the first time in tables and figures must be numbered in sequence with those cited in the text where the table or figure is mentioned. Use journal abbreviations as provided by *Medline*, National Library of Medicine. List all authors when there are six or less. When there are more than six, list the first three, followed by et. al. If references to personal communications or unpublished data are used, they are not to be in the list of references. Instead, they should be referred to in the text in parentheses. (F.P. Hazeltine, personal communication). Include among the references papers accepted but not yet published; designate the journal and add "In Press." Please refer to the AMA's *Manual for Authors & Editors* or a previous issue of the Journal for assistance with the preparation of references.

Letters to the Editor

Letters should be written as a continuous narrative, without abstract or subheadings. There is no word limit for Letters, but they are generally limited to three printed pages. There is a two figure and/or table limit, and a maximum of ten references.

Reprint Address

Following the references, provide an "Address reprint requests to:" section that includes the name and complete address of the person to whom reprint requests should be sent. An e-mail address may also be included if desired.

Legends

Legends for illustrations may be entered when individual files are uploaded or as a separate file. In the legend, provide explanations for any abbreviations, arrows, etc. on the art work. If the illustration is taken from a copyrighted publication, permission must be obtained and credit given in the legend.

Tables

Tables should be double-spaced, each as a separate file, and provide a title for each table. Cite tables in sequence in the text. Explain abbreviations used in the body of the table in footnotes. If the table is taken from a copyrighted publication, permission must be obtained and credit given in a footnote.

Illustrations

Cite figures consecutively in the manuscript within parentheses. Example: These keratotic areas can be confused with condyloma (Fig. 8A). The Journal publishes all illustrations in black and white. Requests for color may be submitted; the cost will be incurred by the

authors. Please contact Publisher for color cost. Electronic submission of art is acceptable with the following caveats:

- Black and white line illustrations should be submitted at 600 DPI.
- Halftones and color should be submitted at a minimum of 300 DPI.
- Save art as either TIFF or EPS files. Color art must be saved as CYMK—not RGB.
- **Do NOT submit PowerPoint or Excel files.** Adobe is the software of choice.

Permissions

The author must obtain permission to reproduce figures, tables, and text from previously published material. Written permission must be obtained from the original copyright holder (generally the publisher, not the author or editor) of the journal or book concerned. An appropriate credit line should be included in the figure legend or table footnote, and full publication information should be included in the reference list. Written permission must be obtained from the author of any unpublished material cited from other institutions. Please include copies of all permission letters obtained. All permissions' listings must be shown in the manuscript; they cannot be entered on proofs.

Reprints

Reprints may be ordered by using the special reprint form that will accompany the proofs. Once page proofs are received by the corresponding author, they should be read carefully and returned promptly to the publisher with the author's approval indicated by initialing. Reprints ordered after the issue is printed will be charged at a substantially higher rate.

Publisher

AIDS Patient Care and STDs is published by Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, 3rd Floor, New Rochelle, NY 10801-5215. Telephone: (914) 740-2100; fax: (914) 740-2108.

Memórias do Instituto Oswaldo Cruz

The manuscript should be prepared using standard word processing software and should be printed (font size 12) double-spaced throughout the text, figure captions, and references, with margins of at least 3 cm. The figures should come in the extension tiff, with a minimum resolution of 300 dpi. Tables and figures should come in separate documents. The manuscript should be arranged in the following order:

Running title: with up to 40 characters (letters and spaces)

Title: with up to 250 characters

Author's names: without titles or graduations

Institutional affiliations: full address of the corresponding author only

Summary: up to 200 words (100 words in case of short communications). It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

Key words: 3-6 items must be provided. Terms from the Medical Subject Headings (Mesh) list of Index Medicus should be used.

Sponsorships: indicating the sources of financial support and change of address

Introduction: should set the purpose of the study, give a brief summary (not a review) of previous relevant works, and state what new advance has been made in the investigation. It should not include data or conclusions from the work being reported.

Materials and Methods: should briefly give clear and sufficient information to permit the study to be repeated by others. Standard techniques need only be referenced.

Ethics: when reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. When reporting experiments on animals, indicate whether the institution's or a national research council's guide for, or any national law on the care and use of laboratory animals was followed.

Results: should be a concise account of the new information discovered, with the least personal judgement. Do not repeat in text all the data in the tables and illustrations.

Discussion: should be limited to the significance of the new information and relate the new findings to existing knowledge. Only unavoidable citations should be included.

Acknowledgements: should be short and concise, and restricted to those absolutely necessary.

References: must be accurate. Only citations that appear in the text should be referenced. Unpublished papers, unless accepted for publication, should not be cited. Work accepted for publication should be referred to as "in press" and a letter of acceptance of the journal must

be provided. Unpublished data should only be cited in the text as "unpublished observations", and a letter of permission from the author must be provided. The references at the end of the paper should be arranged in alphabetic order according to the surname of the first author.

The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus.

Consult:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals&TabCmd=Limits>

• **In the text use authors' surname and date:**

Lutz (1910) or (Lutz 1910)

With two authors it is:

(Lutz & Neiva 1912) or Lutz and Neiva (1912)

When there are more than two authors, only the first is mentioned:

Lutz et al. (1910) or (Lutz et al. 1910).

• **At the end of the paper use the following styles:**

Journal article

Chagas C, Villela E 1922. Forma cardiaca da tripanosomíase americana. Mem Inst Oswaldo Cruz 14: 15-61.

Book and Thesis

Forattini OP 1973. Entomologia Médica. Psychodidae, Phlebotominae, Leishmaniose, Bartonelose, Vol. IV, Edgard Blucher, São Paulo, 658 pp.

Morel CM 1983. Genes and Antigens of Parasites. A Laboratory Manual, 2nd ed., Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, xxii + 580 pp.

Mello-Silva CC 2005. Controle alternativo e alterações fisiológicas em *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818), hospedeiro intermediário de *Schistosoma mansoni* Sambom, 1907 pela ação do látex de *Euphorbia splendens* var. *hislopianae* N.E.B (Euphorbiaceae), PhD Thesis, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 85 pp.

Chapter in book

Cruz OG 1911. The prophylaxis of malaria in central and southern Brasil. In R Ross, The Prevention of Malaria, John Murray, London, p. 390-398.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.].

Available from:

<http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monograph on the Internet

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Homepage/Web site

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Part of a homepage/Web site

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

DATABASE ON THE INTERNET

Open database:

Who's Certified [database on the Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 - [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

Closed database:

Jablonski S. Online Multiple Congenital Anomaly/Mental Retardation (MCA/MR) Syndromes [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c1999 [updated 2001 Nov 20; cited 2002 Aug 12]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html

Part of a database on the Internet

MeSH Browser [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002 - [cited 2003 Jun 10]. Meta-analysis; unique ID: D015201; [about 3 p.]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> Files updated weekly. Updated June 15, 2005

- **Illustrations:** figures and tables must be understandable without reference to the text.

- Figures presented in tiff format with a minimum of 300 dpi and photographs must be sharply focused, well contrasted, and if mounted onto a plate, the figures should be numbered consecutively with Arabic numbers. Magnification must be indicated by a line or bar in the figure, and referenced, if necessary in the caption (e.g., bar = 1 mm). Plates and line figures should either fit one column (8 cm) or the full width (16.5 cm) of the page and should be shorter than the page length to allow inclusion of the legend. Letters and numbers on figures should be of a legible size upon reduction or printing. A colour photograph illustrates the cover of each issue of the Journal and authors are invited to submit illustrations with legends from their manuscript for consideration for the cover.

- Tables should supplement, not duplicate, the text and should be numbered with Roman numerals. A short descriptive title should appear above each table, with any explanations or footnotes (identified with a, b, c, etc.) below.

- **Short communications:** should communicate rapidly single results or techniques. They should occupy no more than three printed pages including figures and/or tables. They should not contain excessive references. References should be cited at the end of the paper using the same format as in full papers. A brief summary and three key words must be provided.

- **Alternative format:** manuscripts may be submitted following the "Uniform Requirements

for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produced by the International Committee of Medical Journal Editors also known as the Vancouver Style. In this case, authors should follow the guidelines in the fifth edition (Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47, or at the website <http://www.acponline.org/journals/resource/unifreqr/htm>) and will be responsible for modifying the manuscript where it differs from the instructions given here, if the manuscript is accepted for publication.

Authors should also follow the Uniform Requirements for any guidelines that are omitted in these Instructions.

Once a paper is accepted for publication, the authors must provide:

- an **affidavit**, provided by the Editorial Office, signed by all authors. Authors from different countries or institutions may sign in different sheets containing the same basic statement;
- a **copyright** assignment form, provided by the Editorial Office, signed by the corresponding author.
- **Page charges**: there will be no page charges.
- **Proofs**: one set of page proofs will be supplied for the author to check for typesetting accuracy, to be returned by the stipulated date. No changes to the original manuscript will be allowed at this stage.

I Normas para publicação

Introdução

A *Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil* é uma publicação trimestral de caráter técnico-científico destinada aos profissionais dos serviços de saúde e editada pela Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços, da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CGDEP/SVS/MS). Sua principal missão é difundir o conhecimento epidemiológico visando ao aprimoramento dos serviços oferecidos pelo Sistema Único de Saúde, o SUS. Nela, também são divulgadas portarias, regimentos e resoluções do Ministério da Saúde, bem como normas técnicas relativas aos programas de prevenção e assistência, controle de doenças e vetores.

Modelos de trabalhos

O Corpo Editorial da revista acolhe manuscritos nas seguintes modalidades: (1) **Artigos originais** nas diversas linhas temáticas – avaliação de situação de saúde; estudos etiológicos; avaliação epidemiológica de serviços; programas e tecnologias; e avaliação da vigilância epidemiológica (limite: 20 laudas) –; (2) **Artigos de revisão crítica** – sobre tema relevante para a Saúde Pública – ou de atualização em tema controverso ou emergente (limite: 30 laudas); (3) **Ensaio** – interpretações formais e sistematizadas, bem desenvolvidas e concludentes sobre dados e conceitos referentes a assuntos de domínio público todavia pouco explorados (limite: 15 laudas) –; (4) **Relatórios** de reuniões ou oficinas de trabalho sobre temas de Saúde Pública, suas conclusões e recomendações (limite: 25 laudas); (5) **Artigos de opinião** – comentários sucintos sobre temas específicos –; (6) **Notas prévias**; e (7) **Republicação** de textos relevantes para os serviços de saúde, originalmente editados por outras fontes de divulgação técnico-científica.

Apresentação dos trabalhos

Para publicação na revista, manuscritos deverão ser elaborados segundo os “Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos” do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [Epidemiologia e Serviços de Saúde 2006;15(1):7-34, disponíveis nas páginas eletrônicas da SVS/MS (http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1133) e do Instituto Evandro Chagas (IEC) de Belém, Estado do Pará, vinculado à SVS/MS

(www.iec.pa.gov.br)]. O trabalho apresentado deverá ser acompanhado de uma carta de apresentação dirigida à Editoria da revista. Os autores de artigos originais, artigos de revisão e comentários responsabilizar-se-ão pela veracidade e ineditismo do trabalho apresentado na carta de encaminhamento, na qual constará que: a) o manuscrito ou trabalho semelhante não foi publicado, parcial ou integralmente, tampouco submetido a publicação em outros periódicos; b) nenhum autor tem associação comercial que possa configurar conflito de interesses com o manuscrito; e c) todos os autores participaram na elaboração do seu conteúdo intelectual – desenho e execução do projeto, análise e interpretação dos dados, redação ou revisão crítica e aprovação da versão final. A carta deverá ser assinada por todos os autores, sem exceção.

Formato de um trabalho para publicação

O trabalho deverá ser digitado em português do Brasil, em espaço duplo, fonte Times New Roman tamanho 12, no formato RTF (Rich Text Format); impresso em folha-padrão A4 com margens de 3cm; e remetido em uma cópia impressa e gravação magnética (CD-ROM; disquete), exclusivamente por correio. Tabelas, quadros, organogramas e fluxogramas apenas serão aceitos quando elaborados em programas do Microsoft Office (Word; Excel); e gráficos, mapas, fotografias, somente se elaborados nos formatos EPS (Encapsulated Post Script), BMP (Bitmap/Windows) ou TIFF (Tag Image File Format), no modo de cor CMYK. Todas as páginas deverão ser numeradas, inclusive as das tabelas e figuras. Não serão aceitas notas de texto de pé de página. Cada manuscrito, obrigatoriamente, deverá contar com uma página de rosto em que aparecerão o título completo e resumido do estudo, em português e inglês, nome do autor ou autores e instituições por extenso, resumo e *summary* (versão em inglês do resumo) e rodapé –; e, nas páginas seguintes, o relatório completo – Introdução; Metodologia; Resultados; Discussão; Agradecimentos; Referências bibliográficas e tabelas e figuras que o ilustrem, nesta ordem. Cada um desses itens será obrigatório para os artigos originais; as demais modalidades de artigos poderão dispor desse ou de outro formato, à escolha do autor, sempre pautado na racionalidade, objetividade, clareza e inteligibilidade do relatório.

A apresentação de um artigo original deverá respeitar a seguinte sequência estrutural:

Página de rosto

A página de rosto compõe-se do título do artigo – em português e inglês –, seguido do nome completo dos autores e da instituição a que pertencem. Recomenda-se a sugestão do título resumido para referência no cabeçalho das páginas da publicação. O Resumo – texto contínuo de 150 palavras, em parágrafo único – descreverá o objetivo, a metodologia, os resultados e a conclusão do estudo, de forma sucinta e clara. Para pesquisas clínicas, será obrigatória a apresentação do respectivo número de identificação em um dos registros de ensaios clínicos validados pela OMS e pelo ICMJE (consultar o sítio eletrônico do ICMJE). Imediatamente ao Resumo, serão listadas três a quatro palavras-chave de acesso, escolhidas a partir da lista de Descritores de Saúde do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde da Organização Pan-Americana de Saúde (Bireme/OPAS). O *Summary* (versão em inglês do Resumo) também será acompanhado das mesmas palavras-chave em inglês (*key words*). Na Página de rosto ainda deverá constar o endereço, telefone/fax e e-mail de contato com o autor principal do trabalho, além dos créditos ao órgão financiador da pesquisa.

Introdução

Apresentação do problema, justificativa e objetivo do estudo, nesta ordem.

Metodologia

Descrição da metodologia e, se necessário, dos procedimentos analíticos adotados. Pesquisas clínicas deverão apresentar número de identificação em um dos registros de ensaios clínicos validados pela OMS e pelo ICMJE (consultar o sítio eletrônico do ICMJE). **Considerações éticas**, desde que pertinentes, serão destacadas como último parágrafo da Metodologia, fazendo menção às comissões de ética em pesquisa que aprovaram o projeto do estudo.

Resultados

Exposição dos resultados alcançados, que pode considerar tabelas e figuras, desde que auto-explicativas (ver o item Tabelas e figuras).

Discussão

Comentários sobre os resultados observados, suas implicações e limitações, e comparação do estudo com outros de relevância para o tema e objetivos considerados.

Agradecimentos

Após a Discussão e final do relato do estudo, devem-se limitar ao mínimo indispensável.

Referências bibliográficas

Cada uma das referências bibliográficas listadas após a Discussão ou Agradecimentos será numerada por algarismo arábico, segundo a ordem de citação no texto. Esse número corresponderá ao número sobrescrito (sem parênteses) imediatamente após a(s) passagem(ns) do texto em que é feita a referência. Títulos de periódicos, livros e editoras deverão constar por extenso. As citações bibliográficas serão limitadas a 30, preferencialmente. Para artigos de revisão sistemática e metanálise, não há limite de citações. As referências deverão cumprir os "Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos". Exemplos:

Anais de congresso

1. Wunsch Filho V, Setimi MM, Carmo JC. Vigilância em Saúde do Trabalhador. In: Anais do III Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva; 1992; Porto Alegre, Brasil. Rio de Janeiro: Abrasco; 1992.

Artigos de periódicos

2. Monteiro GTR, Koifman RJ, Koifman S. Confiabilidade e validade dos atestados de óbito por neoplasias. II. Validação do câncer de estômago como causa básica dos atestados de óbito no Município do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública* 1997;13:53-65.

Autoria institucional

3. Fundação Nacional de Saúde. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 1999.

Livros

4. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology*. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988.

Livros, capítulos de

5. Opromolla DV. Hanseníase. In: Meira DA. *Clínica de doenças tropicais e infecciosas*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Interlivros; 1991. p. 227-250.

Material não publicado

6. Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *New England Journal of Medicine*. No prelo 1996.

Portarias e Leis

7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 212, de 11 de maio de 1999.

Altera a AIH e inclui o campo IH. Diário Oficial da União, Brasília, p.61, 12 maio. 1999. Seção 1.

8. Brasil. Lei n. 9.431, de 6 de janeiro de 1997. Decreta a obrigatoriedade do Programa de Controle de Infecção Hospitalar em todos os hospitais brasileiros. Diário Oficial da União, Brasília, p.165, 7 jan. 1997. Seção 1.

Referências eletrônicas

9. Ministério da Saúde. Informações de saúde [acessado durante o ano de 2002, para informações de 1995 a 2001] [Monografia na internet] Disponível em <http://www.datasus.gov.br>
10. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases* [Serial on the internet]; 1(1): 24 telas [acessado em 5 Jun.1996, para informações de Jan.-Mar.1995]. Disponível em <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Teses

11. Waldman EA. Vigilância epidemiológica como prática de saúde pública [Tese de Doutorado]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1991.

Tabelas e figuras

As tabelas, bem como as figuras – quadros, gráficos, mapas, fotografias, desenhos, fluxogramas, organogramas etc. –, cada uma em folha separada, numerada com algarismos arábicos, deverão ser agrupadas ao final do artigo, por ordem de citação no texto. Seu título, além de conciso, deve evitar o uso de abreviaturas ou siglas; estas, quando indispensáveis, serão traduzidas em legendas ao pé da própria tabela ou figura.

Uso de siglas

Siglas ou acrônimos com até três letras deverão ser escritos com maiúsculas (Ex: DOU; USP; OIT). Em sua primeira aparição no texto, acrônimos desconhecidos serão escritos por extenso, acompanhados da sigla entre parênteses. Siglas e abreviaturas compostas apenas por consoantes serão escritas em letras maiúsculas. Siglas com quatro letras ou mais serão escritas em maiúsculas se cada uma delas for pronunciada separadamente (Ex: BNDES; INSS; IBGE). Siglas com quatro letras ou mais e que formarem uma palavra, ou seja, que incluam vogais e consoantes, serão escritas apenas com a inicial maiúscula (Ex: Funasa; Datasus; Sinan). Siglas que incluam letras maiúsculas e minúsculas originalmente, serão escritas como foram criadas (Ex: CNPq; UnB). Para siglas estrangeiras, recomenda-se a correspondente tradução em português, se for largamente aceita; ou o uso da forma original,

se não houver correspondência em português, ainda que o nome por extenso – em português – não corresponda à sigla. (Ex: OMS = Organização Mundial da Saúde; UNESCO = Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura; MRPII = Manufacturing Resource Planning). Algumas siglas, popularizadas pelos meios de comunicação, assumiram um sentido próprio; é o caso de AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida, sobre a qual o Ministério da Saúde decidiu recomendar que seus documentos a reproduzam como se tratasse de nome de doença, 'aids', em letras minúsculas portanto (Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Manual de editoração e produção visual da Fundação Nacional de Saúde. Brasília: Funasa, 2004. 272p.).

Análise e aceitação dos trabalhos

Os trabalhos serão submetidos à apreciação de dois analistas externos (revisão por pares) e publicados desde que finalmente aprovados pelo Comitê Editorial.

Transferência de direitos autorais

Os artigos publicados pela *Epidemiologia e Serviços de Saúde* são de sua propriedade. Sua reprodução – total ou parcial – por outros periódicos, tradução para outro idioma ou criação de vínculos eletrônicos com artigos da revista não é permitida, senão sob autorização expressa destes editores. Os artigos submetidos à revista deverão acompanhar de **Declaração de transferência de direitos autorais**, cujo modelo encontra-se na página eletrônica da SVS (http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1133). A declaração será assinada por cada um dos autores e enviada a estes editores assim que aprovada a publicação do artigo.

Endereço para correspondência:

Coordenação-Geral de
Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços
Epidemiologia e Serviços de Saúde:
revista do Sistema Único de Saúde do Brasil
SCS, Quadra 4, Bloco A, Edifício Principal,
5º andar, Asa Sul, Brasília-DF
CEP: 70304-000

Telefones:

Telefones: (61) 3213-8387 / 3213-8393

Telefax: (61) 3213-8404

revista.svs@saude.gov.br