

**Maria Cristina Gonçalves de Almeida Meniconi**

**Avaliação da imunoglobulina A, células TCD4+ e TCD8+ na mucosa vaginal relacionadas à infecção pelo papilomavírus humano e à síndrome da imunodeficiência humana**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Doenças infecciosas e parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Maria Irma Seixas Duarte

**SÃO PAULO  
2007**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Meniconi, Maria Cristina Gonçalves de Almeida

Avaliação da imunoglobulina A, células TCD4+ e TCD8+ na mucosa vaginal relacionadas à infecção pelo papilomavírus humano e à síndrome da imunodeficiência humana / Maria Cristina Gonçalves de Almeida Meniconi. -- São Paulo, 2007.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Maria Irmã Seixas Duarte.

Descritores: 1.Imunoglobulina A/imunologia 2.Linfócitos T CD4-positivos/imunologia 3.Linfócitos T CD4-positivos/patologia 4.Linfócitos T CD8-positivos/imunologia 5.Linfócitos T CD8-positivos/patologia.

USP/FM/SBD-253/07

*Dedicatória*

Aos meus pais, Antonio e Maria,  
pelo amor e carinho incondicional e constante.

Ao meu marido, Marcos Tulio,  
Pessoa que admiro e amo muito.

Aos meus sogros, Tullio e Magdalena,  
Com certeza, meus segundos pais.

Aos meus filhos, Marcos, Tiago e Pedro,  
As pessoas mais importantes da minha vida.

*Agradecimientos*

Tenho muito a agradecer às seguintes pessoas que ajudaram na realização deste estudo:

Profa. Dra. Maria Irma Seixas Duarte, minha orientadora, pela oportunidade, amizade e profissionalismo que tanto admiro.

Prof. Dr. Heitor Franco de Andrade Junior, pela acolhida e atenção surpreendentes na realização dos estudos estatísticos e ótimas sugestões.

Profa. Dra. Eliana Battaglia Gutierrez, diretora da Casa da Aids, coordenada pela Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Serviço de Extensão ao atendimento de pacientes HIV/AIDS da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela simpatia e atenção sempre dispensada permitindo que fosse realizado o ambulatório de colposcopia.

Prof. Dr. Alúcio Augusto Cotrim Segurado, coordenador da comissão de pós-graduação *stricto-sensu* do programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo, por permitir que eu freqüentasse o departamento e realizasse este estudo.

Dra. Roosecelis Araújo Brasil, médica patologista do Laboratório da Disciplina de Patologia de Moléstias Transmissíveis do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por sua grande ajuda nos estudos anatomopatológicos.

Dra. Carla Pagliari, bióloga do Laboratório da Disciplina de Patologia de Moléstias Transmissíveis do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo preparo das lâminas.

Dra. Fatima Moreno Pires, ginecologista da Casa da Aids, pela ajuda no encaminhamento e orientação das pacientes.

Sra Zélia Rosa Demarchi Andrade, amiga especial e bióloga do Laboratório Fleury que ajudou muito no preparo das lâminas e orientações que muito auxiliaram neste trabalho.

Srta. Rosana Cardoso, secretária do Laboratório da Disciplina de Patologia de Moléstias Transmissíveis do Departamento de Patologia, pela solicitude e ajuda sempre dispensada.

Sra Roseli Antonia Santo, secretária da comissão de pós-graduação do programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias, pela atenção.

Aos meus amigos do setor de colposcopia do Laboratório Fleury, Patrícia De Luca, Márcia Emi Tubaki, Maria Luisa Genta, Yuko Nakano, Catia Chuba da Silva e Miguel Jorge pela amizade e boa vontade constantes.

Aos funcionários da Casa da Aids, sempre solícitos que realizam um trabalho extraordinário.

Aos funcionários do Laboratório da Disciplina de Patologia de Moléstias Transmissíveis do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela ajuda constante.

Ao setor de anatomia patológica do Laboratório Fleury pela permissão no estudo do grupo controle.

Em especial, às pacientes, pedra fundamental para a realização desse trabalho.



## **Normalização adotada**

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## *Sumário*

## Sumário

Lista de siglas

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 Introdução.....1

2 Objetivos.....11

3 Métodos.....13

4 Resultados.....32

5 Discussão.....51

6 Conclusões.....61

7 Referências.....64

8 Bibliografia Consultada.....70

Apêndice

*Listas*

## Lista de siglas

AIDS	Síndrome da imunodeficiência humana
APC	Células apresentadoras de antígenos
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus humano
Ig	Imunoglobulina
MHC	Complexo de histocompatibilidade
NIVA	Neoplasia intravaginal
TCD4+	Células T que expressam CD4
TCD8+	Células T que expressam CD8

## Lista de figuras

Figura 1 – Vírus HPV.....	3
Figura 2 – IgA.....	8
Figura 3 – Vírus HIV.....	9
Figura 4 – Colposcópio.....	15
Figura 5 – Materiais e soluções usadas na colposcopia.....	15
Figura 6 – Epitélio plano acetobranco em parede vaginal com prova de Schiller positiva.....	18
Figura 7 – Epitélio micropapilar acetobranco em parede vaginal.....	19
Figura 8 – Lesão condilomatosa em parede vaginal.....	19
Figura 9 – Lesão condilomatosa em parede vaginal.....	20
Figura 10 – Lesão condilomatosa em parede vaginal.....	20
Figura 11 – Prova de Schiller positiva em parede vaginal.....	21
Figura 12 – Material utilizado para a realização de biópsia de vagina.....	21
Figura 13- Biópsia de vagina, HE, x 100.....	22
Figura 14 - Biópsia de vagina HE x100.....	23
Figura 15- Biópsia de vagina. HE x 100.....	23
Figura 16- Biópsia de vagina: lesão de baixo grau (NIVA I), HE x 200.....	24
Figura 17- Biópsia de vagina: lesão de alto grau (NIVAII), HE x 100.....	25
Figura 18 – Biópsia de vagina: condiloma, HE x 200.....	25
Figura 19 – Biópsia de vagina: vaginite crônica, HE x 100.....	26
Figura 20 – Biópsia de vagina. Hibridização in situ - 200x.....	28

Figura 21 – Biópsia de vagina. Imuno-histoquímica IgA – 400x.....	30
Figura 22 – Biópsia de vagina. Imuno-histoquímica linfócitos TCD4+ x 400.....	30
Figura 23 – Biópsia de vagina. Imuno-histoquímica linfócitos TCD8+ x 400.....	31

## Lista de gráficos

Gráfico 1 - Gráfico relacionando idade, exame colpocitológico e infecção pelo HIV.....	35
Gráfico 2 – Histograma de frequência de alterações do exame colpocitológico e a positividade para infecção pelo HPV.....	36
Gráficos 3 A e B – Gráficos mostram a avaliação numérica das células TCD8+ e TCD4+ relacionadas ao padrão citológico.....	37
Gráfico 4 – Histograma de frequência de pacientes com quadro citológico definido em relação ao quadro histológico encontrado na biópsia ( $p < 0,001$ ).....	40
Gráfico 5 – Histograma de frequência da avaliação quantitativa de células TCD8+ no tecido de acordo com o padrão histológico ( $p < 0,005$ ).....	41
Gráfico 6 – Histograma de frequência da relação dos quadros colposcópico e histopatológicos.....	42
Gráfico 7 – Gráfico mostrando o número de células TCD4+/mm <sup>2</sup> e sua relação com os achados histológicos.....	45
Gráfico 8 – Histograma de frequência correlacionando diagnósticos histológicos e metaplasia escamosa epidermóide( $p < 0,005$ ).....	46
Gráfico 9 – Histograma de frequência da infecção por HPV e metaplasia escamosa epidermóide.....	47



Gráfico 10 – Histograma de frequência entre a infecção pelo HIV e o achado histológico de acantose.....	49
Gráfico 11 – Histograma de frequência correlacionando a infecção pelo HIV e hiperqueratose na histologia.....	49

## **Lista de tabelas**

Tabela 1 – Análise comparativa de eventos clínicos, colpocitológicos e histológicos em relação aos padrões citológicos selecionados na amostra estudada.....	34
Tabela 2 - Avaliação dos diversos parâmetros estudados de acordo com os padrões colposcópicos das pacientes.....	39
Tabela 3 – Correlação de eventos com os achados histológicos.....	44

*Resumo*

## Resumo

Meniconi MCGA. Avaliação da imunoglobulina A, células TCD4+ e TCD8+ na mucosa vaginal relacionadas à infecção pelo papilomavírus humano e à síndrome da imunodeficiência humana (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

A infecção pelo HPV é correlacionada com processos neoplásicos ginecológicos e vários estudos têm sido conduzidos sobre a influência da resposta imune interferindo na oncogênese. A epidemia do HIV e as doenças sexualmente transmissíveis, inicialmente concentradas em grupos de riscos masculinos, apresentam atualmente, uma maior prevalência em mulheres, o que tem aumentado o número de infecção concomitante HPV e HIV. O estudo da resposta imune *in situ* é uma ferramenta essencial para a compreensão destes processos, medindo diretamente no órgão alvo a resposta imune existente. Nas mucosas, a IgA é a principal responsável pelo controle de várias infecções. As células TCD4+ e TCD8+ têm como principal função auxiliar a resposta imune e as TCD8+ agem também como citotóxicos. Neste trabalho, estudou-se 81 biópsias de vagina de mulheres que foram distribuídas em três grupos: I - com AIDS e HPV (55); II - com infecção pelo HPV e HIV negativa (13); III - HIV e HPV negativas (13). Foram realizados: exame colposcópico, avaliação semiquantitativa dos achados histológicos, hibridização *in situ*, estudo imuno-histoquímico para IgA, TCD4+ e TCD8+. Observou-se que o padrão citológico suspeito de NIVA mostrou relacionar-se com a quantidade tecidual de células TCD8+ e a infecção pelo HPV, mas não com o número de células TCD4+ ou IgA. A análise colposcópica definiu quadros que tiveram relação significativa com as lesões histopatológicas encontradas e com a infecção pelo HPV, mas sem relação com a co-infecção pelo HIV/HPV, uso de terapia anti-retroviral ou número de TCD4+ circulantes. Verificou-se que a expressão *in situ* de IgA nas biópsias de vagina de pacientes com vaginite crônica inespecífica, infecção pelo HPV ou co-infecção HPV/HIV não é um parâmetro relevante para discriminar a resposta imune humoral protetora entre esses grupos de pacientes e que o padrão citológico inflamatório é menos expressivo nos casos de infecção pelo HPV que nos casos de vaginite crônica não específica. Outrossim, a imunidade adquirida revelou maior expressão de células TCD8+ *in situ* em casos de NIVA que nas vaginites crônicas não relacionadas ao HIV ou HPV e tendência a expressão de maior número de linfócitos TCD4+ em casos de NIVA e condiloma. Por outro lado, as alterações de proliferação epitelial tais como hiperqueratose e metaplasia escamosa epidermóide tiveram relação com NIVA de alto grau e condiloma. Os achados de acantose e hiperqueratose relacionaram-se à infecção pelo HIV/HPV, assim como alterações colposcópicas mais acentuadas.

Descritores: 1. Imunoglobulina A/imunologia 2. Linfócitos TCD4-positivos/imunologia 3. Linfócitos TCD4-positivos/patologia 4. Linfócitos TCD8-positivos/imunologia 5. Linfócitos TCD8-positivos/patologia.

*SUMMARY*

## Summary

Meniconi MCGA. Evaluation of immunoglobulin A, TCD4+ and TCD8+ cells in the vaginal mucosa related to the infection by the human papillomavirus and to the human immunodeficiency syndrome (dissertation). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

The infection by HPV (Human papillomavirus) is correlated to gynecologic neoplastic processes and several studies have been performed on the influence of the immune response with interference in the oncogenesis. The HIV (Human Immunodeficiency Virus) epidemic and the sexually-transmitted diseases, initially concentrated in risk groups of men, currently show a higher prevalence in women, which has been increasing the number of concurrent HPV and HIV infection. The study of the *in situ* immune response is an essential tool for the understanding of these processes, measuring the existing immune response directly in the target organ. In the mucosae, IgA (Immunoglobulin A) is the main responsible for the control of several infections. The main function of the TCD4+ and TCD8+ cells (T cells that express CD4 and CD8) is to help the immune response and TCD8+ cells also play a cytotoxic role. In this work, 81 vagina biopsies have been studied, of women distributed into three groups: I - with AIDS and HPV (55); II - with HPV infection and HIV negative (13); III - HIV and HPV negative (13). It was performed: colposcopic examination, semi-quantitative evaluation of the histological findings, *in situ* hybridization, immunochemical study for IgA, TCD4+ and TCD8+. It was observed that the suspect cytological pattern of VAIN (Vaginal intraepithelial neoplasia) showed to be related to the total tissue quantity of TCD8+ cells and the HPV infection, but not to the number of TCD4+ cells or IgA. The colposcopic analysis defined conditions that have been significantly related to the histopathological lesions found and to the HPV infection, but not related to the HIV/HPV co-infection, use of anti-retroviral therapy or number of TCD4+ in circulation. It was observed that the *in situ* expression of IgA in the vagina biopsies of patients experiencing non-specific chronic vaginitis, HPV infection or HPV/HIV co-infection is not a relevant parameter to distinguish the protective humoral immune response among those patient groups and that the inflammatory cytological pattern is less expressive in the cases of HPV infection than in the cases of non-specific chronic vaginitis. In addition, the acquired immunity showed a higher *in situ* expression of TCD8+ cells in VAIN cases than in the chronic vaginitis not related to HIV or HPV and the tendency to the expression of a higher number of TCD4+ lymphocytes in VAIN and condyloma cases. On the other hand, the alterations in the epithelial proliferation, such as hyperkeratosis and epidermoid squamous metaplasia were related to high-grade VAIN and condyloma. The findings of acanthosis and hyperkeratosis were related to the HIV/HPV infection, as well as the most remarkable colposcopic alterations.

Descriptors: Immunoglobulin A/immunology 2.Linfhocytes TCD4-positive/immunology 3.Linfhocytes TCD4-positive/pathology 4.Linfhocytes TCD8-positive/immunology 5.Linfhocites TCD8-positive/pathology.

## *Introdução*

## 1 Introdução

As infecções causadas por alguns vírus no homem predisõem à aquisição de certos tumores que podem ser considerados fatores de risco e que aumentam a incidência destes de modo análogo ao tabaco em relação ao câncer de pulmão e bexiga. Os cânceres humanos vinculados a vírus formam cerca de 15% dos tumores, constituindo o fator de risco mais importante depois do tabaco (Rojo, 1995). Existem várias abordagens que visam não só o entendimento de todo o mecanismo da ação viral intracelular como também a doença em si e sua prevenção. Atualmente, a imunidade das mucosas tem-se mostrado cada vez mais relevante porque representa a porta de entrada de várias dessas infecções, entre as quais, a provocada pelo HPV, afecção de grande relevância para a saúde pública (Alvarenga et al., 2000).

No passado, as verrugas genitais foram descritas por gregos e romanos e eram associadas à falta de higiene e ao homossexualismo. No final do século XVIII, em 1786, foram descritas por Hunter e associadas à manifestação da sífilis. Com o surgimento da microscopia eletrônica, em 1949, Strauss e colaboradores mostraram a presença de partículas virais nessas verrugas, relacionando-as como causa do processo. Em 1954, Barret, Silbart e Mcginley classificaram essas lesões como uma doença sexualmente transmissível. A partir de 1990, numerosos trabalhos mostraram a grande incidência do HPV entre as mulheres, as lesões



subclínicas e sua associação com os tumores do trato genital feminino (Alvarenga et al., 2000).

O HPV é um DNA-vírus. Apresenta capsídios protéicos icosaédricos sem envelope lipoprotéico e uma molécula de DNA circular dupla. O DNA viral pode apresentar-se de forma integrada à célula do hospedeiro. Possui capsídio viral icosaédrico com 50 a 55nm de diâmetro, composto por 72 capsômeros formados por duas proteínas estruturais, L1 e L2 sendo que a primeira corresponde a 90% do conteúdo protéico do vírus (Figura 1).

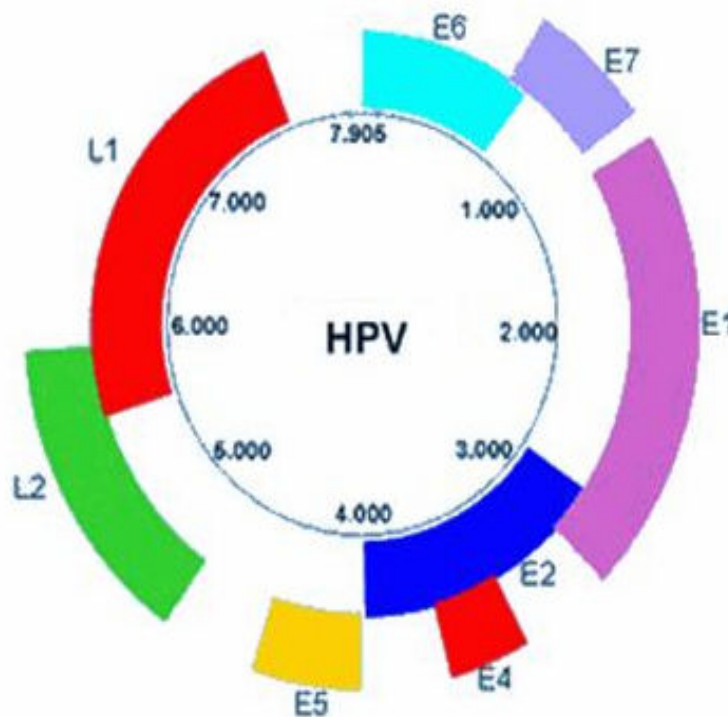


Figura 1 – Vírus HPV

O seu genoma é constituído por cerca de 8000 pares de base distribuídos num duplo filamento circular sendo que apenas o filamento positivo contém os dois genes principais estruturais tardios (L1 e L2) envolvidos na estrutura do capsídeo e sete ou oito genes funcionais precoces dependendo do tipo viral (E1 a E8) relacionados com os processos de replicação. Os tipos de HPV são muitos e identificados pelo grau de similaridade de seus DNA. A integração do DNA viral ao cromossomo da célula não ocorre aleatoriamente e sim em sítios específicos. O DNA viral possui diversos genes de transcrição precoce denominados de E1 a E8 (do inglês, early). Muitos desses genes podem se expressar de forma total ou parcial, codificando diversas proteínas. Os genes de transcrição tardia se denominam L1 e L2 (do inglês, late). A integração no genoma do hospedeiro ocorre através do gene E2, com a conseqüente ruptura desta unidade de transcrição, que se traduz como ativador da transcrição que atua na região de controle transcripcional. As proteínas codificadas por esses genes parecem ter a capacidade de superar o controle do ciclo celular do hospedeiro possibilitando agora esses oncogenes inativar o modo habitual de ação celular. Em quase todos os carcinomas do trato genital pode-se detectar transcritos E6 e E7 que têm a propriedade de imortalizar queratinócitos *in vitro*. A expressão dos genes E6 e E7 é necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento de um tumor maligno, já que as células infectadas com esses genes e transcrevendo-os ativamente não são capazes de induzir tumores em experiências animais (Rojo, 1995). Um genoma de DNA é considerado como um novo tipo de HPV quando cerca de

um terço deste difere em mais de 10% de qualquer tipo de HPV previamente conhecido. O que difere os tipos de HPV são as seqüências dos genes E6, E7 e L1. Esse vírus não é cultivável, sendo de grande importância para a saúde do trato genital inferior o seu relacionamento com o desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais de colo, vagina, vulva e seus respectivos carcinomas (Maciag et al.,1999). Os subtipos 6, 11, 42, 43 e 44 estão associados às lesões de baixo grau e os subtipos 16, 18, 31, 33 e 35 às lesões de alto grau, especialmente os subtipos 16 e 18.

Após a contaminação, o HPV instala-se nas células basais do epitélio, mas estas não permitem sua replicação. Nesta camada, ocorre a transcrição de uma fração do DNA viral, denominado epissomo. É a chamada infecção latente ou subclínica. À medida que se processa o amadurecimento do epitélio, as células superficiais são usadas para a replicação viral, ocasionando a atipia colocitótica que se caracteriza pela vacuolização do citoplasma causando um halo perinuclear, irregularidade, alargamento e condensação da cromatina nuclear, multinucleação, células poliplóides e aneuploidia (em lesões de alto grau).

A transmissão ocorre principalmente através da via sexual. A infecção pode ser transitória com ou sem manifestações clínicas ou apresentar-se como lesões visíveis, sintomáticas ou não. O diagnóstico da infecção pode ser feito através de exames como a colposcopia, vulvosscopia, anoscopia, citologia, anatomopatológico e de biologia molecular como hibridização *in situ*, captura híbrida e reação em cadeia da polimerase (PCR). Os

tratamentos atualmente utilizados não dão segurança de sua erradicação total e nem controle sobre as recorrências (Maciag et al., 1999).

Os níveis hormonais também são relacionados a uma maior prevalência do HPV e conseqüentemente, maiores riscos para o desenvolvimento das neoplasias intra-epiteliais e carcinomas do trato genital.

Por outro lado, a evolução ou regressão das lesões não é bem conhecida, devendo-se levar em conta o número de cópias virais, parceiros sexuais, gestações, paridade, infecções coexistentes, tabagismo, álcool, uso de anticoncepcionais hormonais e até fatores socioeconômicos. Deve-se ressaltar que dentre os fatores citados, o principal determinante da evolução ou regressão da infecção por HPV é sem dúvida, o fator imunológico.

A imunidade a um agente infeccioso é a resistência natural ou adquirida, fornecida pelo sistema imunológico que pode ser parcial ou completa, específica ou inespecífica, de longa duração ou temporária.

Os diferentes tipos de resposta imune enquadram-se em duas categorias: respostas inatas ou não adaptativas e respostas imunes adaptativas. A principal diferença entre esses dois tipos é que a resposta imune adaptativa é específica para um patógeno e suas principais características são a memória e a especificidade. São representados pelos linfócitos e são enquadrados em duas categorias básicas: linfócitos T e linfócitos B. Os linfócitos T controlam o desenvolvimento dos linfócitos B, participam na destruição de patógenos e de células infectadas por vírus. Os

linfócitos B estão geneticamente programados para codificar um receptor específico para um determinado antígeno, se diferenciar em plasmócitos, e se ligar a esse, neutralizando-o. A resposta imune inata é representada por células fagocitárias como os monócitos, macrófagos e neutrófilos. Ligam-se aos microorganismos e os destroem utilizando sistemas de reconhecimento inespecíficos, sendo a primeira linha de defesa contra infecções.

Sabe-se que a imunidade (inata e adquirida) tanto sistêmica como local estão envolvidas em todo processo da contaminação viral, transmissão e manifestação clínica ou não de lesões. O mecanismo da contaminação e a variabilidade do período de latência são características dessa infecção que mais inspiram estudos levando-se em conta a presença do genoma viral num tecido aparentemente saudável (Greslin et al. 1998). Assim, a carcinogênese induzida pelo HPV envolve fatores genéticos, proteínas e sua interação ao funcionamento celular.

A resposta imune humoral nas mucosas resulta da atividade dos anticorpos do tipo gamaglobulinas formadas por plasmócitos. As imunoglobulinas constituem um grupo de glicoproteínas presentes no soro e fluidos teciduais de todos os mamíferos. Existem cinco classes distintas de moléculas de imunoglobulinas que são designadas de IgG, IgA, IgM, IgD, e IgE. Estas imunoglobulinas diferem no tamanho, cargas elétricas, composição de aminoácidos e conteúdo de carboidratos. Existem quatro tipos de imunoglobulinas que consiste em uma unidade com duas cadeias de polipeptídios leves, idênticos e duas cadeias de polipeptídios pesados unidas por pontes de dissulfeto. As classes e subclasses dessas moléculas

são determinadas por suas cadeias pesadas. subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) e duas subclasses de IgA (IgA1 e IgA2), mas não foram descritas subclasses de IgM, IgD e IgE. A isso se denomina variação isotípica.

A IgA representa 15 a 20% das imunoglobulinas humanas séricas. É a imunoglobulina predominante nas secreções mucosserosas como saliva, colostro, leite, secreções traqueobronquiais e geniturinárias. Embora a IgA seja um componente relativamente pequeno na imunidade humoral sistêmica, exerce um papel fundamental na imunidade das mucosas impedindo a ligação das bactérias às células epiteliais, ou neutralizando toxinas. A IgA secretora pode ser IgA1 ou IgA2, mas esta última, devido ao maior peso molecular, é mais abundante nas secreções mucosserosas, onde associa-se com outra proteína formando o composto secretor. Assim, torna-se um anticorpo capaz de atravessar membranas epiteliais e auxiliar na prevenção dos microorganismos infecciosos. A IgA é a subclasse predominante no soro e geralmente, tem sua origem na medula óssea. Sua síntese ocorre nos tecidos linfóides e é transportada para dentro do lume dos órgãos revestidos de mucosa. É a principal classe de anticorpos que pode ser ativa e eficientemente secretada através dos epitélios. Alguns linfócitos B se diferenciam em células produtoras de IgA onde depois fixam-se na lâmina própria ou migram para tecidos de mucosa ou órgãos linfóides. Há uma maior produção de IgA durante a gestação e na fase lútea no ciclo menstrual da mulher (Figura 2).

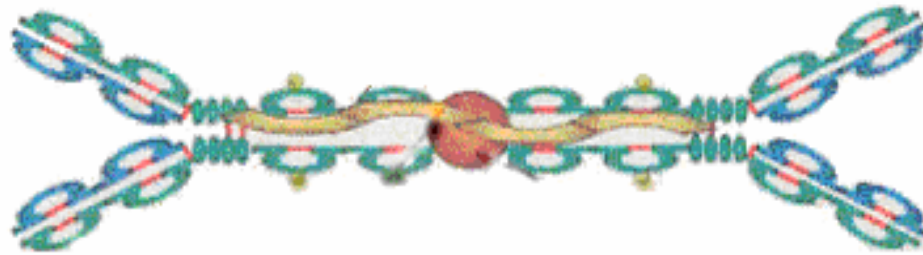


Figura 2 - IgA

A infecção pelo HPV se dá através da superfície das mucosas e a produção de IgA pode funcionar neutralizando o HPV intracelular (Brandtzaeg, 1997).

Assim como o HPV, o HIV, causador da AIDS, também envolve as mucosas. Os anticorpos IgA além de formarem uma barreira contra o HIV, também podem neutralizar os vírus intracelularmente (Souza et al.,2001).

A AIDS é uma doença que determina uma imunossupressão severa com destruição e alterações dos linfócitos favorecendo o aparecimento de inflamações, infecções e neoplasias.

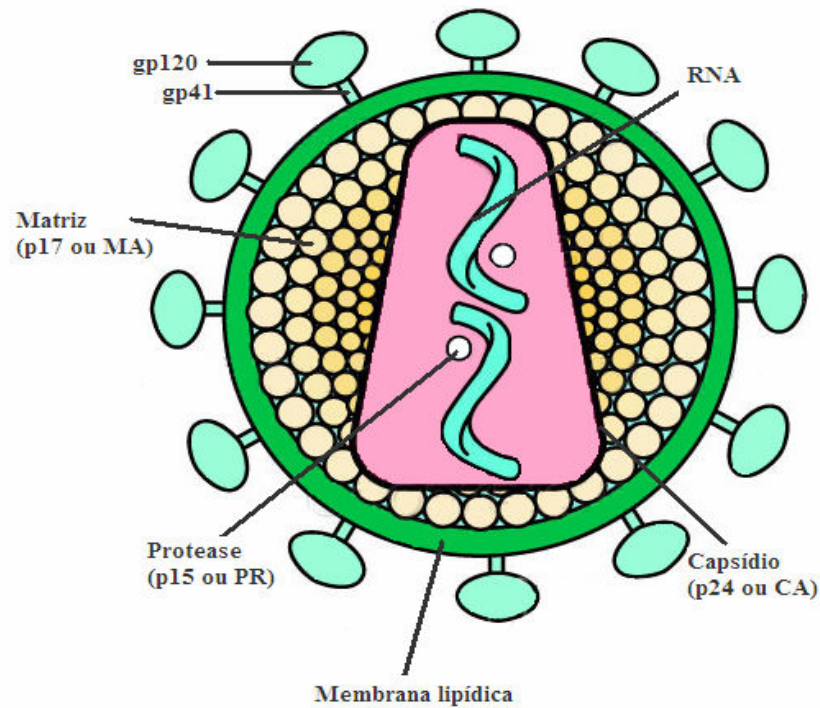


Figura 3 – Vírus HIV

O HIV possui duas variantes, o HIV-1 e o HIV-2. É um RNA-vírus de fita dupla com 100 a 120nm de diâmetro (Figura 3). A infecção pelo HIV provoca depleção e enfraquecimento funcional de células T CD4+ e aumento de células T CD8+ ativadas e irresponsivas, assim como aumento de auto-anticorpos e complexos imunes. A maioria das infecções resulta de reativação de organismos latentes no hospedeiro ou de organismos cosmopolitas aos quais se está constantemente expostos. O tratamento muitas vezes apenas suprime as infecções ao invés de erradicá-las, tornando as recidivas habituais. O tratamento com antivirais tem esquemas com monoterapia ou combinações de medicações e o período ideal para o início da terapia ainda é controverso, mas basicamente utiliza-se da



dosagem de TCD4+ no sangue quando está repetidamente baixa como parâmetro e em pacientes assintomáticos.

O exame colpocitológico tem relevância na avaliação da integridade da mucosa vaginal e diferenciação entre um processo inflamatório e displasia provocada pelo HPV. A utilização de métodos de biologia molecular contribui na resolução de citologias alteradas (Swygart,1997; Vinokurova et al., 2005). Ogilvie et al. (2005) concluíram que a qualidade da coleta com material adequado mostra uma eficácia superior a 70% para o diagnóstico de infecção por HPV tanto na citologia como nos exames de biologia molecular como a hibridização *in situ*. Garuti et al. (1989) em estudo semelhante chegaram a 86,2% de sensibilidade para o método.

Frisch et al. (1990) descreveram a importância da colposcopia no acompanhamento das alterações citológicas inflamatórias e avaliação das suas possíveis mudanças citológicas ou histológicas estando de acordo com este estudo. Nos casos de infecção subclínica ou latência a hibridização *in situ* nos tecidos ajuda sobremaneira na caracterização da infecção pelo HPV (Schneider et al.,1991).

A relação entre o HIV e HPV e as lesões precursoras de tumores é complexa e não é ainda bem compreendida. A imunossupressão provocada pelo HIV favorece a suscetibilidade ao HPV que pode se manifestar de acordo com o grau de imunocomprometimento do hospedeiro (Rojo,1995).

*Objetivos*

## 2 Objetivos

Em pacientes infectadas pelo HPV e co-infectadas pelo HPV/HIV pretende-se tentar estabelecer:

- A resposta imune da mucosa, pela quantificação dos plasmócitos produtores de IgA *in situ* nas lesões
- A eficiência do exame colpocitológico na discriminação dos padrões de patologia da mucosa vaginal
- A frequência dos padrões citológicos e as infecções virais pelo HPV e HIV
- A importância da infecção pelo HPV e co-infecção HPV/HIV na frequência de alterações colposcópicas
- A relação entre a presença do HPV, determinada por hibridização *in situ* e as alterações histológicas
- A resposta imune *in situ*, pela detecção quantitativa de subtipos de linfócitos TCD4+ e TCD8+ na mucosa vaginal
- A relação entre a diferenciação epitelial, a infecção pelo HPV e sua importância na co-infecção pelo HIV



*Métodos*

### **3 Métodos**

Estudaram-se pacientes que são acompanhadas no ambulatório de Colposcopia da Casa da Aids, coordenado pela Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Serviço de Extensão ao atendimento de pacientes HIV/AIDS da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de setembro de 2004 a junho de 2006 e no Setor de Colposcopia do Centro Diagnóstico do Laboratório Fleury, São Paulo.

No ambulatório de Colposcopia são realizados colposcopia, vulvosscopia e anoscopia de acordo com a solicitação e rotina ginecológica estabelecida pelos especialistas que assistem às pacientes da Casa da Aids (Figuras 4 e 5). Foram feitos 1442 exames no período supracitado e 112 biópsias de vagina. A realização de biópsia foi feita sempre de acordo com a presença de lesão colposcópica que indicou a realização desta. Desse material, utilizou-se os 55 resultados para o presente estudo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, descartando-se 57. Quanto ao Centro Diagnóstico do Laboratório Fleury, foram consultados 26 resultados de exames que coincidiam com esses mesmos critérios totalizando, portanto, 81 casos estudados. Os exames seguiram a padronização da Sociedade Brasileira de Genitoscopia.

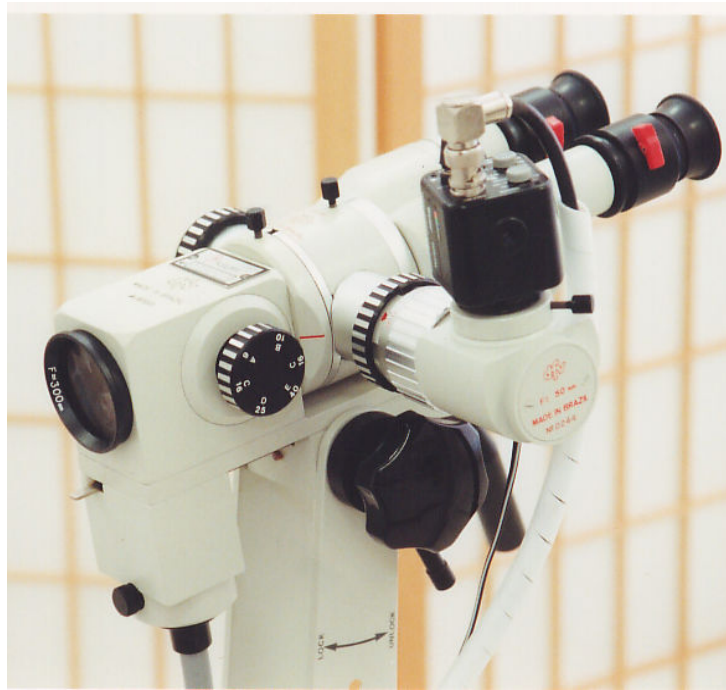


Figura 4 - Colposcópico

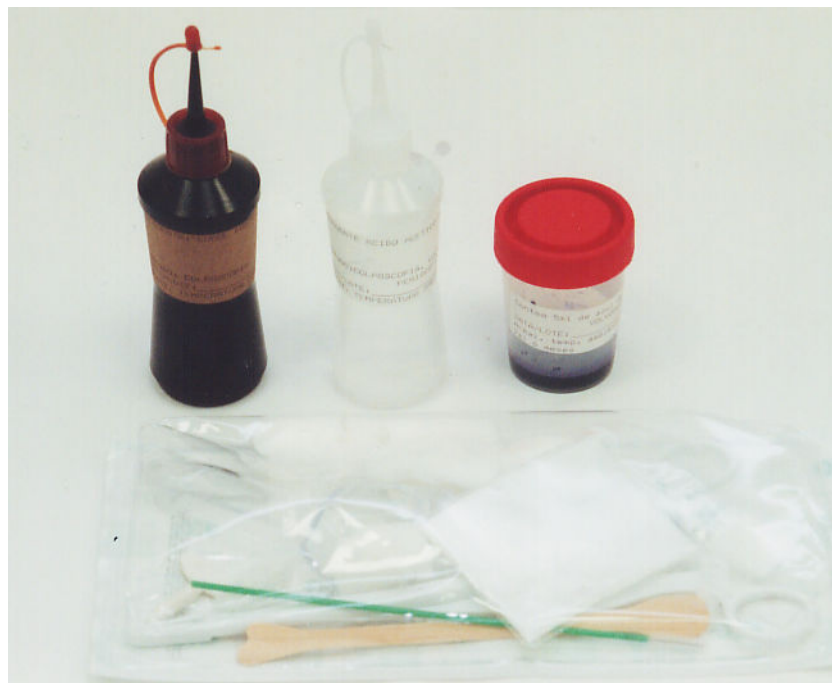


Figura 5 – Materiais e soluções usadas na colposcopia

As pacientes foram divididas em três grupos distintos para o estudo proposto. Um grupo de mulheres sem infecção pelo HPV e sem infecção pelo HIV, chamado de GRUPO I ou controle. Um grupo de mulheres com infecção pelo HPV e sem infecção pelo HIV, chamado de GRUPO II e um grupo de mulheres com infecção pelo HPV e pelo HIV, chamado de grupo III.

Os critérios de inclusão foram:

- Avaliação colposcópica
- Necessidade de realização de biópsia de vagina durante o exame colposcópico
- Tamanho representativo do fragmento suficiente para a realização de todos os procedimentos imuno-histoquímicos para a pesquisa da resposta imune *in situ*
- Ausência de restrição pessoal da paciente à participação no estudo e assinatura do termo de consentimento
- Ter sorologia para HIV negativa (Elisa e Western-Blot) nos casos utilizados para controle e com infecção exclusiva por HPV
- Ter sorologia positiva para HIV (Elisa e Western-Blot), pesquisa para HPV positiva e diagnóstico clínico e laboratorial de Aids para as pacientes do ambulatório da Casa da Aids
- Ter flora vaginal normal, confirmada pela cultura do conteúdo vaginal
- Ausência de outras doenças vaginais associadas



Os critérios de exclusão foram:

- Biópsia de vagina com tamanho do fragmento insuficiente para os estudos imuno-histoquímicos
- Ter sorologia positiva para HIV (Elisa e Western-Blot) nos casos utilizados para grupo controle
- Ter sorologia positiva para HIV (Elisa e Western-Blot), mas sem diagnóstico clínico e laboratorial de Aids para as pacientes da Casa da Aids
- Ter flora vaginal alterada confirmada pela cultura do conteúdo vaginal
- Ter qualquer outra doença vaginal associada
- Não consentimento da paciente em participar do estudo

Foram analisados os seguintes dados das pacientes na ocasião do atendimento:

- Idade
- Resultado da colpocitologia oncológica segundo a classificação de Bethesda ou Papanicolaou
- Alteração colposcópica que indicou feitura da biópsia de vagina seguindo a padronização da Associação Brasileira de Genitoscopia
- Valor de linfócitos TCD4+ no sangue
- Infecção por HIV (Elisa e Western-Blot)
- Utilização regular ou não da medicação anti-retroviral

As alterações colposcópicas que motivaram a indicação e a feitura de biópsia foram:

- Epitélio plano acetobranco (Figura 6).

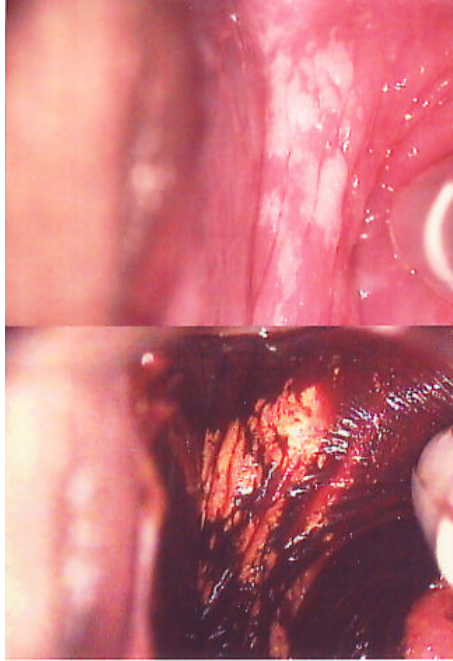


Figura 6 – Epitélio plano acetobranco em parede vaginal com prova de Schiller positiva

- Epitélio micropapilar acetobranco (Figura 7)

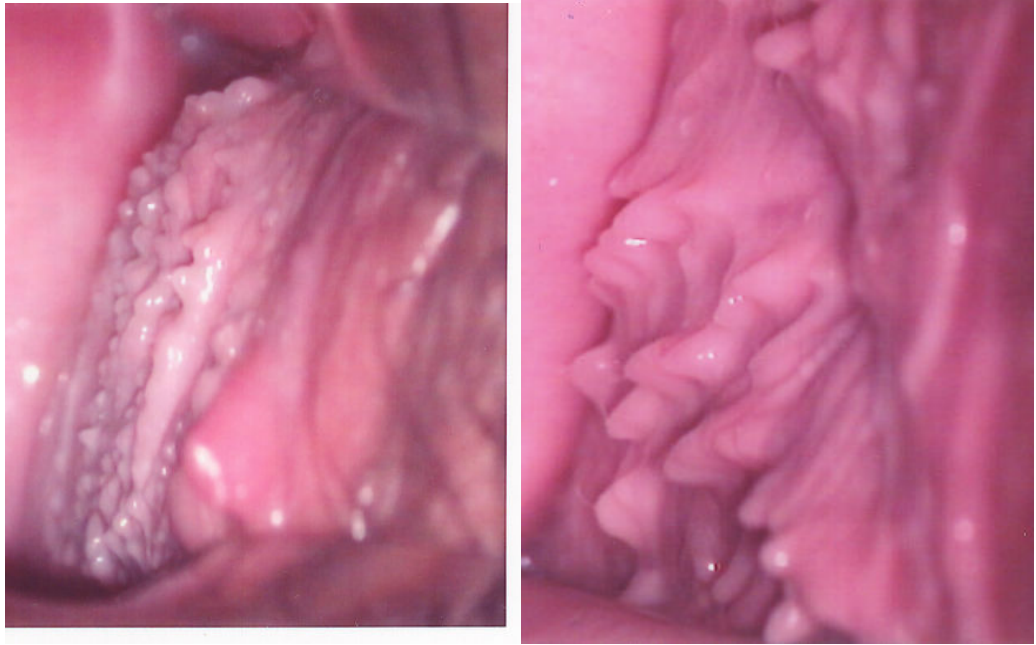


Figura 7 – Epitélio micropapilar acetobranco em parede vaginal

- Lesões condilomatosas (Figuras 8, 9 e 10)



Figura 8 – Lesão condilomatosa em parede vaginal

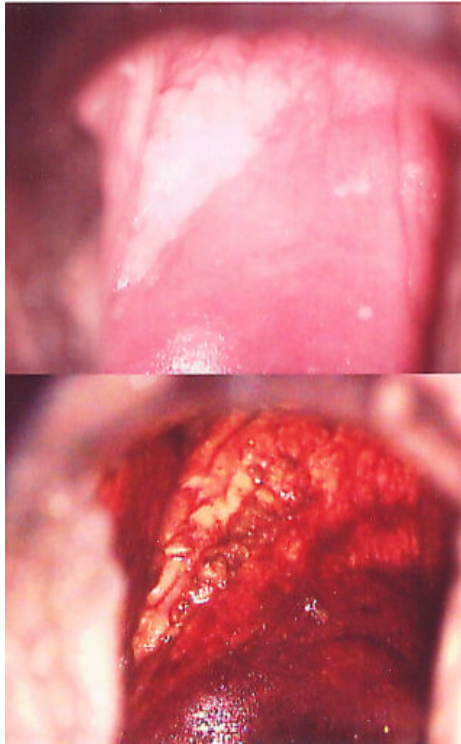


Figura 9 – Lesão condilomatosa em parede vaginal



Figura 10 – Lesão condilomatosa em parede vaginal

- Prova de Schiller positiva (Figura 11)

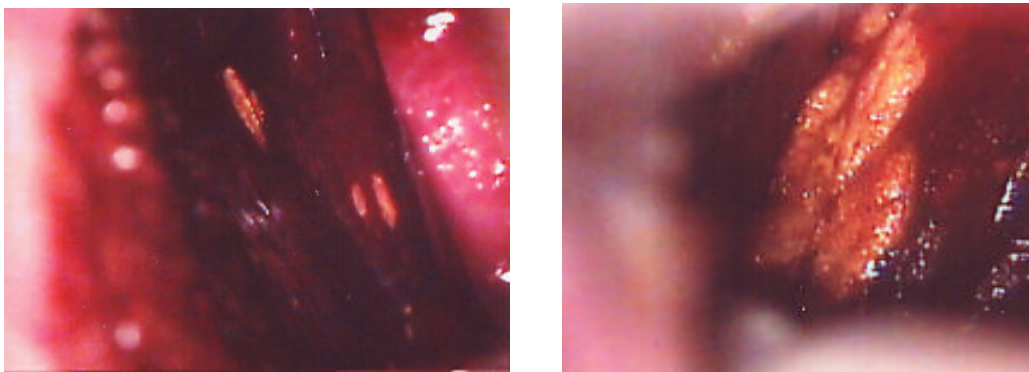


Figura 11 – Prova de Schiller positiva em parede vaginal

Durante a colposcopia, após aplicação de ácido acético a 5% e solução de lugol para a prova de Schiller efetuou-se biópsia dirigida de vagina, utilizando-se pinça de Gaylor-Medina.(Figura 12).

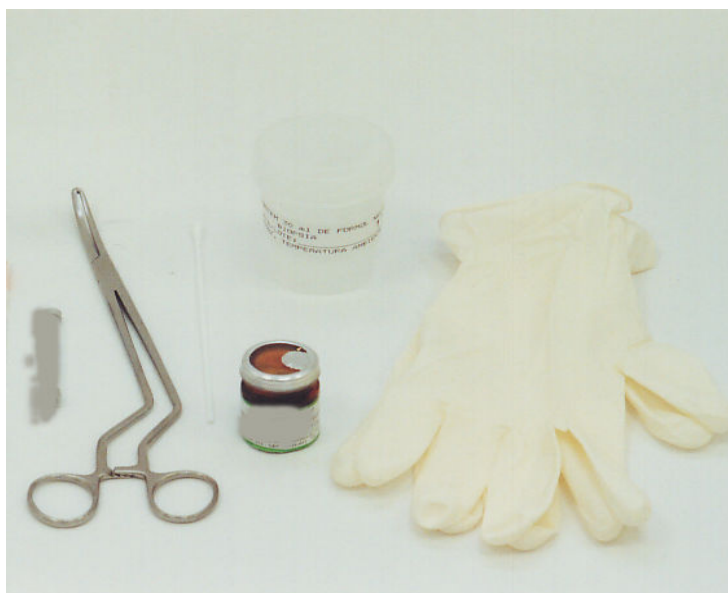


Figura 12 – Material utilizado para a realização de biópsia de vagina

O material de biópsia foi fixado em formol a 10% tamponado, e encaminhado para estudo histológico no Laboratório da Disciplina de Patologia de Moléstias Transmissíveis do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os fragmentos foram processados de acordo com procedimentos habituais para inclusão em parafina e microtomia, corando-se os cortes pela hematoxilina-eosina (HE).

A análise e descrição histológica seguiram a padronização de Wright e colaboradores, baseadas na classificação de Richart (Richart, 1965).

Além do exame anatomopatológico habitual, também foi realizada semiquantificação histológica seguindo uma escala de 0 a 3 correspondendo a: 0 (ausente), 1 (discreto), 2 (moderado) e 3 (intenso).

Foram avaliados os seguintes eventos histológicos:

- Acantose (Figura 13)

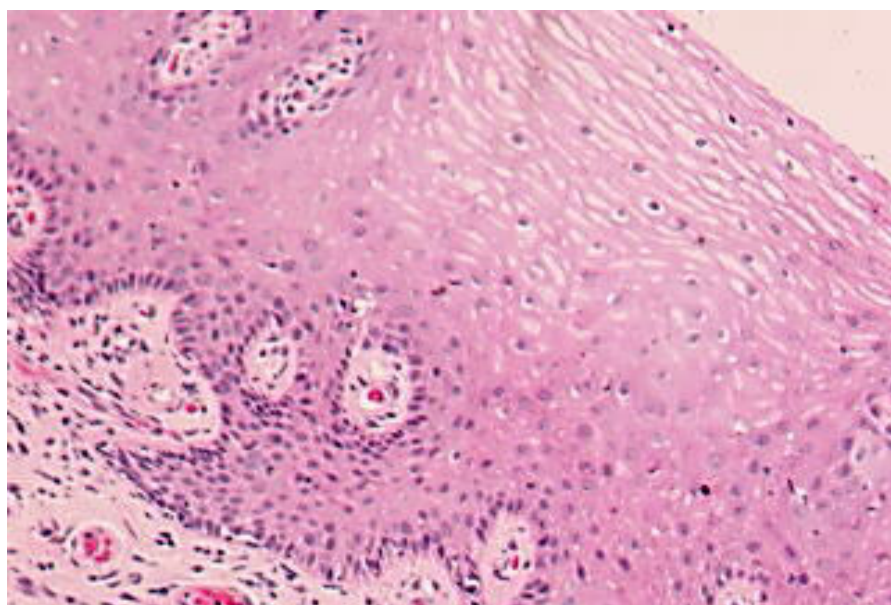


Figura 13- Biópsia de vagina, HE, x 100

- Hiperqueratose (Figura 14)

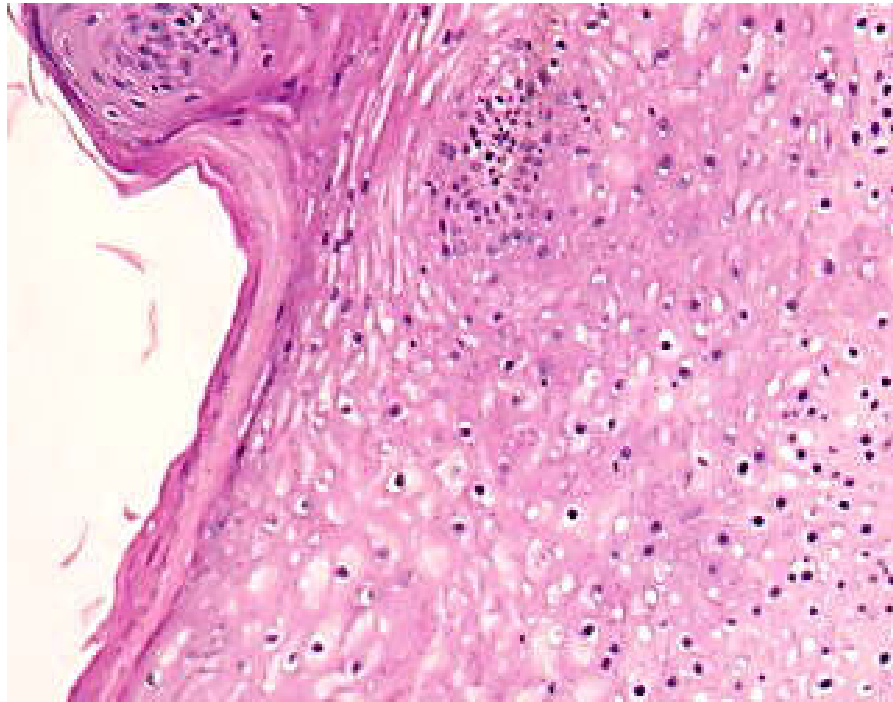


Figura 14 - Biópsia de vagina HE x100

- Metaplasia escamosa epidermóide (Figura 15)

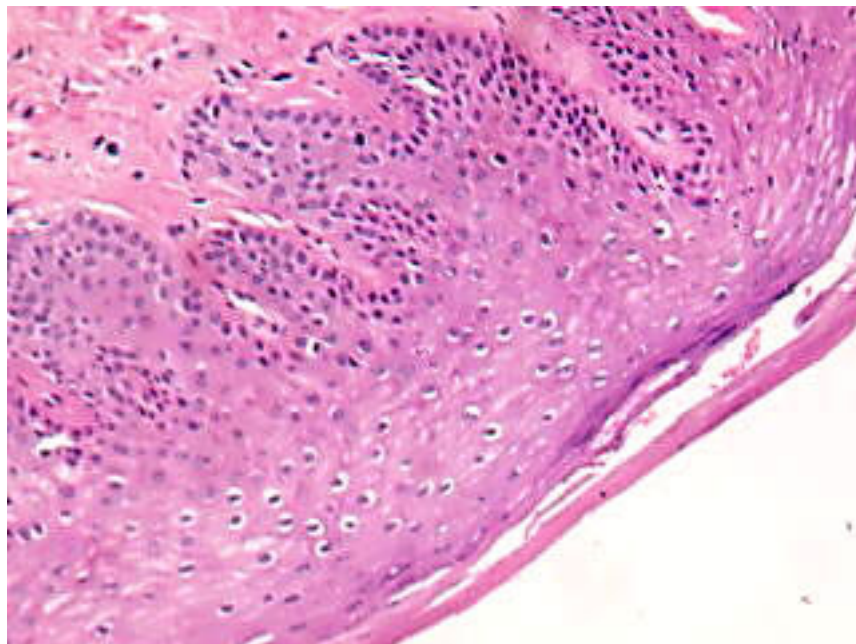


Figura 15- Biópsia de vagina. HE x 100

Levando-se em conta o quadro histológico, foram consideradas a presença de lesão de baixo grau (NIVA I), alto grau (NIVAll) e condiloma como lesões positivas, induzidas pelo HPV (Figuras 16, 17 e 18) e a ocorrência de vaginite crônica, como parâmetro negativo (Figura 19).

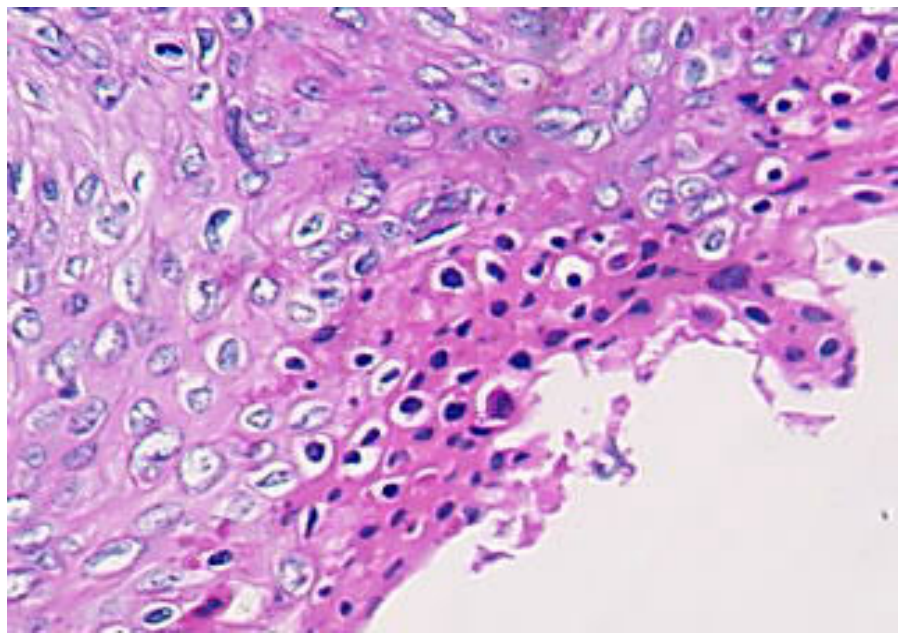


Figura 16- Biópsia de vagina: lesão de baixo grau (NIVA I), HE x 200



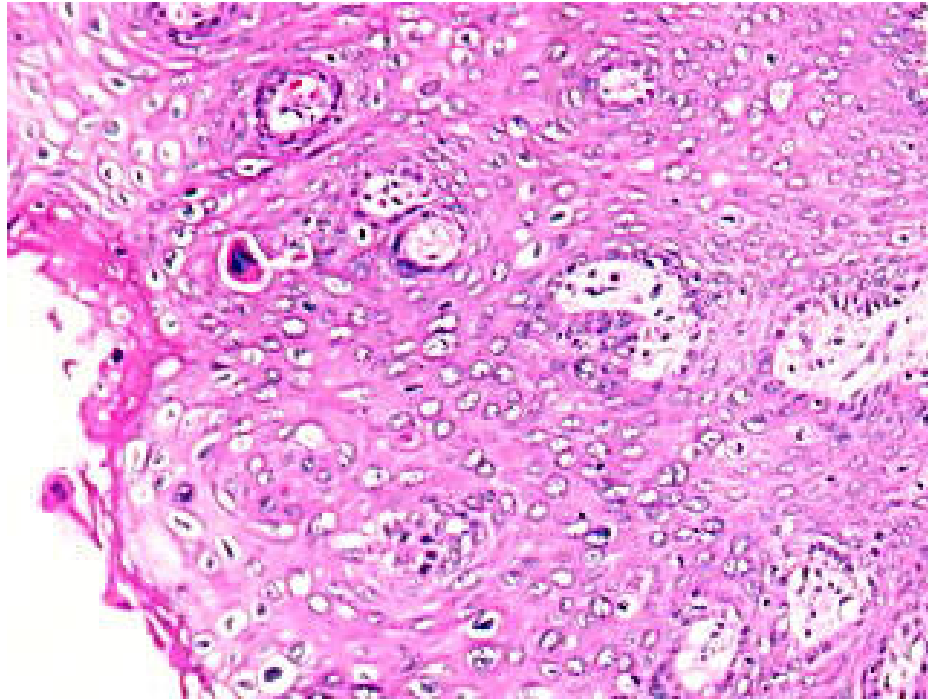


Figura 17- Biópsia de vagina: lesão de alto grau (NIVAI), HE x 100

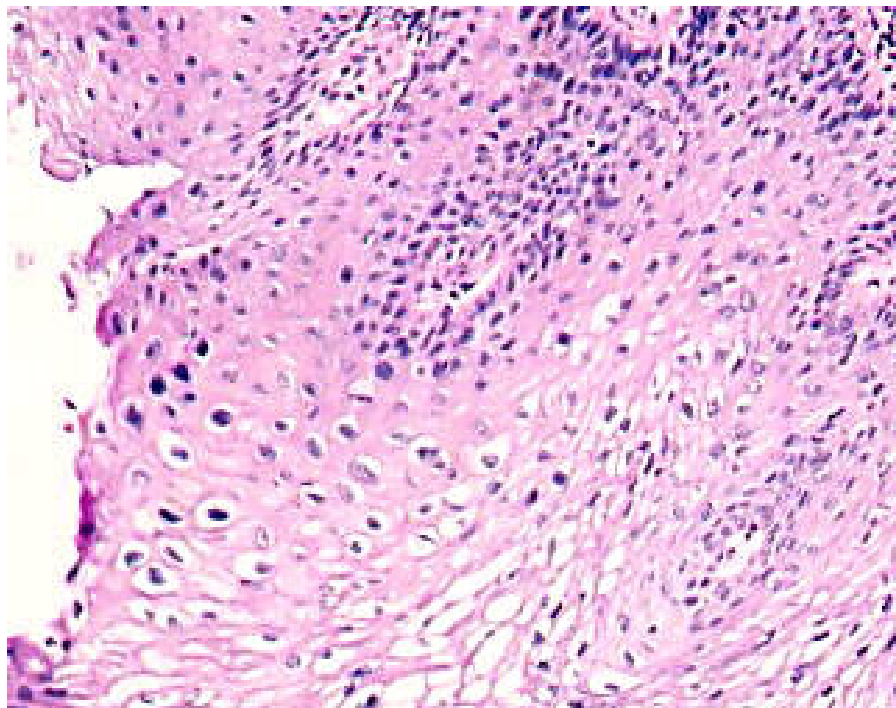


Figura 18 – Biópsia de vagina: condiloma, HE x 200



Figura 19 – Biópsia de vagina: vaginite crônica, HE x 100

Para a detecção da presença de HPV foi realizada hibridização *in situ* (Figura 20). A escolha desse método foi feita devido à sua boa sensibilidade, de ser possível a utilização do material coletado mesmo após a feitura dos blocos de parafina sem prejuízo do exame anatomopatológico e permitir ótima correlação com as lesões histológicas. Utilizou-se o Kit da Dako, CSA – códigos: K1500; sondas: pool-Y1404, de amplo espectro para pesquisa dos subtipos 6-11-16-18-30-31-33-35-45-51-52; sonda Y1411, para 6-11; sonda Y1412 para 16-18; sonda Y1413 para 31-33 e a solução adstringente-53500 realizando-se os seguintes passos:

- As lâminas foram imersas em xilol em dois tempos de 15 minutos e em seguida passadas numa bateria de álcool (100 a 70%) para desidratação dos cortes. Depois, as lâminas foram lavadas em água destilada

- Para a recuperação antigênica foi usada uma solução de ácido cítrico pH 6,0 a 10%. Foram realizados quatro banhos de quatro minutos, sendo o aquecimento feito em forno de microondas. No primeiro banho, o forno foi graduado em potência máxima, verificando-se o tempo de fervura e nos três restantes, em potência mínima. Ao término dos banhos, as lâminas foram deixadas em temperatura ambiente por quinze minutos para que ocorresse o resfriamento e lavadas em água destilada por três minutos
- Foram feitos quatro banhos de cinco minutos cada com água oxigenada 10 volumes, seguido de nova lavagem com água destilada e imersão em leite desnatado a 6% por cinco minutos
- A incubação do material com a sonda para marcação do HPV foi feita em estufa a noventa e cinco graus Celsius por cinco minutos. Após, as lâminas foram incubadas a trinta e sete graus Celsius por uma noite. A sonda utilizada é um pool dos onze tipos de HPV mais freqüentes
- No dia seguinte, o material passou por três lavagens de três minutos em solução tampão (50mmol/l de TRIS pH 7,6; 0,3 mol/l de NaCl e Twen 0,1%) e ficou em solução adstringente (1:50 de água destilada ou deionizada) por trinta minutos a cinquenta e seis graus Celsius
- Após três novas lavagens com a solução tampão, foi usado parte do “kit” CSA. Como primeiro passo foi colocado SABC (na diluição de 1:70) por quinze minutos em temperatura ambiente. Em seguida, o material passou por nova lavagem e ocorreu a aplicação do amplificador biotil tiramida por 15 minutos em temperatura ambiente. Uma nova lavagem foi

realizada e depois incubação com estreptavidina por quinze minutos em temperatura ambiente

- As lâminas foram colocadas em solução tampão. A revelação ocorre de maneira semelhante às reações de imuno-histoquímica com a utilização de 3'3 Diaminobenzidina 0,04% acrescida de NiCl<sub>2</sub> 0,04%

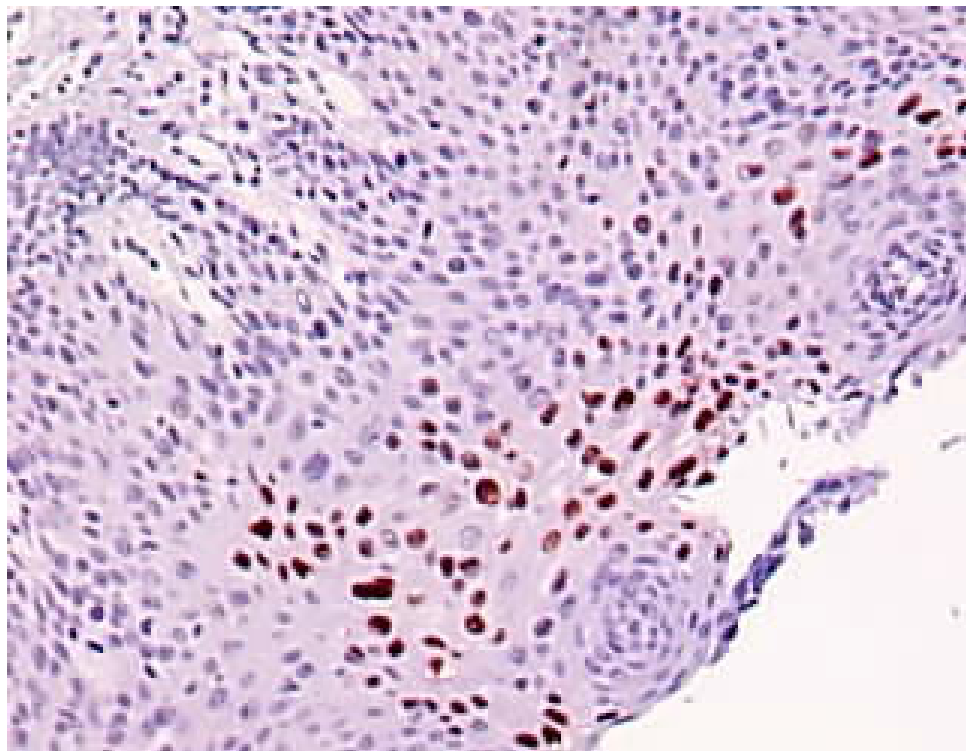


Figura 20 – Biópsia de vagina. Hibridização in situ - 200x

Foram realizados estudos imuno-histoquímico com marcadores para linfócitos T CD4+ (DAKO) e linfócitos T CD8+ (DAKO) e IgA+ (DAKO, MxH IgA, Alpha ChM). Para a realização desta técnica as lâminas do material parafinado foram submetidas a:

- Desparafinização
- Hidratação com álcoois
- Bloqueio da peroxidase endógena com água oxigenada a 3%
- Recuperação antigênica (irradiação por microondas ou digestão enzimática)
- Incubação com antígeno primário; secundário e com complexo streptavidina- biotina-peroxidase
- Revelação com o substrato cromógeno diaminobenzidina escuro,
- Contracoloração com hematoxilina-eosina de Mayer
- Desidratação com álcoois e xilol
- Montagem com resina Permount
- Visualização em microscópio óptico

A avaliação da imunidade tecidual foi feita através de contagem de IgA (Fig. 21), linfócitos TCD4+ (Fig. 22) e TCD8+ (Fig. 23). Essa quantificação tecidual foi realizada utilizando-se método morfométrico com auxílio da campimetria. Fez-se a contagem na área em cinco campos utilizando-se a ocular com graticulo com área de 0,0625 mm<sup>2</sup> e aumento de 400X.

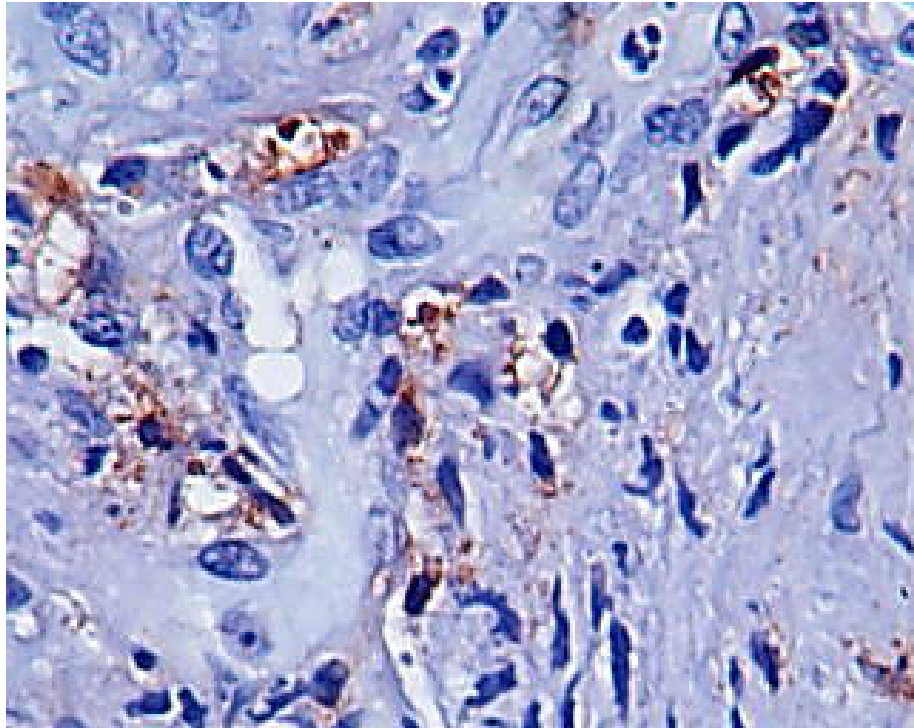


Figura 21 – Biópsia de vagina. Imuno-histoquímica IgA – 400x

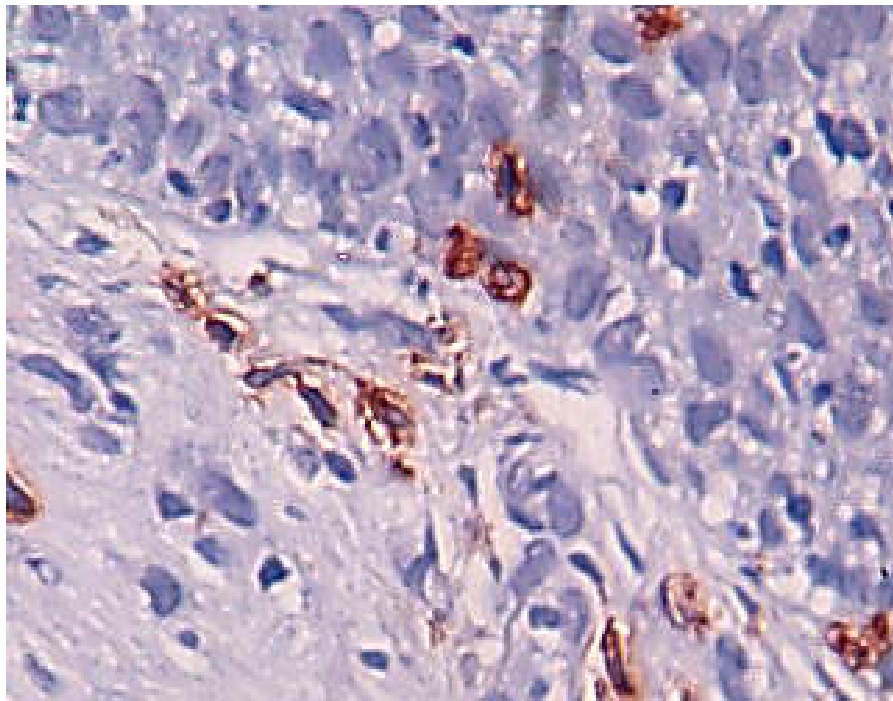


Figura 22 – Biópsia de vagina. Imuno-histoquímica linfócitos TCD4+ x 400

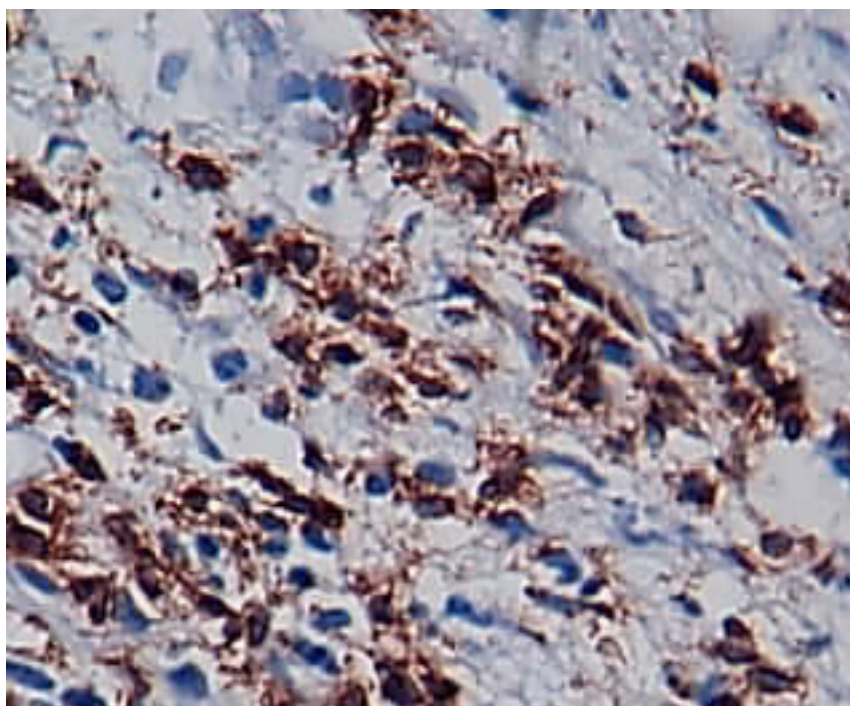


Figura 23 – Biópsia de vagina. Imuno-histoquímica linfócitos TCD8+ x 400

Os dados das pacientes foram analisados de acordo com as definições em Métodos, utilizando o pacote estatístico Statistica 5.0 for Windows (StatSoft Inc.,1995). Dados comparativos de freqüências foram analisados utilizando o teste de Chi-quadrado, para tabelas 2 x n e sua associação ao teste exato de Fisher, para tabelas 2x2. Dados quantitativos foram analisados pelo teste de t de Student, em grupos dicotômicos, ou pelo teste de análise de variância ANOVA, para análise com mais de 02 grupos, após criteriosa avaliação da homogeneidade de variâncias. Triagem prévia foi feita pelo estudo de correlações de Pearson entre variáveis numéricas ou ordinais (dados não mostrados). As diferenças foram consideradas significantes quando a probabilidade de igualdade era menor que 5%( $p < 0.05$ ), com uma força do teste de 90% ou erro tipo II de 0.1.

*Resultados*



## 4 Resultados

Foram estudadas 81 pacientes que foram divididas em grupos levando-se em consideração os seguintes dados coletados e os critérios já mencionados:

- Grupo I - controle, representado por 13 pacientes, sem infecção pelo HIV e com hibridização *in situ* para HPV negativa
- Grupo II - representado por 13 pacientes, sem infecção pelo HIV e com hibridização *in situ* para HPV positiva
- Grupo III - representado por 55 pacientes, com infecção pelo HIV e com hibridização *in situ* para HPV positiva

A idade das pacientes estudadas teve uma variação de 18 a 64 anos. O uso regular e correto da medicação anti-retroviral foi confirmada 37 pacientes com AIDS e negado por 18.

Nas pacientes com Aids, utilizou-se 350 células por milímetro cúbico como parâmetro para os valores de TCD4+ no sangue, tendo sido menor em 18 delas e 37 tiveram valores maiores que este.

Observando as 81 amostras disponíveis para o presente estudo, foram iniciadas a análise com a comparação de eventos em relação ao padrão citológico encontrado no esfregaço cervico-vaginal de acordo com as definições descritas em Métodos. Os dados obtidos podem ser observados a seguir nos gráficos, tabelas e histogramas associados.

Tabela 1 – Análise comparativa de eventos clínicos, colpocitológicos e histológicos em relação aos padrões citológicos selecionados na amostra estudada.

Evento	Padrão citológico		Significância
	Inflamatório	Suspeito de NIVA	
Idade em anos (média ±DP)	37,3±8,7	38,2±10,2	NS
Padrão colposcópico:		9/32(28,1%)	NS
Schiller (%)	16/49(32,7%)	11/32(34,4%)	
Micropapilar (%)	12/49(24,5%)	11/32(34,4%)	
ÁreaAcetobranca (%)	19/49(38,8%)	1/32(3,1%)	
Condiloma(%)	2/49(4,1%)		
HPV+ por hibridização <i>in situ</i> (%)	38/49(77,5%)	30/32(93,7%)	P<0.05
Infecção pelo HIV (%)	34/49(69,4)	11/21(52,4%)	NS
TCD4+circulantes			NS
Normal (%)	15/49(30,6%)	11/32(34,8%)	
Diminuído (%)	16/49(32,7%)	10/32(31,3%)	
Baixo (%)	18/49(36,7%)	11/32(34,8%)	
Achado histológico:			P<0,001
Vaginite crônica	29/49(59,2%)	4/32(12,5%)	
Acantose e Hiperqueratose	3/49(6,1%)	-	
NIVA I	11/49(22,5%)	22/32(68,8%)	
NIVA II	2/49(4,1%)	2/32(6,2%)	
Condiloma	4/49(8,2%)	4/32(12,5%)	
Células TCD4 circulantes em HIV+	397±207	402±272	NS
células/mm3 média± DP(N)	(34)	(21)	
Uso de agentes anti-retrovirais (%)	26/34(76,5%)	14/21(66,6%)	NS
Células TCD4+ no tecido/mm2	30,6±24,8	34,9±28,1	NS
Células TCD8+ no tecido/mm2	25,9±23,0	37,2±26,1	P<0.05
Células IgA + no tecido/mm2	5,6±5,7	5,6±5,2	NS
Frequência de acantose(%)	40/49(81,6%)	29/32(90,6%)	NS
Frequência de hiperqueratose(%)	30/49(61,2%)	25/32(78,1%)	NS
Frequência de metaplasia escamosa epidérmica(%)	14/49(28,6%)	15/32(46,9%)	NS

NS = sem diferença significativa

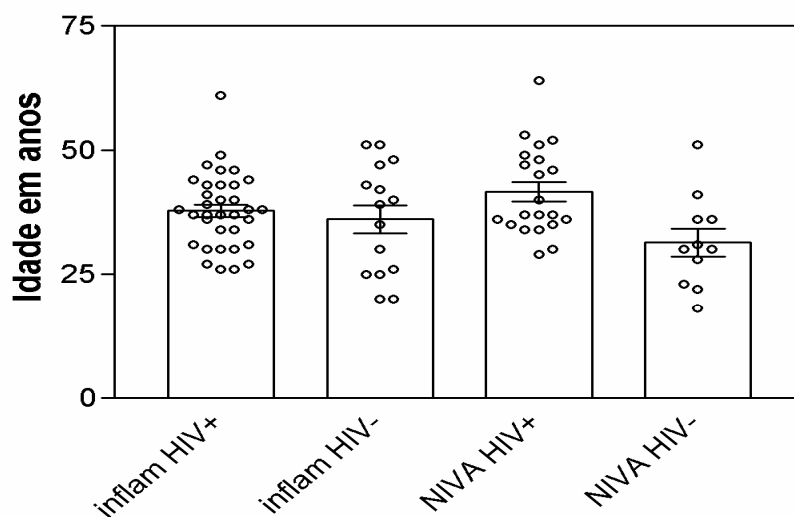
Inflamatório = citologia classe II de Papanicolaou

Suspeito de NIVA = citologia classe III de Papanicolaou

Constatou-se que não houve diferença significativa entre os padrões inflamatório ou suspeitos de neoplasia em relação à idade das pacientes, a infecção pelo HIV, número de células TCD4+ circulantes ou uso de terapia anti-retroviral nas mulheres com infecção por HIV e Aids. Quanto à histologia, não houve diferença significativa no número de células TCD4+ no tecido e nas alterações teciduais histológicas como acantose, hiperqueratose e metaplasia escamosa epidermóide.

Não foram evidenciadas diferenças significativas na semiquantificação e na quantificação de IgA+ nos grupos inflamatório, infectados pelo HPV ou co-infectado por HPV/HIV.

Em relação à idade das pacientes houve tendência a uma maior frequência entre os 25 e 50 anos nas mulheres com infecção pelo HIV.



Inflamatório = inflam; Positivo = +; Negativo = -

Gráfico 1 - Gráfico relacionando idade, exame colpocitológico e infecção pelo HIV.

Observa-se no gráfico 1 um predomínio maior no número de exames colpocitológicos com padrão inflamatório e suspeito de neoplasia nas pacientes com idade entre 35 e 40 anos e com infecção por HIV.

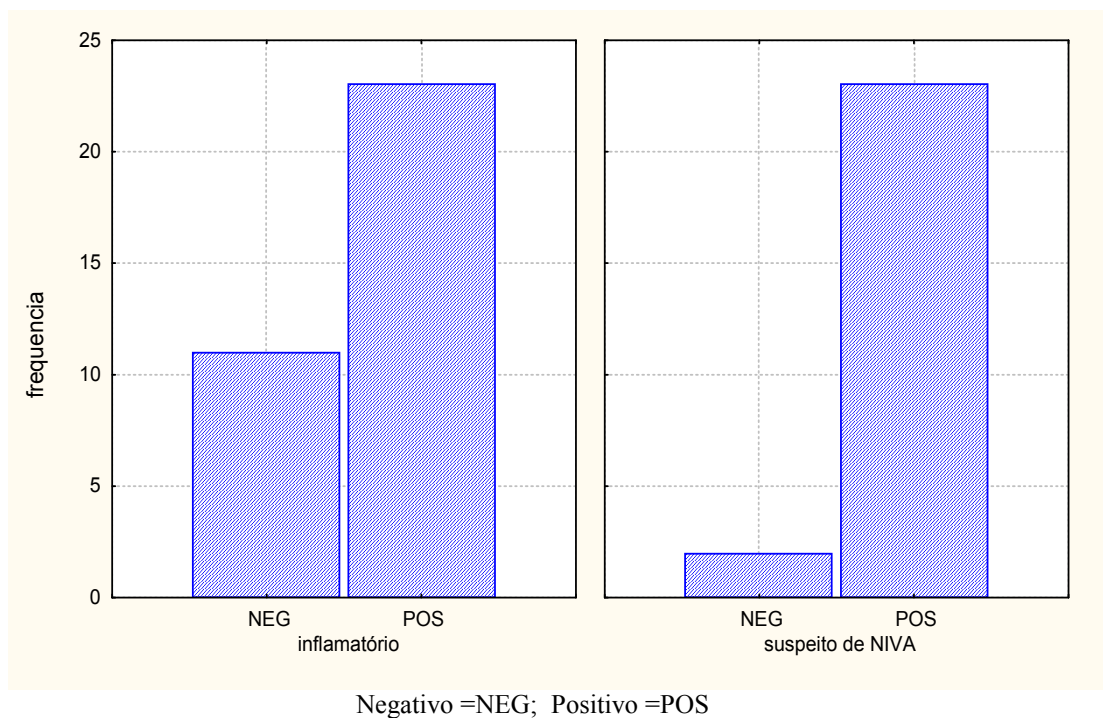


Gráfico 2 – Histograma de frequência de alterações do exame colpocitológico e a positividade para infecção pelo HPV.

O gráfico 2 mostra maior positividade para a infecção pelo HPV entre as pacientes com exames colpocitológicos suspeitos de NIVA.

Observou-se maior frequência maior de infecção por HPV entre as pacientes com exame citológico suspeito de NIVA.

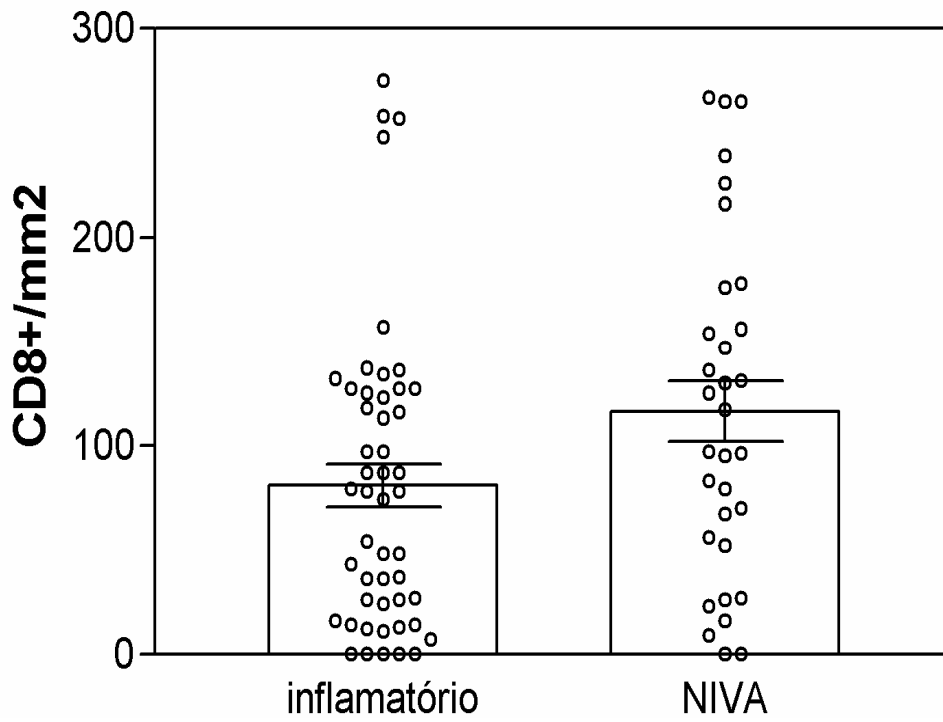


Gráfico 3A

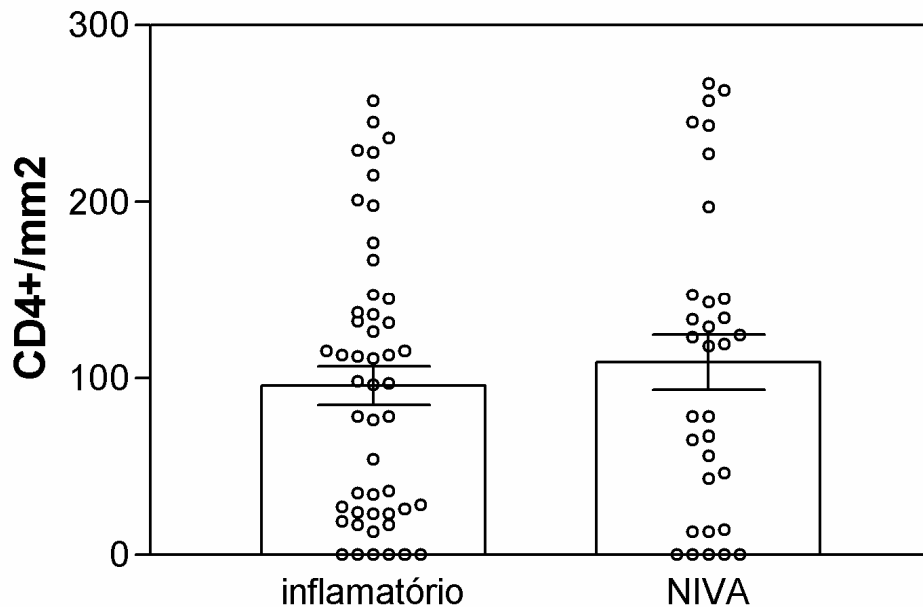


Gráfico 3B

Gráficos 3 A e B – Gráficos mostram a avaliação numérica das células TCD8+ e TCD4+ relacionadas ao padrão citológico.

Os linfócitos TCD8+ foram mais numerosos nas lesões das pacientes com padrão citológico de NIVA (Gráfico 3A).

Com relação às comparações entre os grupos estudados observou-se que não houve diferença significativa entre os padrões inflamatório ou suspeito de NIVA em relação a:

- Idade
- Número de células TCD4+ nos pacientes com infecção por HIV
- Avaliação semiquantitativa de TCD4+ no tecido
- Avaliação quantitativa de TCD4+ no tecido
- Avaliação semiquantitativa de IgA+ no tecido
- Avaliação quantitativa de IgA+ no tecido
- Avaliação semiquantitativa das alterações teciduais representando acantose, hiperqueratose e metaplasia escamosa epidermóide
- Frequência de alterações colposcópicas
- Positividade para HIV
- Uso de terapia anti-retroviral
- Avaliação de células TCD4+ no sangue de pacientes HIV

A avaliação constatou um maior número de células TCD8+ nos tecidos de pacientes com padrão histológico de NIVA, tanto pela avaliação semiquantitativa como pela avaliação quantitativa.

Há uma relação entre o padrão inflamatório e o diagnóstico histológico de vaginite crônica e um menor número de pacientes positivos para HPV no padrão citológico inflamatório.

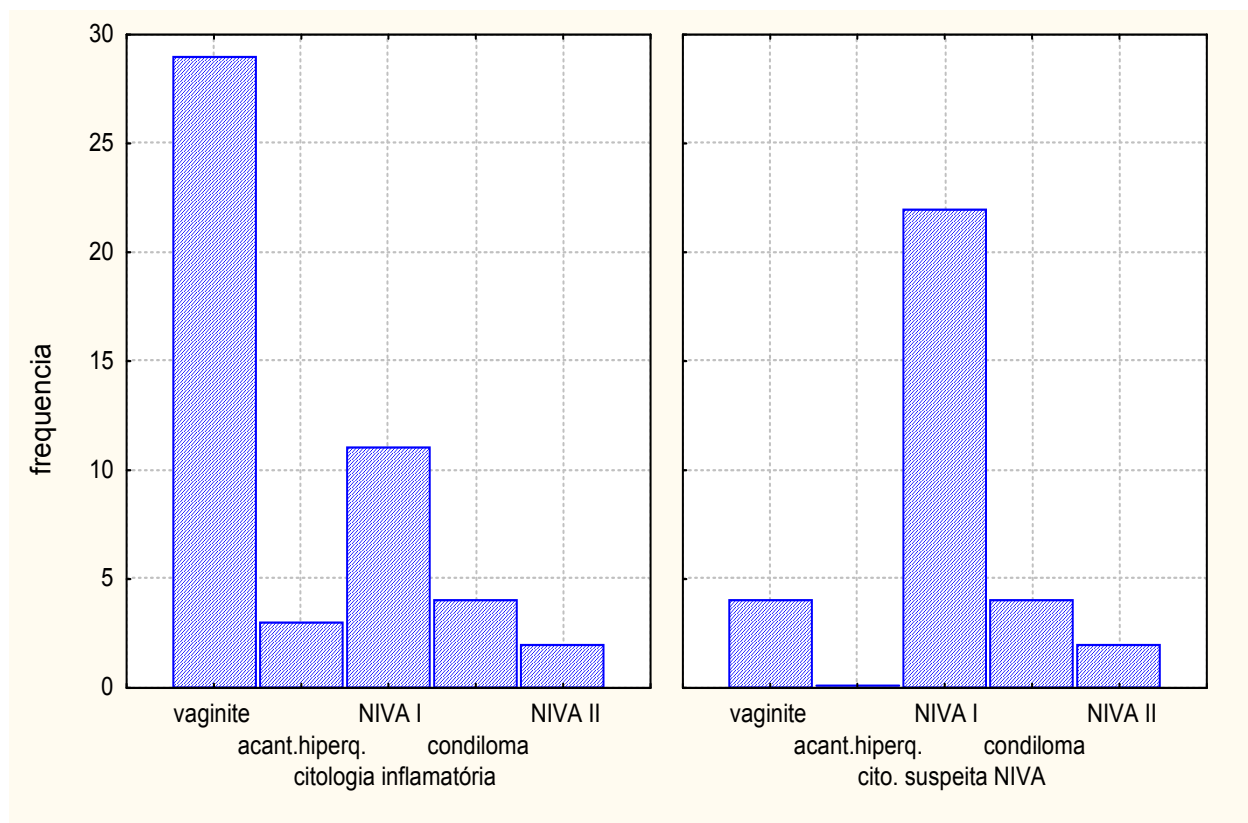
A comparação de eventos em relação ao padrão colposcópico das pacientes está descrita na tabela 2.

Tabela 2 - Avaliação dos diversos parâmetros estudados de acordo com os padrões colposcópicos das pacientes.

Evento	Padrão colposcópico				Significância
	Schiller	Micropapilar	Acetobranco	Condiloma	
Idade em anos (média ±DP)	38,5±9,0	35,7±9,4	38,7+/-9,6	34,3+/-9,4	NS
Presença de HPV por hibridização in situ (%)	21/25(84%)	16/23(69,6%)	28/30(93,3%)	3/3(100%)	NS
TCD4+ circulante:					
Normal (%)	15/49(30,6%)	11/32(34,8%)			NS
Diminuído (%)	16/49(32,7%)	10/32(31,3%)			
Baixo (%)	18/49(36,7%)	11/32(34,8%)			
Padrão histológico:					
Vaginite crônica	15/25(60%)	3/23(13%)	15/30(50%)	0/3(0%)	NS
Acantose//Hiperqueratose	0/25(0%)	3/23(13%)	0/30(0%)	0/3(0%)	
NIVA I	7/25(28%)	13/23(56,5%)	13/30(43,3%)	0/3(0%)	
NIVA II	0/25(0%)	3/23(13%)	1/30(3,3%)	0/3(0%)	
Condiloma	3/25(12%)	1/23(4,3%)	1/30(3,3%)	3/3(100%)	

NS = sem diferença significativa

Constatou-se maior freqüência de alterações colposcópicas mais acentuadas após a aplicação do ácido acético, ou na prova de Schiller, nas pacientes com infecção por HIV.



Acantose e hiperqueratose =acant.hiperq.; Citologia =cito.

Gráfico 4 – Histograma de freqüência de pacientes com quadro citológico definido em relação ao quadro histológico encontrado na biópsia ( $p < 0,001$ ).

Em relação aos padrões histológicos (vaginite crônica, acantose/ hiperqueratose, NIVA I e NIVA II e condiloma) foi observado, como demonstra o gráfico 4, que os eventos mais discretos, como vaginite crônica, acantose/hiperqueratose foram mais freqüentes nas pacientes que apresentaram quadro citológico de tipo inflamatório.



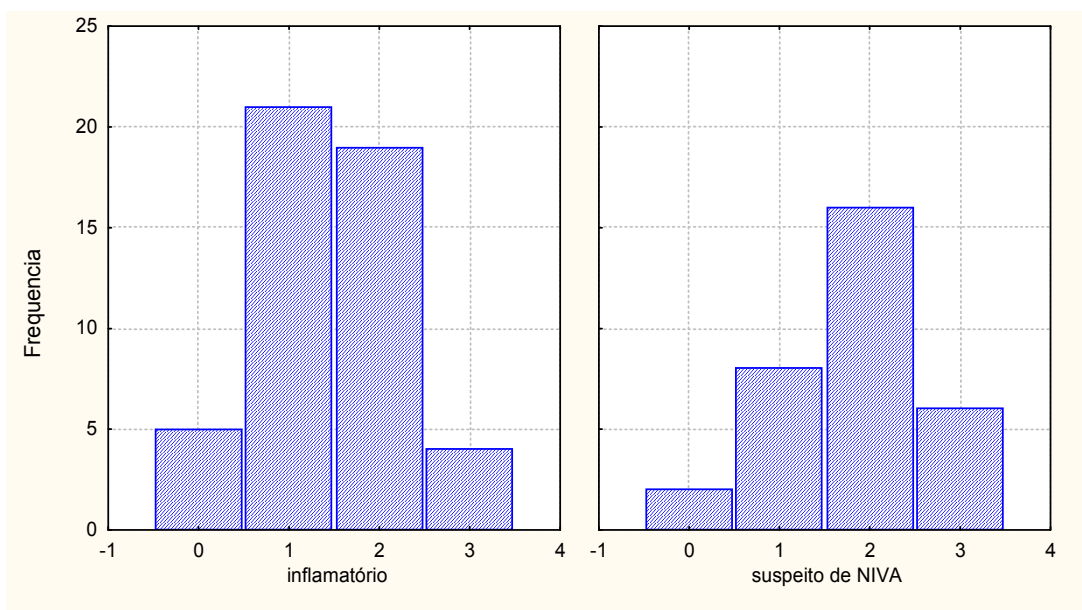
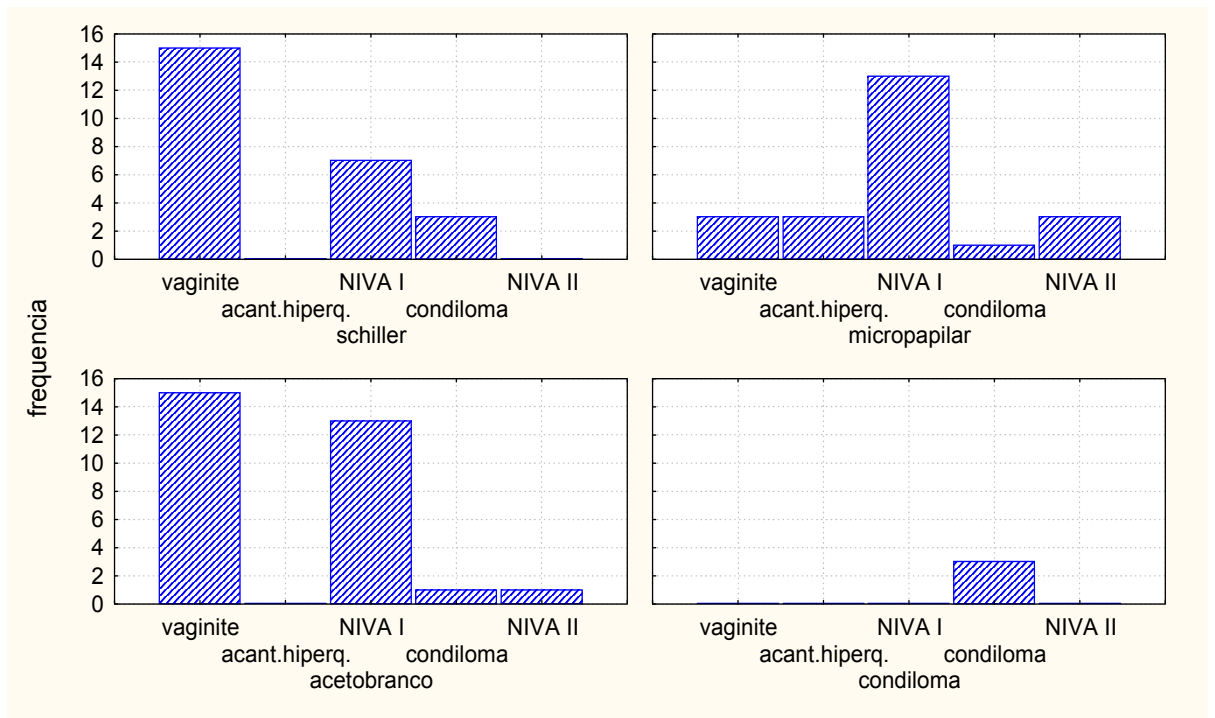


Gráfico 5 – Histograma de frequência da avaliação quantitativa de células TCD8+ no tecido de acordo com o padrão histológico ( $p < 0.005$ ).

A avaliação quantitativa das células TCD8+ foi significativamente maior nas pacientes com padrão histológico de tipo inflamatório que naquelas com padrão NIVA (Gráfico 5).



Acantose e hiperqueratose = acant.hiperq.

Prova de Schiller positiva = Schiller

Epitélio micropapilar = micropapilar

Epitélio acetobranco = acetobranco

Gráfico 6 – Histograma de frequência da relação dos quadros colposcópico e histopatológicos.

O gráfico 6 evidencia que houve uma boa correlação entre os achados colposcópicos e as alterações histológicas diagnosticadas nas biópsias.

A correlação entre os diferentes eventos estudados e os aspectos colposcópicos mostrou que não foram encontradas diferenças quanto a:

- Idade
- Avaliação semiquantitativa de células TCD4+ nos pacientes com infecção por HIV

- Avaliação quantitativa de TCD4+ no tecido
- Avaliação semiquantitativa de TCD8+ no tecido
- Avaliação quantitativa de TCD8+ no tecido;
- Avaliação semiquantitativa de IgA+ no tecido
- Avaliação quantitativa de IgA+ no tecido
- Avaliação semiquantitativa de alterações teciduais: acantose, hiperqueratose e metaplasia escamosa epidermóide
- Infecção comprovada pelo HPV
- Positividade para o HIV
- Uso de terapia anti-retroviral
- Avaliação de células TCD4+ no sangue de paciente HIV

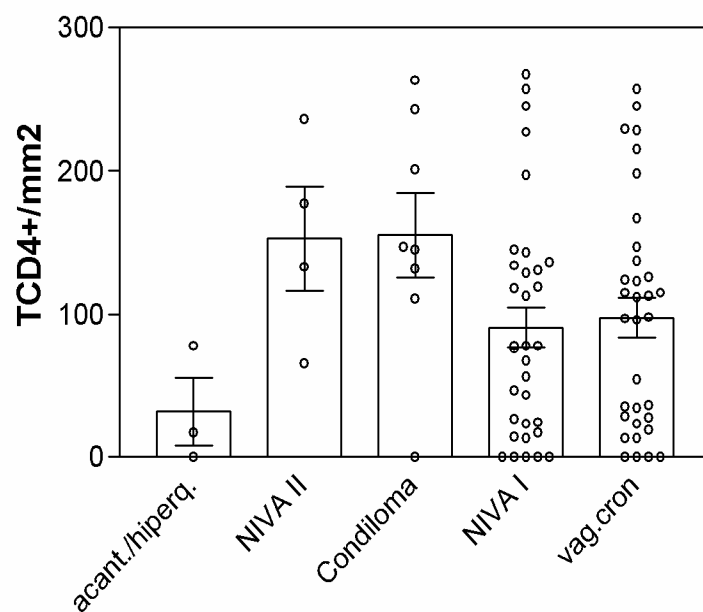
A tabela 3 mostra a correlação entre os eventos estudados e o padrão histológico.

Tabela 3 – Correlação de eventos com os achados histológicos.

Evento	Padrão Histológico		NIVA I	Condiloma	NIVA II	Significância
	Vaginite Crônica	Acantose e hiperqueratose				
Idade em anos (média ±DP)	37,1±7,7	41,6±13,6	38,5+/-11,3	36,1+/-7,0	34,5+/-4,3	NS
Uso de agentes anti-retrovirais (%)	18/25(72%)	0/0(0%)	16/22(72,7%)	4/5(80%)	2/3(66,6%)	NS
Infecção pelo HIV (%)	25/33(75,7%)	0/3(0%)	22/33(66,6%)	5/8(62,5%)	3/4(75%)	NS
TCD4 circulante:						
Normal (%)	8/33(24,2%)	3/3(100%)	11/33(33,3%)	3/8(37,5%)	1/4 (25%)	NS
(%)	16/33(48,9%)	0/3(0%)	10/33(30,30%)	1/8(12,5%)	1/4 (25%)	
Diminuído (%)	9/33(27,3%)	0/3(0%)	12/33(36,4%)	4/8(50%)	2/4 (50%)	
Baixo (%)						

NS = sem diferença significante

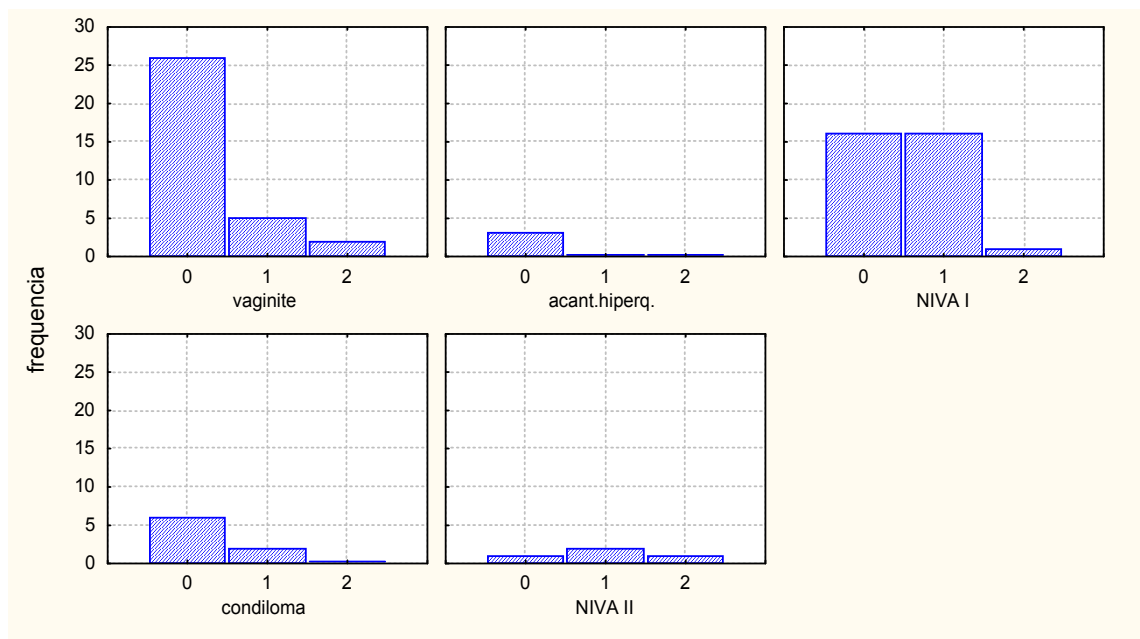
Houve estreita correlação entre a presença de infecção por HPV, detectado por hibridização *in situ*, e os achados histológicos de NIVA e condiloma.



Acantose e hiperqueratose = acant/hiperq.  
Vaginite crônica = vag. cron.

Gráfico 7 – Gráfico mostrando o número de células TCD4+/mm2 e sua relação com os achados histológicos.

Houve uma sugestão de maior número de células TCD4+ nos tecidos de pacientes com quadros histológicos de neoplasia intra-vaginal de baixo grau e condiloma ( $0,10 > p > 0,05$ ) e uma maior frequência de achados de metaplasia escamosa epidermóide em pacientes com quadros histológicos mais graves como neoplasia intra-vaginal de alto grau e condiloma (Gráfico 7).



Acantose e hiperqueratose = acant.hiperq.

Gráfico 8 – Histograma de frequência correlacionando diagnósticos histológicos e metaplasia escamosa epidermóide ( $p < 0,005$ ).

O gráfico 8 mostra maior frequência de metaplasia escamosa epidermóide nos casos com vaginite crônica e neoplasia intravaginal de baixo grau (NIVA I).

De acordo com os principais achados histológicos encontrados, podemos concluir que não há diferença quando relacionamos os seguintes fatores:

- Avaliação quantitativa de células TCD4+ no sangue de - Idade
- Avaliação quantitativa de células TCD4 em HIV+
- Avaliação semiquantitativa de TCD4+ no tecido
- Análise semiquantitativa de TCD8+ no tecido
- Análise quantitativa de TCD8+ no tecido
- Avaliação semiquantitativa de IgA+ no tecido

- Avaliação quantitativa de IgA+ no tecido
- Análise semiquantitativa de alterações teciduais acantose e hiperqueratose;
- Positividade para o HIV
- Presença de terapia anti-retroviral
- Paciente com infecção por HIV

O achado histológico de acantose tem um predomínio quando há infecção por HPV e aparece pouco nos casos com pesquisa negativa para HPV.

As mulheres com pesquisa negativa para a infecção por HPV não apresentaram hiperqueratose com parte dos achados histológicos.

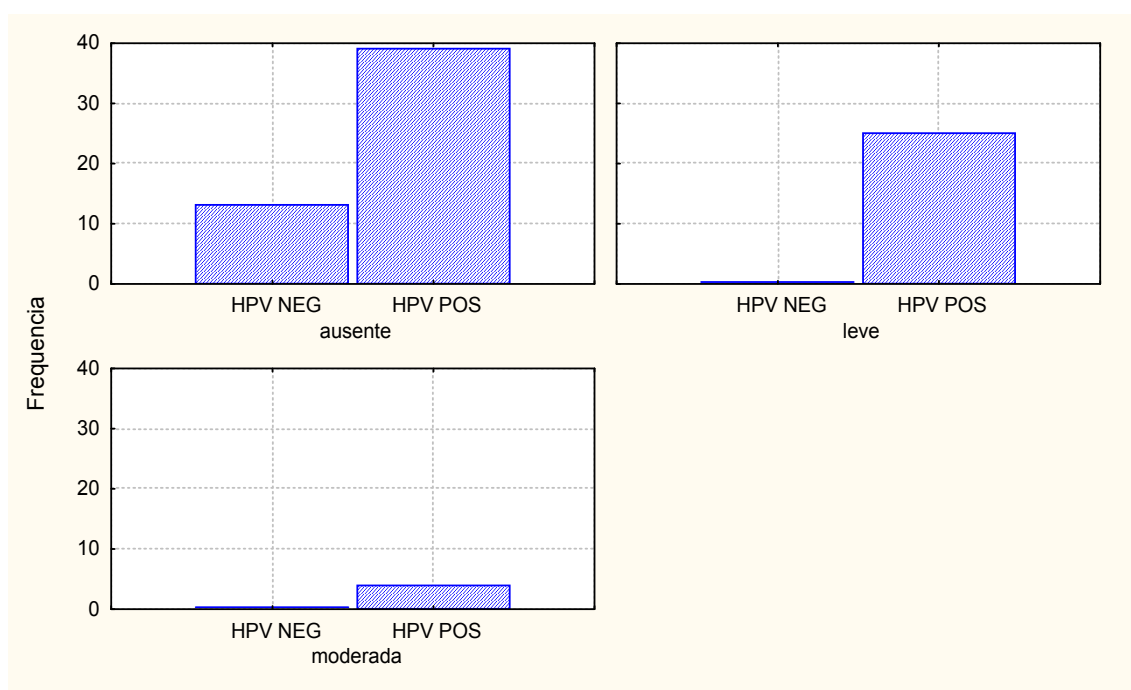


Gráfico 9 – Histograma de frequência da infecção por HPV e metaplasia escamosa epidermóide.

A metaplasia escamosa epidermóide ocorreu significativamente em maior frequência nas pacientes infectadas pelo HPV (Gráfico 9).

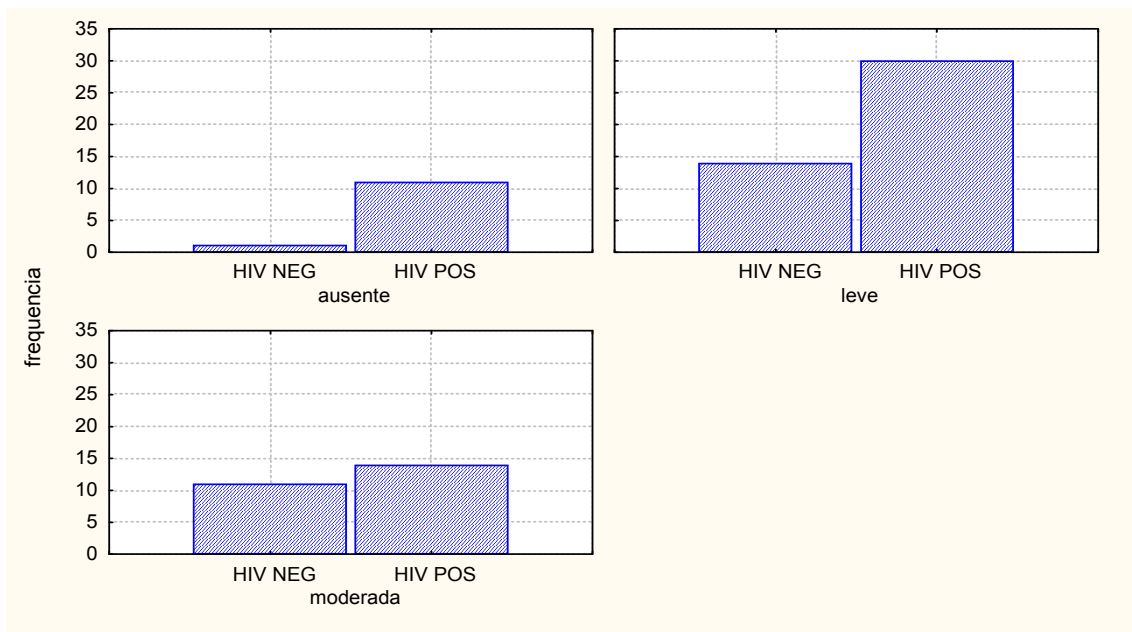
Quanto à presença do HPV, confirmada por hibridização *in situ*, podemos concluir que não há diferença quanto:

- Idade
- Número de células TCD4+ em HIV+
- Avaliação semiquantitativa de TCD4+ no tecido
- Avaliação semiquantitativa de TCD4+ no tecido
- Avaliação quantitativa de TCD4+ no tecido
- Avaliação semiquantitativa de TCD8+ no tecido
- Avaliação quantitativa de TCD8+ no tecido
- Avaliação semiquantitativa de IgA+ no tecido
- Avaliação quantitativa de IgA+ no tecido
- Avaliação semiquantitativa de alterações teciduais acantose e hiperqueratose,
- A frequência de positividade para o HIV
- A presença de terapia anti-retroviral
- A avaliação quantitativa de células TCD4+ no sangue de paciente HIV

Houve menor frequência de acantose em pacientes com presença de HPV ( $p < 0.002$ ) e maior frequência de pacientes com hiperqueratose associada a presença do HPV ( $0,10 > p > 0.05$ ) e de achados de metaplasia

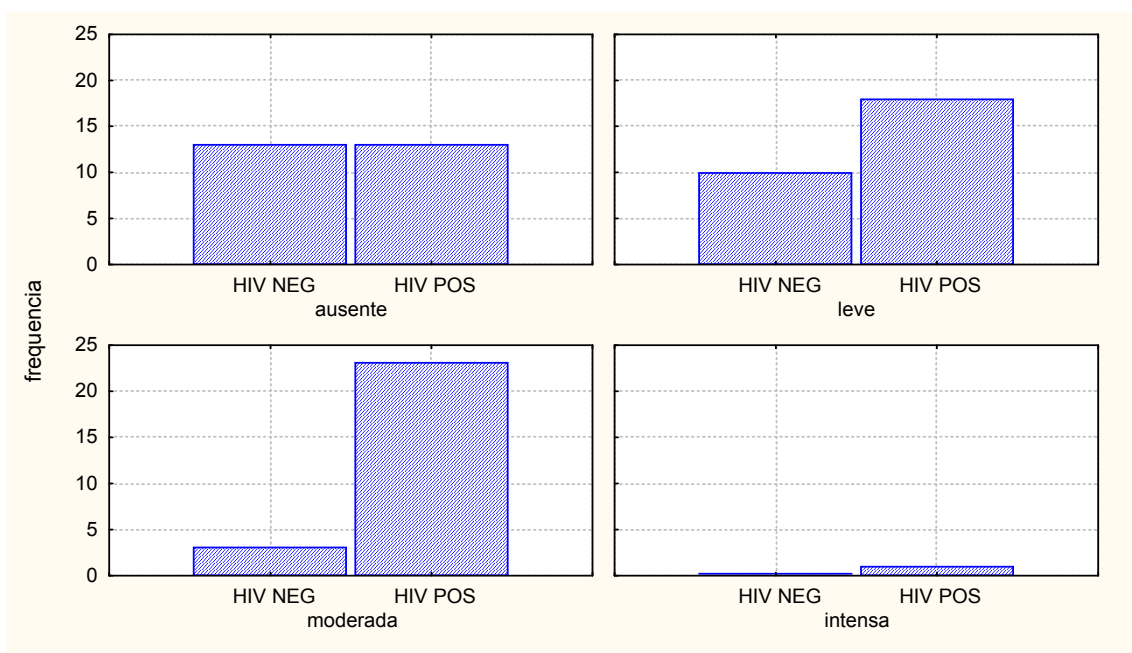


escamosa epidermóide em pacientes com presença do HPV( $p < 0.01$ ),  
(Gráfico 10).



Negativo = neg; Positivo = pos

Gráfico 10 – Histograma de frequência entre a infecção pelo HIV e o achado histológico de acantose.



Negativo = neg; Positivo = pos

Gráfico 11 – Histograma de frequência correlacionando a infecção pelo HIV e hiperqueratose na histologia.

A análise das pacientes quanto à infecção pelo HIV, mostra que não há diferença quanto a:

- Idade; as pacientes sem infecção pelo HIV são mais jovens ( $p < 0.02$ )
- Avaliação semiquantitativa de TCD4+ no tecido
- Avaliação semiquantitativa de TCD4+ no tecido
- Avaliação quantitativa de TCD4+ no tecido
- Avaliação semiquantitativa de TCD8+ no tecido
- Avaliação quantitativa de TCD8+ no tecido
- Avaliação semiquantitativa de IgA+ no tecido
- Avaliação quantitativa de IgA+ no tecido

Houve uma maior frequência de acantose ( $p < 0.05$ ) e hiperqueratose ( $p < 0.001$ ) em pacientes com infecção pelo HIV (Gráfico 11).

*Discussão*

## 5 Discussão

Na mulher, a pesquisa da resposta imune tecidual tem-se tornado cada vez mais importante quando se investiga a contaminação pelos vírus HPV e HIV. Isso se justifica por serem infecções que têm na sua grande maioria a contaminação através da mucosa vaginal. Numerosos trabalhos têm sido publicados relatando pesquisas nessa região, especialmente em relação ao conteúdo vaginal. Deve-se ressaltar que os estudos histológicos são bem menos freqüentes e suas conclusões por vezes são diversas.

Ostrow et al. (1988) levantaram a possibilidade do HPV estar relacionado a oncogênese quando fizeram uma análise de casos de carcinoma de vagina com a pesquisa de DNA positiva para o vírus. Com as várias pesquisas publicadas posteriormente ficou claramente definida a relação causal do HPV com o desenvolvimento de neoplasias do trato genital feminino.

O carcinoma de vagina representa cerca de 1% dos tumores do trato genital feminino tendo como faixa etária mais freqüente mulheres entre 45 e 65 anos. Os carcinomas epidermóides são a grande maioria correspondendo a 95% desses tumores e relação com a infecção pelo HPV é muito importante, podendo ser primário ou por continuidade do colo ou vulva.

Mulheres com infecção por HIV têm um aumento na prevalência de alterações vaginais e maior incidência de contaminação pelo HPV (Schrager et al., 1989; Chen et al., 2005). Em 1994, Vernon et al. mostraram que a

quantidade de HPV em lavado cérvico-vaginal é similar em mulheres positivas ou negativas para infecção pelo HIV.

Nessas duas infecções virais é de suma importância a integridade e o papel protetor desempenhado pelos anticorpos de superfície mucosa que fazem parte da resposta imune humoral local. O mecanismo da produção de IgA no trato genital feminino, particularmente no conteúdo vaginal associado à imunidade local tem dependência da produção hormonal da mulher, mostrando-se ainda mais evidente durante a gestação (Kondi-Paphitis et al., 1999; Hein et al., 2005).

A infecção genital por HPV parece ser pouco imunogênica devido à sua baixa capacidade de produção de resposta inflamatória local. A IgA apresenta-se relativamente em pequena quantidade no conteúdo vaginal, podendo assim até justificar uma relativa imunodeficiência contra o HPV (Rietmuller Seilles, 2000).

Wang et al. (1996) estudando um pequeno número de casos de carcinoma da vagina encontraram valores significativamente mais elevados de IgA no soro nas pacientes com HPV do que naquelas sem neoplasia. Por sua vez, Viscidi et al. (2003) observaram que mulheres com infecção por HPV e subtipo 16 apresentavam níveis de IgA no soro mais elevados quando ocorria co-infecção HPV/HIV do que em mulheres que não apresentavam infecção pelo HIV. Relataram também um padrão citológico com alterações de atipias mais acentuadas naquelas co-infectadas. Levantaram a possibilidade de utilização da dosagem de IgA no soro como

um marcador da persistência de infecção por HPV durante o acompanhamento das pacientes HIV/HPV positivas.

Comparando o soro e o conteúdo vaginal, Dreyfus et al. (1995) fizeram uma avaliação semiquantitativa de IgA em mulheres com positividade para infecção pelo HPV e descreveram níveis de IgA 2,4 vezes maior no soro, principalmente nos casos em que a severidade das infecções foi maior. Em 2004, Bard et al. constataram um aumento de IgA no conteúdo vaginal em mulheres com infecção por HPV, mas sem correlacionar co-infecção por HIV.

Apesar de pesquisas associando a IgA no conteúdo vaginal com a imunidade protetora da vagina e as infecções pelo HPV e ou HIV, têm-se pouquíssimas abordagens avaliando a expressão da mesma *in situ* na mucosa vaginal (Kutteh e Mestecky,1994). Esses autores estudaram o conteúdo vaginal tentando avaliar a imunidade no sistema genital feminino e concluíram que o mecanismo da produção de IgA era relevante e que devia continuar a ser investigado.

A importância da resposta *in situ* de vagina foi relatada por Vaerman e Ferin (1975), DiBonito et al. (1993), Gomez et al. (1995), Brown et al. (1996) e Souza et al. (2001). Foram estudadas nessas pesquisas desde o tamanho do material das biópsias para melhor confirmação diagnóstica da presença ou não do HPV até qual seria o melhor critério para investigação da imunidade local e comprovação da produção da IgA nesse material.

Com o estudo atual procurou-se contribuir para o encontro de uma referência *in situ* da resposta imune humoral em mucosa vaginal. Após a

realização do exame colposcópico e identificação das lesões correspondentes, foram efetuadas as biópsias de vagina nos grupos de pacientes que tiveram o diagnóstico de vaginite crônica inespecíficas, infecção pelo HPV ou co-infecção HPV/HIV. Fez-se, então, uma avaliação da expressão de IgA na mucosa vaginal buscando verificar se sua demonstração *in situ* correlacionava-se com outros parâmetros presentes nas lesões dos pacientes infectados pelo HPV ou co-infectados HIV/HPV e se quantitativamente diferia da encontrada no grupo sem infecção viral.

Os resultados obtidos nesta pesquisa relativos à IgA quantificada *in situ* na mucosa vaginal não evidenciaram diferenças significativas entre as pacientes infectadas pelo HPV, co-infectadas pelo HPV/HIV e o grupo controle representativo de pacientes sem estas infecções virais e que mostravam apenas quadro histológico de vaginite crônica. Assim, de acordo com a pesquisa efetuada, não tivemos elementos para considerar a expressão tecidual de IgA como um parâmetro relevante para discriminar uma resposta imune protetora relacionada aos vírus HPV e HIV.

Resultados diferentes foram obtidos em relação a IgA no conteúdo vaginal que se mostrou significativamente mais alta em mulheres com citologia oncótica alterada por HPV quando comparadas com mulheres com citologia oncótica normal (Dillner et al., 1989; Bard et al., 2004).

O risco de infecção genital pelo HPV é significativamente maior em mulheres infectadas pelo HIV, bem como as neoplasias intra-epiteliais cervicais, vaginais e carcinomas, mostrando a necessidade de um controle ginecológico rigoroso das paciente co-infectadas, através da feitura de

colpocitologia oncológica e colposcopia (Ilkenberg et al.,1990; Nuovo et al., 2000; Chen et al., 2005).

A grande evolução no conhecimento da infecção pelo HPV e sua correlação com as neoplasias intravaginais, o rastreamento para essa infecção e possível alteração tecidual ainda tem a citologia oncológica como um exame de grande valia nessa pesquisa ou controle de tratamento (Koutsky e Wolner-Hanssen, 1989).

Observou-se neste trabalho que o padrão citológico inflamatório é menos expressivo nos casos de infecção pelo HPV em relação com os casos de vaginite crônica não específica. A citologia oncológica mostrou-se uma boa variável para discriminação entre um padrão inflamatório sem neoplasia e outro suspeito de neoplasia intravaginal. McNicol et al. (1999) fizeram uma correlação direta entre a infecção pelo HPV e a citologia de neoplasia intravaginal, mas não verificaram correlação com a flora vaginal normal ou alterada.

As lesões vaginais localizam-se com mais frequência no terço superior das paredes vaginais e também, na parede posterior (Minucci et al, 1995) tornando a colposcopia, relevante para o diagnóstico dessas alterações.

Para o rastreamento das lesões provocadas por HPV, a análise colposcópica serve não só para esse fim como também para obtenção de material imprescindível ao diagnóstico histológico que por sua vez, é também muito útil para outros estudos diferenciados. Constatou-se neste ensaio que as mulheres com infecção HPV/HIV têm alterações



colposcópicas mais acentuadas em relação às que tinham infecção só pelo HPV. Planner e Hobbs (1987), Vuoppala et al. (1993), Blachledge e Russell (1998) e Massad e Collins (2003) também ressaltaram a grande importância da colposcopia e seus achados para orientação do local de obtenção do material histológico a ser utilizado para o diagnóstico de infecção pelo HPV.

Com as novas técnicas de biologia molecular, consegue-se identificar numerosos tipos de HPV e ainda aqueles relacionados com a oncogênese (KOSS,1987). A técnica de hibridização *in situ* usada para fazer-se o diagnóstico de HPV nos esfregaços de conteúdo vaginal e no tecido obtido por biópsia de lesões mostra boa correlação entre os tipos de HPV e as alterações citológicas e histológicas (Okagaki et al., 1984; MacDougall et al., 1986; Grussendorf e Cremer, 1990; Maenpaa et al.,1992; Garzetti et al.,1994 e Premoli et al., 1998). Neste trabalho, a hibridização *in situ* positiva para HPV teve forte correlação com os achados histológicos de NIVA e condiloma.

Há clara evidência de que a imunidade celular é a principal responsável pelo controle e desenvolvimento da infecção pelo HPV. Esta resposta varia de acordo com o grau de gravidade da lesão e o potencial oncogênico do subtipo do HPV. A resposta imune celular parece ter um papel central no controle e curso da infecção por esse vírus, assim como uma deficiência na indução dos mecanismos citotóxicos e falhas das APC em expressar MHC I e II podem ser responsáveis pela persistência ou não da infecção HPV induzida e a conseqüente carcinogênese (Riethmuller et al., 2000; Woodman et al., 2007).

Através da avaliação quantitativa por técnica imuno-histoquímica, constatou-se que os linfócitos TCD8+ mostraram-se predominantes nas neoplasias intravaginais em comparação com as vaginites crônicas inespecíficas. O aumento local dessas células pode refletir a necessidade da presença de células com atividade citotóxica para eliminar os vírus intracelulares daquelas pacientes com neoplasia intravaginais.

Na infecção pelo HPV está bem demonstrado que a atividade citotóxica é baixa, provavelmente resultando de um insuficiente mecanismo de apresentação de antígeno pelas células APC, especialmente MHC classe I, tendo como resultado a indução de anergia HPV-específica (Riethmuller e Selles, 2000).

Por outro lado, ao contrário do esperado, não pudemos demonstrar aumento dos linfócitos TCD8+ nas pacientes co-infectados HPV e AIDS quando esse grupo foi comparado com aquele que apresentava apenas infecção pelo HPV isoladamente. Esse resultado necessita de uma investigação mais aprofundada no futuro. Sabe-se, todavia, que nem sempre o que ocorre no sangue periférico é diretamente proporcional qualitativa ou quantitativamente ao que está ocorrendo *in situ* no tecido e que existe uma imunidade órgão específica. Esta última pode ou não estar refletida nas avaliações do sangue periférico. Assim sendo, pacientes com AIDS mostrando alteração da relação TCD4+/TCD8+ com aumento significativo de células TCD8+ podem não mostrar alteração dessa relação em lesões inflamatórias teciduais locais.

Sabe-se que o HPV pode inibir o seu reconhecimento pelas células TCD4+ através da diminuição da regulação das moléculas de MHC classe II, permitindo assim que o HPV possa se evadir da ação do sistema imune.

Os resultados da presente pesquisa mostraram apenas uma tendência ( $0,10 > p > 0,05$ ) dos linfócitos TCD4+ ocorrer em maior número nos casos de NIVA I e condiloma que nas vaginites inespecíficas.

Segundo a consulta efetuada através da revisão de publicações pertinentes não foram localizados trabalhos que fizessem investigações utilizando métodos de quantificação local na própria mucosa vaginal da população de células TCD4+ e TCD8+ em lesões de pacientes infectadas pelo HPV. Os estudos publicados referem-se freqüentemente à pesquisa e tipagem do HPV no conteúdo vaginal associados ou não com a presença do HIV. Entretanto, a avaliação dos fenômenos da imunidade da mulher são feitos particularmente através de dosagens no sangue periférico.

Nuovo em dois trabalhos realizados em 1988 (a e b) e Minucci et al. (1995) tentaram estabelecer sem sucesso relação entre achados histológicos de vagina e infecção pelo HPV.

Neste estudo, a avaliação anatomopatológica dos achados de hiperqueratose e metaplasia escamosa epidermóide ocorrendo de modo significativo nos casos de infecção pelo HPV e HPV/HIV mostrou boa correlação com alterações de alto grau e condiloma. Esses achados provavelmente resultam do caráter proliferativo determinado pelo HPV sobre as células epiteliais infectadas.

A história natural da infecção pelo HPV e sua correlação com a infecção pelo HIV tem sido observada em vários estudos e, nos últimos anos sua comprovação foi completamente estabelecida, sendo a gravidade de ambas as infecções dependentes do estado imunológico da mulher. Pode-se citar como exemplos trabalhos realizados por Micheletti et al.(1994), Gonçalves et al.(1999), Lee et al. (2000), Hellman et al.(2004); Viscidi et al. (2005) e Watts et al.(2005). Os dados desse trabalho de correlação positiva do HPV e HPV/HIV com alterações histológicas de NIVA de alto grau corroboram as citações acima descritas.

A hiperqueratose representativa de hipermaturação do epitélio escamoso proliferado sob a ação do HPV pode ser também ser considerada como uma tentativa de eliminação viral, através da descamação das células epiteliais infectadas. Vale ressaltar que não foi observada hiperqueratose no material de biópsia das pacientes sem infecção por HPV.

Durante o acompanhamento ambulatorial da casuística incluída nessa pesquisa (dados não documentados) observou-se que as mulheres com AIDS e co-infecção HIV/HPV mostraram maior dificuldade na regressão das lesões e maior freqüência de recidivas das mesmas proporcional ao seu grau de comprometimento imunológico.

Diante da elevada prevalência, da relevância dessas infecções e das correlações expostas nesse estudo, sobressai a necessidade do prosseguimento de pesquisas visando melhor esclarecimento do mecanismo da contaminação, de outras características assumidas pelas infecções e da

evolução que estas doenças virais venham a ter de acordo com a imunidade local e sistêmica da mulher.

*Conclusões*

## 6 Conclusões

1- A expressão *in situ* de IgA nas biópsias de vagina nos grupos de pacientes com vaginite crônica inespecífica, infecção pelo HPV ou co-infecção HPV/HIV não é um parâmetro relevante para discriminar a resposta imune humoral protetora entre esses grupos de pacientes

2- O exame colpocitológico discriminou diferença entre um padrão citológico de tipo inflamatório de outro suspeito de NIVA, constituindo-se como de valor para avaliação da integridade da mucosa vaginal

3- O padrão citológico inflamatório é menos expressivo nos casos de infecção pelo HPV que nos casos de vaginite crônica não específica

4- As pacientes que apresentam co-infecção HPV/HIV desenvolvem com maior frequência alterações colposcópicas mais acentuadas que aquelas infectadas somente pelo HPV

5- Os achados histológicos de NIVA e condiloma guardam forte correlação com a presença do HPV, detectado por método de hibridização *in situ* em biópsias de vagina

6- Há maior expressão de células TCD8+ *in situ* em casos de NIVA que nas vaginites crônicas não relacionadas ao HIV ou HPV

7- A expressão *in situ* dos linfócitos TCD4+ em biópsias de vagina tem uma tendência ( $0,10 > p > 0.05$ ) de maior número dessas células em casos de NIVA I e condiloma, quando comparados com as vaginites inespecíficas

8- A metaplasia escamosa epidermóide do epitélio vaginal correlacionou-se positivamente com neoplasia intravaginal de alto grau e condiloma

9- A infecção pelo HPV favorece a hiperqueratose ( $0,10 > p > 0.05$ ) e a metaplasia escamosa epidermóide ( $p < 0.01$ ) do epitélio vaginal. Por outro lado, a hiperqueratose não faz parte dos achados histológicos nas pacientes não infectadas pelo HPV

10- A infecção pelo HIV/HPV favorece acantose e hiperqueratose vaginal



*Referências*

## 7 Referências

- Alvarenga GC, Sá EMM, Passos MRL, Pinheiro VMS. Human papillomavirus and carcinogenesis in the uterus cervix. *DST – J Bras Doenças Sex Transm.* 2000;12(1):28-38.
- Bard E, Riethmuller D, Meillet D, Pretet JL, Schaal JP, Mougin C, Seilles E. High-risk papillomavirus is associated with altered antibody responses in genital tract: non-specific responses in HPV infection. *Viral Immunol.* 2004; 17(3):381-9.
- Blackledge D, Russell R. “HPV effect” in the female lower genital tract. A community study. *J Reprod Med.* 1998; 43(11):929-32.
- Brandtzaeg P. Mucosal immunity in the female genital tract. *J Reprod Immunol.* 1997; 36(1-2):23-50.
- Brown DR, Rawlings K, Handy V, Fife KH, Bryan JT, Cramer H, Graham M. Human papillomavirus detection by hybrid capture in paired cervicovaginal lavage and cervical biopsy specimens. *J Med Virol.* 1996; 48(2):210-4
- Chen MJ, Wu MY, Yang JH, Chao KH, Yang YS, Ho HN. Increased frequency of genital human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive Taiwanese women. *J Formos Med Assoc.* 2005; 104(1):34-8.
- DiBonito L, Falconieri G, Bonifacio-Gori D. Multicentric papillomavirus infection of the female genital tract. A study of morphologic pattern, possible risk factors and viral prevalence. *Pathol Res Pract.* 1993; 189(9):1023-9.
- Dillner L, Bekassy Z, Jonsson N, Moreno-Lopez J, Blomber J. Detection of IgA antibodies against papillomavirus in cervical secretions from patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1989; 43(1):36-40.
- Dreyfus M, Baldauf JJ, Ritter J, Obert G. Seric and local antibodies against a synthetic peptide of HPV16. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995; 59(2):187-91.
- Frisch LE, Parmar H, Buckley LD, Chalem SA. Colposcopy of patients with cytologic inflammatory epithelial changes. *Acta Cytol.* 1990; 34(2):133-5.
- Garuti G, Boselli F, Genazzani AR, Silvestri S, Ratti G. Detection and typing of human papillomavirus in histologic specimens by in situ hybridization with biotinylated DNA probes. *Am J Clin Pathol.* 1998; 92(5):604-12.

- Garzetti GG, Ciavattini A, Goteri G, Menzo S, De Nictolis M, Clementi M, Brugia M, Romanini C. Vaginal micropapillary lesion are not related to human papillomavirus infection: in situ hybridization and polymerase chain reaction detection techniques. *Gynecol Obstet Invest.* 1994; 38(2):134-9.
- Gómez F, Corcuera MT, Muñoz E, Roldan M, Alonso MJ, Abad M, Paz JI, López-Bravo A. Diagnosis of genital infection caused by human papillomavirus using in situ hybridisation: the importance of the size of the biopsy specimen. *J Clin Pathol.* 1995, 48:57-58.
- Gonçalves MA, Massad E, Burattini MN, Villa LL. Relationship between human papillomavirus (HPV) genotyping and genital neoplasia in HIV-positive patients of Santos City, Sao Paulo, Brazil. *Int J STD AIDS* 1999;10(12):803-7.
- Greslin I, Mouglin C, Seilles E. The biology of papillomavirus infections. III. Immune response. *Ann Biol Clin (Paris)* 1998; 56(3):267-76.
- Grussendorf-Conen EI, Cremer S. The demonstration of human papillomavirus 16 genomes in the nuclei of genital cancers using two different methods of in situ hybridization. *Cancer* 1990; 65(2):238-41.
- Hellman K, Silfversward C, Nilsson B, Hellstrom AC, Frankendal B, Pettersson F. Primary carcinoma of the vagina: factors influencing the age at diagnosis. The Radiumhemmet series 1956-96. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(3):491-501.
- Ikenberg H, Runge M, Goppinger A, Pflaiderer A. Human papillomavirus DNA in invasive carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol.* 1990; 76(3 Pt 1):432-8.
- Kondi-Paphitis A, Carvounis H, Kairi E, Frangou M, Papayanopoulou A, Deligeorgi H. Expression of a local immune defense system in the female genital tract. An immunohistochemical study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20(2):141-3.
- Koss KG. Cytologic and histologic manifestations of human papillomavirus infection of the female genital tract and their clinical significance. *Cancer* 1987; 60(8 suppl):1942-50.
- Koutsky LA, Wolner-Hanssen P. Genital papillomavirus infection: current knowledge and future prospects. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989; 16(3):541-64.
- Kutteh WH, Mestecky J. Secretory immunity in the female reproductive tract. *Am J Reprod Immunol.* 1994; 31(1):40-6.

- Lee YC, Holcomb K, Buhl A, Holden J, Abulafia O. Rapid progressive of primary vaginal squamous cell carcinoma in a young HIV-infected woman. *Gynecol Oncol.* 2000; 78(3 Pt):380-2.
- Maciag PC, Villa LL. Genetic susceptibility to HPV infection and cervical cancer. *Braz J Med Biol Res.* 1999; 32:915-922.
- Maenpaa J, Arstila P, Ranki M. Human papillomavirus detection from the female genital tract: combined vs. separate scrape methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 44(3):209-13.
- Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol. Oncol.* 2003; 89:424-428.
- McDougall JK, Beckamnn AM, Kiviat NB. Methods for diagnosis papillomavirus infection. *Ciba Found Symp.* 1986;120:86-103.
- MCNicol PJ, Paraskevas M, Guijon FB. The effect of vaginal microbes on in vivo and in Vitro expression of human papillomavirus 16E6-E7 genes. *Cancer Detect Prev.* 1999; 23(1):13-21.
- Micheletti L, Zanotto Valentino MC, Barbero M, Preti M, Nicolaci P, Canni M. Current knowledge about the natural history of intraepithelial neoplasms of the vagina. *Minerva Ginecol.* 1994; 46(4):195-204.
- Minucci D, Cinel A, Insacco E, Oselladore M. Epidemiological aspects of vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1995; 22(1):36-42.
- Nuovo GJ, Blanco JS, Silverstein SJ, Crum CP. Histologic correlates of papillomavirus infection of the vagina. *Obstet Gynecol.* 1988; 72(5):770-4.
- Nuovo GJ. Correlation of histology with human papillomavirus DNA detection in the female genital tract. *Gynecol Oncol.* 1988; 31(1):176-83.
- Nuovo GJ. The role of human papillomavirus in gynecological diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci,* 2000; 37(3):183-215.
- Okagati T, Clark BA, Zachow KR, Twiggs LB, Ostrow RS, Pass F, Faras AJ. Presence of human papillomavirus in verrucous carcinoma (Ackerman) of the vagina. Immunocytochemical, ultrastructural, and DNA hybridization studies. *Arch Pathol Lab Med.* 1984; 108:567-70.
- Ostrow RS, Manias DA, Clark BA, Fukushima M, Okagaki T, Twiggs LB, Faras AJ. The analysis of carcinomas of the vagina for human papillomavirus DNA. *Int Gynecol Pathol.* 1988; 7(4):308-14.

- Planner RS, Hobbs JB. Human papilloma virus infection and associated intraepithelial neoplásica of the cervix, vagina and vulva. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1987; 27(2):132-5.
- Premoli-De-Percoco G, Ramirez JL, Galindo I. Correlation between HPV types associated with oral squamous cell carcinoma and cervicovaginal: an in situ hybridization study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 86(1):77-81.
- Richart RM. Colpomicroscopic studies of the distribution of dysplasia and carcinoma in situ on the exposed portion of the human uterine cervix. *Cancer* 1965; 18:950-4.
- Riethmuller D, Seilles E. Immunity of the female genital tract mucosa and mechanisms of papillomavirus evasion. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000; 29(8):729-740.
- Schneider A, Meinhardt G, Kirchmayr R, Schneider V. Prevalence of human papillomavirus genomes in tissues from the lower genital tract as detected by molecular in situ hybridization. *Int J Gynecol Pathol.* 1991; 10(1):1-14.
- Schrager LK, Friendland GH, Maude D, Schreiber K, Adachi A, Pizzuti DJ, Koss LG, Klein RS. Cervical and vaginal squamous cell abnormalities in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1989; 2(6):570-5.
- Souza NST, Melo VH, Castro LPF. Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV<sup>+</sup>: acuidade da histopatologia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001; 23(6):355-364.
- Swygart C. Human papillomavirus: disease and laboratory diagnosis. *BR J Biomed Sci.* 1997; 54(4):299-303.
- Vaerman JP, Ferin J. Local immunological response in the vagina, cervix and endom. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1975; 194:281-305.
- Vernon SD, Reeves WC, Clancy KA, Laga M, St Louis M, Gary HE Jr, Ryder RW, Manoka AT, Icenogle JP. A longitudinal study of human papillomavirus DNA detection in human immunodeficiency virus type-1-seropositive and – seronegative women. *J Infect Dis.* 1994; 169(5):1108-2.
- Vinokurova S, Wentzensen N, Eienkel J, Klaes R, Ziegert C, Melsheimer P, Sartor H, Horn LC, Hockel M, von Knebel Doeberitz. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(24):1816-21.
- Viscidi RP, Ahdieh-Grant L, Schneider MF, Clayman B, Massad LS, Anastos KM, Burk RD, Minkoff H, Palefsky J, Levine A, Stricker H. Serum

immunoglobulin A response to human papillomavirus type 16 virus-like particles in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2003; 188(12):1834-44.

Viscidi RP, Snyder B, Cu-Uvin S, Hogan JW, Clayman B, Klein RS, Sobel J, Shah KV. Human papillomavirus capsid antibody response to natural infection and risk of subsequent HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(1):283-8.

Vuopala S, Pollanen R, Kauppila A, Lehto VP. Detection and typing of human papillomavirus infection affecting the cervix, vagina and vulva. Comparison of DNA hybridization with cytological, colposcopic and histological examinations. *Arch Gynecol Obstet.* 1993; 253(92):75-83.

Wang Z, Hansson BG, Forslund O, Dillner L, Sapp M, Schiller JT, Bjerre B, Dillner J. Cervical mucus antibodies against human papillomavirus type 16, 18, and 33 capsids in relation to presence of viral DNA. *J Clin Microbiol.* 1996;34(12):3056-62.

Watts DH, Fazzari M, Minkoff H, Hillier SL, Sha B, Glesby M, Levine AM, Burk R, Palefsky JM, Moxley M, Ahdieh-Grant L, Stricker HD. *J Infect Dis.* 2005; 191(7):1129-39.

Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews.* 2007; 7:11-22.

## *Bibliografia Consultada*

## 8 Bibliografía Consultada

- Ahmed SM, Al-Doujaily H, Johnson MA, Kitchen V, Reid WM, Poulter LW. Immunity in the female lower genital tract and the impact of HIV infection. *Scand J Immunol.* 2001;54(1-2):225-38.
- Alfsen A, Iniguez P, Bouguyon E, Bomsel M.. Secretory IgA specific for a conserved epitope on gp41 envelope glycoprotein inhibits epithelial transcytosis of HIV-1. *J Immunol.* 2001;166(10):6257-65.
- Behbakht K, Friedman J, Heimler I, Aroutcheva A, Simoes J, Faro S. Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002;10(4):181-6.
- Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Mol Pathol.* 2002; 55:19-24.
- Coughlan BM, Skinner GR. Immunoglobulin concentrations in cervical mucus in patients with normal and abnormal cervical cytology. *J Obstet Gynaecol.* 1977;84(2):129-34.
- Dillner J, Dillner L, Robb J, Willems J, Jones I, Lancaster W, Smith R, Lerner R. A synthetic peptide defines a serologic IgA response to a human papillomavirus-encoded nuclear antigen expressed in virus-carrying cervical neoplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989; 86(10):3838-41.
- Dillner L, Bekassy Z, Jonsson N, Moreno-Lopez J, Blomberg J. Detection of IgA antibodies against human papillomavirus in cervical secretions from patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 1989;43(1):36-40.
- Fichorova RN, Anderson DJ. Differential expression of immunobiological mediators by immortalized human cervical and vaginal epithelial cells. *Biol Reprod.* 1999; 60(2): 508-14.
- Finan RR, Irani-Hakime N, Tamim H, Almawi WY. Molecular diagnosis of human papillomavirus: comparison between cervical and vaginal sampling. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2001; 9(2):119-22.
- 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(18):1500-10.
- Gonçalves AK, Giraldo P, Barros-Mazon S, Gondo ML, Amaral RL, Jacyntho C. Secretory immunoglobulin A in saliva of women with oral and genital HPV infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 124(2):227-31.



- Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlee F, Hildesheim A, Schiffman MH, Scott DR, Apple RJ. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol.* 2000;38(1):357-61.
- Hagenessee ME, Carter JJ, Wipf GC, Galloway DA. Immunization of mice HPV vaccinia virus recombinants generates serum IgG, IgM, and mucosal IgA antibodies. *Virology* 1995; 206(1):174-82.
- Hildesheim A, Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. *Virus Res.* 2002; 89:229-240.
- Koutsky LA, Wolner-Hanssen P. Genital papillomavirus infections: current knowledge and future prospects. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989; 16(3):541-64.
- Kurman RJ, Solomon D. *O Sistema Bethesda para o relato de diagnóstico citológico cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas para terminologia e amostra adequada.* Rio de Janeiro: Revinter, 1997.
- Medaglini D, Oggioni MR, Pozzi G. Vaginal immunization with recombinant gram-positive bacteria. *Am J Reprod Immunol.* 1998;39(3):199-208.
- Mestecky J, Futz PN. Mucosal immune system of the human genital tract. *J Infect Dis.* 1999; 179(suppl 3): S470-4.
- Monsonogo J. HPV infections and cervical cancer prevention. Priorities and new directions. Highlights of EUROGIN 2004 International Expert Meeting, Nice, France, October 21-23, 2004. *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):830-9.
- Münger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res.* 2002; 89:213-228.
- Nguyen HH, Broker TR, Chow LT, Alvarez RD, Vu HL, Andrasi J, Brewer LR, Jin G, Mestecky J. Immune responses to human papillomavirus in genital tract of women with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 96(2):452-61.
- Onda T, Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, Galloway DA. Characterization of IgA responses among women with incident HPV 16 infection. *Virology* 2003; 312(1):213-21.
- Paintlia MK, Kaur S, Gupta I, Ganguly NK, Mahajan RC, Malla N. Specific IgA response, T-cell subtype and cytokine profile in experimental intravaginal trichomoniasis. *Parasitol Res.* 2002;88(4):338-43.
- Parr MB, Parr EL. I Immunohistochemical localization of immunoglobulins A, G and M in the mouse female genital tract. *J Reprod Fertil.* 1985;74(2):361-70.

- Pilch H, Gunzel S, Schaffer U, Tanner B, Brockerhoff P, Maeurer M, Hockel M, Hommel G, Knapstein PG. The presence of HPV DNA in cervical cancer: correlation with clinico-pathologic parameters and prognostic significance: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11(1):39-48.
- Radhakrishna Pillai M, Balaram P, Hareendran NK, Bindu S, Abraham T, Padmanabhan TK, Nair MK. Immune reactive proteins as prognostic and clinical markers in malignant cervical neoplasia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1989;115(6):583-91
- Rajan N, Pruden DL, Kaznari H, Cao Q, Anderson BE, Duncan JL, Schaeffer AJ. Characterization of an immortalized human vaginal epithelial cell line. *J Urol*. 2000;163(2):616-22.
- Rocha-Zavaleta L, Yescas G, Cruz RM, Cruz-Talonia F. Human papillomavirus infection and cervical ectopy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004; 85(3):259-66.
- Roche JK, Crum CP. Local immunity and the uterine cervix: implications for cancer-associated viruses. *Cancer Immunol Immunother*. 1991; 33(4): 203-9.
- Roitt I, Brostoff J, Male D. *Imunologia*. 5ª edição. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1999
- Rojo MI. *Biología molecular del cáncer*. España: Editorial Síntesis, 1985.
- Sasagawa T, Rose RC, Azar KK, Sakai A, Inoue M. Mucosal immunoglobulin-A and -G responses to oncogenic human papilloma virus capsids. *Int J Cancer*. 2003;104(3):328-35.
- Sasagawa T, Yamazaki H, Dong YZ, Satake S, Tateno M, Inoue M. Immunoglobulin-A and -G responses against virus-like particles (VLP) of human papillomavirus type 16 in women with cervical cancer and cervical intra-epithelial lesions. *Int J Cancer*. 1998;75(4):529-35.
- Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006;368(9534):489-504.
- Snowwhite IV, Jones WE, Dumestre J, Dunlap K, Braly PS, Hagensee ME. Comparative analysis of methods for collection and measurement of cytokines and immunoglobulins in cervical and vaginal secretions of HIV and HPV infected women. *J Immunol Methods*. 2002;263(1-2):85-95.
- Stanley MA. Prognostic factors and new therapeutic approaches to cervical cancer. *Virus Res*. 2002; 89:241-248.

Syrjänen K, Gissmann L, Koss LG, editors. *Papillomaviruses and human disease*. New York: Springer-Verlag, 1987

Tay SK, Ho TH, Lim-Tan SK. Is genital human papillomavirus infection always sexually transmitted? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1990;30(3):240-2.

Veress G, Konya J, Csiky-Meszaros T, Czegledy J, Gergely L. Human papillomavirus DNA and anti-HPV secretory IgA antibodies in cytologically normal cervical specimens. *J Med Virol*. 1994; 43(2):201-7.

Walker F, Bedel C, Dauge-Geffroy MC, Lehy T, Madelenat P, Potet F. Improved detection of human papillomavirus infection in genital intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus positive (HIV +) women by polymerase chain reaction-in situ hybridization. *Diagn Mol Pathol*. 1996;5(2):136-46.

Wu HY, Abdu S, Stinson D, Russell MW. Generation of female genital tract antibody responses by local or central (common) mucosal immunization. *Infect Immun*. 2000; 68(10):5539-45.

*Apêndice*

## **Tabelas com dados das pacientes da Casa da AIDS e Laboratório**

### **Fleury:**

Legendas: AP – número do exame anátomopatológico;  
CO – citologia oncótica;  
COLPOSC – colposcopia;  
AP – estudo anatomopatológico;  
HIS – hibridização;  
CD4 – TCD4+  
HIV – sorologia para AIDS  
SCH+ - Schiller+  
EMP – epitélio micropapilar  
EP – epitélio acetobranco  
V Cr – vaginite crônica  
Acan – acantose  
Hiper – hiperqueratose  
Cond – condiloma  
Neg – negativo  
Pos – positivo  
Met esc – metaplasia escamosa  
Bx – baixo  
Gr – grau  
ARV – anti-retroviral

AP	IDADE	CO	COLPOS	AP	HIS	CD4	HIV
41058/04	25	II	SCH +	V Cr	NEG	3	NEG
40581/04	48	II	EMP/Sc+	Acan/Hip	NEG	1	NEG
30659/04	31	III	EP/SC+	NIVA I	NEG	0	NEG
29178/04	51	II	EMP/Sc+	Acan	NEG	2	NEG
28159/04	39	II	EP/SC+	V Cr	NEG	2	NEG
24048/04	47	II	EMP/Sc+	V Cr	NEG	1	NEG
26242/04	25	II	EMP/Sc+	V Cr	NEG	3	NEG
18110/04	51	III	EMP/Sc+	NIVA I	NEG	1	NEG
08002/05	35	II	SCH +	V Cr	NEG	0	NEG
07226/05	26	ASCUS	EMP/Sc+	Acan/Hip	NEG	0	NEG
16124/05	43	II	SCH +	V Cr	NEG	3	NEG
18938/05	20	II	EMP/Sc+	V Cr	NEG	0	NEG
19594/05	51	ASCUS	SCH +	V Cr	NEG	3	NEG
36634/04	36	III	SCH +	V Cr/HPV	POS		NEG
34952/04	40	II	SCH +	VCR/HPV	POS		NEG
32040/04	41	III	EP/SC+	NIVA I	POS		NEG
32079/04	36	III	SCH +	NIVA I	POS		NEG
24786/04	30	III	SCH +	V Cr/HPV	POS		NEG
21725/04	18	III	EP/SC+	NIVA I	POS		NEG
20981/04	23	III	EMP/Sc+	NIVA I	POS		NEG
21003/04	42	II	PF	NIVA I	POS		NEG
05722/05	28	III	EMP/Sc+	NIVA II	POS		NEG
07258/05	22	III	SCH +	NIVA I	POS		NEG
17591/05	30	III	EMP/Sc+	NIVA I	POS		NEG
13323/05	20	II	EP/SC+	NIVA I	POS		NEG
0006-10	46	II	EP/SC+	NIVA I/CD	POS	1	POS
0004-157	52	III	EP/SC+	NIVA I	POS	2	POS
0005-84	37	III	SCH +	NIVA I	POS	3	POS
0005-100	27	II	COND	COND	POS	3	POS
0005-143	48	III	EMP/Sc+	NIVA I	POS	0	POS
0005-93	30	II	EMP/Sc+	NIVA I	POS	1	POS
0005-106	34	III	SCH +	NIVA I	POS	1	POS
0005-42	46	III	EMP/Sc+	NIVA I	POS	1	POS
0005-08	45	III	COND	COND	POS	0	POS
0005-46	35	III	EMP/Sc+	NIVA I	POS	2	POS
0005-12	49	III	EP/SC+	NIVA I	POS	3	POS
0005-31	31	II	COND	COND	POS	2	POS
0005-40	36	III	EP/SC+	NIVA II	POS	2	POS
0005-48	37	II	SCH +	NIVA I	POS	1	POS
0005-174	64	III	EP/SC+	NIVA I	POS	0	POS
0005-24	34	III	EMP/Sc+	COND	POS	3	POS
0005-15	36	III	SCH +	V Cr/HIP			POS
0005-176	30	II	EP/SC+	V Cr			POS
0005-175	36	II	EMP/Sc+	V Cr			POS
0005-173	37	III	EP/SC+	V Cr/HIP			POS
0005-172	35	II	SCH +	V Cr/Ac			POS
0005-162	47	II	SCH +	V Cr/HIP			POS
0005-136	40	II	EP/SC+	NIVA I			POS
0005-133	49	II	EP/SC+	V Cr/HIP			POS
0005-129	40	III	SCH +	V Cr/HIP			POS
0005-115	30	II	EP/SC+	NIVA I			POS

AP	IDADE	CO	COLPOS	AP	HIS	CD4	HIV
0005-111	37	II	EP/SC+	V Cr/ HIP			POS
0005-104	44	II	SCH +	V Cr/HIP			POS
0005-75	43	II	EP/SC+	V Cr/ HIP			POS
0005-66	44	II	EMP/Sc+	NIVA I			POS
0005-62	38	II	EMP/Sc+	NIVA I			POS
0005-54	40	III	EP/SC+	V Cr/ HIP			POS
0006-02	34	II	SCH +	V Cr			POS
0006-25	29	III	EMP/Sc+	NIVA I			POS
0006-51	47	III	EP/SC+	NIVA I			POS
0004-49	37	II	EMP/Sc+	NIVA II			POS
0004-53	27	II	SCH +	V Cr			POS
0004-20	37	I	SCH +	V Cr			POS
0005-33	45	III	EP/SC+	V Cr/ HIP			POS
0005-36	41	II	SCH +	V Cr/ HIP			POS
0005-127				V Cr/ HIP			POS
0004-17				V Cr/ HIP			POS
0004-26				V Cr/ HIP			POS
0004-35				V Cr/ HIP			POS
0004-30				V Cr/ HIP			POS
0004-38				V Cr/ HIP			POS
0004-39				V Cr/ HIP			POS
0004-46				V Cr/ HIP			POS
0006-31				V Cr/ HIP			POS
0005-44				V Cr			POS
0005-27				COND			POS
0004-41				NIVA I			POS

ACANT.	HIPERQ.	MET ESC	BX GRAU	ALTO GR	COND	VAG CR
2	0	0				X
2	2	0				X
1	1	0	X			
2	0	0				X
2	2	0				X
2	2	0				X
1	0	0				X
2	0	0				X
2	0	0				X
0	1	0				X
2	0	0				X
2	0	0				X
2	0	0				X
1	0	0	X			
1	0	1	X			
1	0	1	X			
1	0	0	X			
1	1	1	X			
1	1	1	X			
1	1	1	X			
1	1	1		X		
1	1	1	X			

ACANT.	HIPERQ.	MET ESC	BX GRAU	ALTO GR	COND	VAG CR
1	1	1	X			
1	1	1	X			
1	1	1	X			

AP	IDADE	CO	coh	COLPOS	codcp	AP	codap
41058/04	25	II	i	SCH +	n	V Cr	v
40581/04	48	II	i	EMP/Sc+	m	Acan/Hip	a
30659/04	31	III	n	EP/SC+	p	NIVA I	n
29178/04	51	II	i	EMP/Sc+	m	Acan	a
28159/04	39	II	i	EP/SC+	p	V Cr	v
24048/04	47	II	i	EMP/Sc+	m	V Cr	v
26242/04	25	II	i	EMP/Sc+	m	V Cr	v
18110/04	51	III	n	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
08002/05	35	II	i	SCH +	n	V Cr	v
07226/05	26	ASCUS	i	EMP/Sc+	m	Acan/Hip	a
16124/05	43	II	i	SCH +	n	V Cr	v
18938/05	20	II	i	EMP/Sc+	m	V Cr	v
19594/05	51	ASCUS	i	SCH +	n	V Cr	v
36634/04	36	III	n	SCH +	n	V Cr/HPV	k
34952/04	40	II	i	SCH +	n	VCR/HPV	k
32040/04	41	III	n	EP/SC+	p	NIVA I	n
32079/04	36	III	n	SCH +	n	NIVA I	n
24786/04	30	III	n	SCH +	n	V Cr/HPV	k
21725/04	18	III	n	EP/SC+	p	NIVA I	n
20981/04	23	III	n	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
21003/04	42	II	i	PF	p	NIVA I	n
05722/05	28	III	n	EMP/Sc+	m	NIVA II	g
07258/05	22	III	n	SCH +	n	NIVA I	n
17591/05	30	III	n	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
13323/05	20	II	i	EP/SC+	p	NIVA I	n
19682/04	30	II	i	EP/SC+	p	NIVA I	n
0006-10	46	II	i	EP/SC+	p	NIVA I/CD	k
0004-157	52	III	n	EP/SC+	p	NIVA I	n
0005-84	37	III	n	SCH +	n	NIVA I	n
0005-100	27	II	i	COND	c	COND	k
0005-143	48	III	n	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
0005-93	30	II	i	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
0005-106	34	III	n	SCH +	n	NIVA I	n
0005-42	46	III	n	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
0005-08	45	III	n	COND	c	COND	k
0005-46	35	III	n	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
0005-12	49	III	n	EP/SC+	p	NIVA I	n
0005-31	31	II	i	COND	c	COND	k
0005-40	36	III	n	EP/SC+	p	NIVA II	g
0005-48	37	II	i	SCH +	n	NIVA I	n
0005-174	64	III	n	EP/SC+	p	NIVA I	n
0005-24	34	III	n	EMP/Sc+	m	COND	k
0004-49	37	II	i	EMP/Sc+	m	NIVA II	g
0005-136	40	II	i	EP/SC+	p	NIVA I	n
0006-51	47	III	n	EP/SC+	p	NIVA I	n



AP	IDADE	CO	coh	COLPOS	codcp	AP	codap
0005-173	37	III	n	EP/SC+	p	V Cr/HIP	v
0005-162	47	II	i	SCH +	n	V Cr/HIP	v
0005-62	38	II	i	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
0006-02	34	II	i	SCH +	n	V Cr	v
0005-15	36	III	n	SCH +	n	V Cr/HIP	v
0005-27	43	II	i	SCH +	n	V Cr/HIP	v
0004-39	37	II	i	EMP/Sc+	m	NIVA II	g
0004-35	31	II	i	EP/SC+	p	V Cr/HIP	v
0004-26	26	II	i	EP/SC+	p	V Cr/HIP	v
0004-53	27	II	i	SCH +	n	V Cr/HIP	v
0004-30	49	II	i	SCH +	n	V Cr/HIP	v
0004-20	37	I	i	SCH +	n	V Cr	v
0004-17	46	II	i	EP/SC+	p	V Cr/HIP	v
0004-38	39	II	i	SCH +	n	V Cr/HIP	v
0006-10	38	II	i	EP/SC+	p	NIVA I	n
0005-151	53	III	n	SCH +	n	NIVA I	n
0004-157	51	III	n	EP/SC+	p	NIVA I	n
0005-93	30	II	i	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
0004-46	35	III	n	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
0005-176	30	II	i	SCH +	n	V Cr	v
0005-175	36	II	i	EP/SC+	p	V Cr	v
0005-172	34	II	i	EP/SC+	p	V Cr	v
0005-133	43	II	i	SCH +	n	V Cr	v
0005-129	40	II	i	EP/SC+	p	V Cr	v
0005-115	30	III	n	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
0005-111	38	II	i	EP/SC+	p	V Cr	v
0005-104	44	II	i	EP/SC+	p	V Cr	v
0005-75	43	II	i	EP/SC+	p	V Cr	v
0005-66	44	II	i	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
0005-54	40	III	n	EP/SC+	p	V Cr	v
0006-25	29	III	n	EMP/Sc+	m	NIVA I	n
0005-33	37	III	n	SCH +	n	V Cr	v
0005-36	41	II	i	EP/SC+	p	V Cr	v
0004-127	26	II	i	EP/SC+	p	V Cr	v
0005-44	36	II	i	EP/SC+	p	V Cr	v
0004-41	61	II	i	SCH +	n	NIVA I	n

HisHPV	HIV	ARV	CD4Q	CD4>350	CD4<350	CD4n	CD4
NEG	NEG		n				3
NEG	NEG		n				1
NEG	NEG		n				0
NEG	NEG		n				2
NEG	NEG		n				2
NEG	NEG		n				1
NEG	NEG		n				3
NEG	NEG		n				1
NEG	NEG		n				0
NEG	NEG		n				0
NEG	NEG		n				3
NEG	NEG		n				0

HisHPV	HIV	ARV	CD4Q	CD4>350	CD4<350	CD4n	CD4
NEG	NEG		n				3
POS	NEG		n				3
POS	NEG		n				2
POS	NEG		n				2
POS	NEG		n				2
POS	NEG		n				2
POS	NEG		n				3
POS	NEG		n				1
POS	NEG		n				1
POS	NEG		n				1
POS	NEG		n				3
POS	NEG		n				0
POS	NEG		n				0
POS	NEG		n				2
POS	POS	SIM	b		327	327	1
POS	POS	SIM	d	418		418	2
POS	POS	SIM	d	875		875	3
POS	POS	SIM	b		346	346	3
POS	POS	SIM	b		126	126	0
POS	POS	NÃO	d	641		641	1
POS	POS	NÃO	b		51	51	1
POS	POS	SIM	b		54	54	1
POS	POS	NÃO	b		39	39	0
POS	POS	NÃO	d	789		789	2
POS	POS	NÃO	d	459		459	3
POS	POS	SIM	d		132	132	2
POS	POS	NÃO	d	538		538	2
POS	POS	SIM	b		127	127	1
POS	POS	NÃO	b		300	300	0
POS	POS	SIM	b		190	190	3
POS	POS	SIM	b		212	212	2
POS	POS	SIM	b		136	136	2
POS	POS	SIM	b		200	200	1
POS	POS	SIM	d	886		886	1
POS	POS	NÃO	d	759		759	3
POS	POS	SIM	d	848		848	2
POS	POS	SIM	d	583		583	1
POS	POS	SIM	b		212	212	2
POS	POS	SIM	d	612		612	1
POS	POS	SIM	b		154	154	3
POS	POS	SIM	d	510		510	2
POS	POS	NÃO	d	610		610	0
POS	POS	NÃO	d	600		600	3
POS	POS	SIM	b		327	327	1
POS	POS	SIM	b		318	318	1
POS	POS	SIM	d	410		410	2
POS	POS	SIM	d	350		350	2
POS	POS	SIM	b		312	312	2
POS	POS	SIM	d	352		352	1
POS	POS	SIM	b		328	328	2
POS	POS	SIM	d	641		641	1

HisHPV	HIV	ARV	CD4Q	CD4>350	CD4<350	CD4n	CD4
POS	POS	SIM	d	789		789	2
POS	POS	NÃO	b		303	303	2
POS	POS	SIM	b		200	200	1
POS	POS	SIM	b		109	109	1
POS	POS	SIM	d	401		401	1
POS	POS	NÃO	d	603		603	2
POS	POS	SIM	b		211	211	1
POS	POS	SIM	d	377		377	2
POS	POS	NÃO	d	839		839	1
POS	POS	SIM	b		295	295	0
POS	POS	SIM	b		241	241	1
POS	POS	NÃO	d	533		533	2
POS	POS	SIM	d	469		469	3
POS	POS	SIM	d	622		622	2
POS	POS	SIM	d	364		364	1
POS	POS	SIM	b		303	303	1
POS	POS	SIM	b		209	209	1
POS	POS	NÃO	b		328	328	1

CD4 TOT	CD8	CD8 TOT	IgA	IgA TOT	ACANT.	HIPERQ.	MET ESC
228	2	127	1	18	2	0	0
17	2	113	1	12	2	2	0
0	1	67	0	0	1	1	0
78	3	257	0	0	2	0	0
137	2	134	0	0	2	2	0
54	1	24	1	28	2	2	0
215	0	0	1	15	1	0	0
78	3	216	1	25	2	0	0
0	2	125	2	54	2	0	0
0	2	132	1	23	0	1	0
198	2	136	0	0	2	0	0
0	1	48	0	0	2	0	0
257	1	36	1	16	2	0	0
243	2	117	1	26	1	0	0
111	1	78	2	58	1	0	1
134	0	0	0	0	1	0	1
78	3	267	2	28	1	0	0
145	2	131	1	11	1	1	1
257	2	147	0	0	1	1	1
14	3	239	1	27	1	1	1
24	1	74	1	18	1	1	1
65	1	83	0	0	1	1	1
267	1	52	0	0	1	1	1
0	2	97	2	49	1	1	1
0	1	13	0	0	1	1	1
136	1	26	1	15	2	0	0
132	2	157	1	11	0	1	0
129	2	95	1	25	0	1	1
197	2	79	2	24	1	0	1
201	1	16	2	55	1	1	0

CD4 TOT	CD8	CD8 TOT	IgA	IgA TOT	ACANT.	HIPERQ.	MET ESC
0	1	9	1	17	1	2	0
23	0	0	1	16	1	1	0
13	3	265	1	21	1	2	1
56	2	154	0	0	1	0	1
0	2	96	2	48	2	2	0
143	2	136	2	39	2	2	0
227	0	0	2	37	2	2	0
147	1	43	0	0	1	2	0
133	1	16	0	0	1	1	1
76	2	87	1	26	1	1	0
0	3	265	0	0	1	0	2
263	1	23	0	0	2	2	0
177	2	116	1	10	1	0	2
131	1	36	1	15	1	0	1
67	2	178	2	43	1	1	0
13	2	156	1	14	0	2	0
229	2	137	0	0	0	1	0
145	1	79	1	22	1	0	1
35	1	14	0	0	1	1	0
123	1	26	2	44	2	2	0
96	0	0	1	17	0	1	1
236	3	275	2	46	0	2	0
167	1	12	1	19	1	2	0
0	2	97	0	0	1	1	1
245	2	127	0	0	1	0	2
112	3	248	1	24	1	1	0
97	1	48	2	58	1	0	1
126	1	37	2	49	2	3	0
98	2	127	1	27	0	2	0
78	1	14	0	0	1	1	0
43	3	226	1	18	2	1	0
118	1	27	1	11	1	1	1
26	1	11	0	0	1	1	0
119	2	130	1	26	1	2	0
115	1	7	1	19	1	0	2
28	2	87	0	0	2	0	0
13	1	54	1	17	2	0	0
19	0	0	0	0	0	2	1
113	2	87	0	0	0	2	0
46	2	70	1	21	0	1	1
115	2	97	2	43	2	2	0
36	0	0	1	11	1	2	0
0	1	27	1	16	1	2	0
113	1	26	2	47	0	2	1
124	2	125	0	0	1	2	0
245	2	176	0	0	1	1	0
147	2	56	1	8	2	2	0
34	2	78	1	12	2	2	1
27	2	118	0	0	1	2	0
23	2	123	2	34	2	0	0
17	3	258	1	14	2	0	0

grau	BX GRAU	ALTO GR	COND	VAG CR
v				X
v				X
b	X			
v				X
v				X
v				X
v				X
v				X
v				X
v				X
v				X
v				X
b	X			
b	X			
b	X			
b	X			
b	X			
b	X			
a		X		
b	X			
b	X			
b	X			
b	X			
c			X	
b	X			
b	X			
b	X			
c			X	
b	X			
b	X			
c			X	
b	X			X
b			X	
c			X	X
a		X		
b	X			
b	X			
c			X	
a		X		
b	X			
b	X			
v				X
v				X
b	X			
v				X

grau	BX GRAU	ALTO GR	COND	VAG CR
v				X
c			X	
v				X
v				X
v				X
v				X
v				X
v				X
v				X
v				X
b	X			
b	X			
b	X			
b	X			
v				X
v				X
v				X
v				X
v				X
v				X
b	X			
v				X
v				X
v				X
b	X			
v				X
b	X			
v				X
v				X
v				X
v				X
b	X			

IDADE	CO	COLPOS	AP	HIS	HIV
25	II	SCH +	V Cr	NEG	NEG
48	II	EMP/Sc+	Acan/Hip	NEG	NEG
31	III	EP/SC+	NIVA I	NEG	NEG
51	II	EMP/Sc+	Acan	NEG	NEG
39	II	EP/SC+	V Cr	NEG	NEG
47	II	EMP/Sc+	V Cr	NEG	NEG
25	II	EMP/Sc+	V Cr	NEG	NEG
51	III	EMP/Sc+	NIVA I	NEG	NEG
35	II	SCH +	V Cr	NEG	NEG
26	ASCUS	EMP/Sc+	Acan/Hip	NEG	NEG
43	II	SCH +	V Cr	NEG	NEG
20	II	EMP/Sc+	V Cr	NEG	NEG
51	ASCUS	SCH +	V Cr	NEG	NEG
36	III	SCH +	V Cr/HPV	POS	NEG

IDADE	CO	COLPOS	AP	HIS	HIV
41	III	EP/SC+	NIVA I	POS	NEG
36	III	SCH +	NIVA I	POS	NEG
30	III	SCH +	V Cr/HPV	POS	NEG
18	III	EP/SC+	NIVA I	POS	NEG
23	III	EMP/Sc+	NIVA I	POS	NEG
42	II	PF	NIVA I	POS	NEG
28	III	EMP/Sc+	NIVA II	POS	NEG
22	III	SCH +	NIVA I	POS	NEG
30	III	EMP/Sc+	NIVA I	POS	NEG
20	II	EP/SC+	NIVA I	POS	NEG
			NIVA I/CD		POS
52	III	EP/SC+	NIVA I		POS
		SCH +	NIVA I		POS
		COND	COND		POS
		EMP/Sc+	NIVA I		POS
30	II	EMP/Sc+	NIVA I		POS
34	III	SCH +	NIVA I		POS
46	III	EMP/Sc+	NIVA I		POS
45	III	COND	COND		POS
35	III	EMP/Sc+	NIVA I		POS
49	III	EP/SC+	NIVA I		POS
31	II	COND	COND		POS
36	III	EP/SC+	NIVA II		POS
37	II	SCH +	NIVA I		POS
64	III	EP/SC+	NIVA I		POS
34	III	EMP/Sc+	COND		POS
36	III	SCH +	V Cr/HIP		POS
30		EP/SC+	V Cr		POS
36	II	EMP/Sc+	V Cr		POS
37	III	EP/SC+	V Cr/HIP		POS
35	II	SCH +	V Cr/Ac		POS
47	II	SCH +	V Cr/HIP		POS
40	II	EP/SC+	NIVA I		POS
49	II	EP/SC+	V Cr/HIP		POS
40	III	SCH +	V Cr/HIP		POS
30	II	EP/SC+	NIVA I		POS
37	II	EP/SC+	V Cr/ HIP		POS
44	II	SCH +	V Cr/HIP		POS
43	II	EP/SC+	V Cr/ HIP		POS
44	II	EMP/Sc+	NIVA I		POS
38	II	EMP/Sc+	NIVA I		POS
40	III	EP/SC+	V Cr/ HIP		POS
34	II	SCH +	V Cr		POS





NOME	REG.	IDADE	COLPOS	AP	HIS HPV	CD4 +350	CD4 -350
MAOP	3375944A			VAG CR			
MEM	2040252A			VAG CR			
SAA	2927447D			VAG CR			
MANV	3391565G			VAG CR			
EASF	3238565D			VAG CR			
LUSC	3165783G			VAG CR			
AZS	3313846E			VAG CR			
JMS	3378886I	27		VAG CR		600	
SAOR	13565630A	36		VAG CR			212
MFSM	13490428G	47		VAG CR		622	
SALS	2909354J			VAG CR			
SFS	7035466D	41		VAG CR		364	
CSP	3176325F	40		VAG CR		533	
RB	3366527J	43		VAG CR			295
MCC	3121696E	44		VAG CR		839	
RVA	3087943G	38		VAG CR		377	
GPG	3043515H			VAG CR			
RDGFD	3118277H	43		VAG CR			
CSP	3176325F	40		VAG CR		603	
LB	3222781H	47		VAG CR		759	
MAFJ	2192704B	36		VAG CR			109
ERT	3292207D	37		VAG CR		886	
NOME	REG.	IDADE	COLPOS	AP	HIS HPV	CD4 +350	CD4 -350
HI	3381642G	36		VAG CR			200
JB	3336323G	30		VAG CR			303
RA	2627345I	35		VAG CR		583	
MA	3106512B	35		VAG CR			51
MCOS	3282759F			VAG CR			
ICT	13643892J			HPV			
ERT	3292207D			PAPILOMA		1058	
RGFD	3118277H			EP ESCA			
GKO	3093066D	34		EP ESCA			280
SRO	3383606E	37		EP ESCA		632	
MJF	3084171C	38				759	
RAP	3237553C			FIBROMA			
	7400271881				NEGATIVO		
	5200258182				NEGATIVO		
	7800462905				NEGATIVO		
	5200243649				NEGATIVO		
	6300092538				NEGATIVO		
	6400108486				NEGATIVO		
	5001115973				NEGATIVO		
	5200269490				NEGATIVO		
	5200268529				NEGATIVO		
	5200279372				NEGATIVO		
	5001257971				NEGATIVO		
	5200283562				NEGATIVO		
	5200252970				POSITIVO		
	5001140534				POSITIVO		
	6300095911				POSITIVO		
	5001109858				POSITIVO		





IDADE	coh	codcp	codap	hishpv	HIV	grupo	gcdc
26	i	m	a	NEG	NEG	1	1
43	i	n	v	NEG	NEG	1	1
20	i	m	v	NEG	NEG	1	1
51	i	n	v	NEG	NEG	1	1
36	n	n	k	POS	NEG	2	2
40	i	n	k	POS	NEG	2	2
41	n	p	n	POS	NEG	2	2
36	n	n	n	POS	NEG	2	2
30	n	n	k	POS	NEG	2	2
18	n	p	n	POS	NEG	2	2
23	n	m	n	POS	NEG	2	2
42	i	p	n	POS	NEG	2	2
28	n	m	g	POS	NEG	2	2
22	n	n	n	POS	NEG	2	2
30	n	m	n	POS	NEG	2	2
20	i	p	n	POS	NEG	2	2
30	i	p	n	POS	NEG	2	2
46	i	p	k	POS	POS	4	3
52	n	p	n	POS	POS	3	3
37	n	n	n	POS	POS	3	3
27	i	c	k	POS	POS	4	3
48	n	m	n	POS	POS	4	4
30	i	m	n	POS	POS	3	3
34	n	n	n	POS	POS	4	4
46	n	m	n	POS	POS	4	4
45	n	c	k	POS	POS	4	4
35	n	m	n	POS	POS	3	3
49	n	p	n	POS	POS	3	3
31	i	c	k	POS	POS	4	4
36	n	p	g	POS	POS	3	3
37	i	n	n	POS	POS	4	4
64	n	p	n	POS	POS	4	3
34	n	m	k	POS	POS	4	4
37	i	m	g	POS	POS	4	3
40	i	p	n	POS	POS	4	4
47	n	p	n	POS	POS	4	3
37	n	p	v	POS	POS	3	3
47	i	n	v	POS	POS	3	3
38	i	m	n	POS	POS	3	3
34	i	n	v	POS	POS	3	3
36	n	n	v	POS	POS	4	3
43	i	n	v	POS	POS	3	3
37	i	m	g	POS	POS	4	4
31	i	p	v	POS	POS	3	3
26	i	p	v	POS	POS	3	3
27	i	n	v	POS	POS	3	3
49	i	n	v	POS	POS	4	3
37	i	n	v	POS	POS	4	3
46	i	p	v	POS	POS	3	3
39	i	n	v	POS	POS	3	3
38	i	p	n	POS	POS	4	3
53	n	n	n	POS	POS	3	3
51	n	p	n	POS	POS	4	3
30	i	m	n	POS	POS	3	3
35	n	m	n	POS	POS	3	3
30	i	n	v	POS	POS	4	3
36	i	p	v	POS	POS	4	3
34	i	p	v	POS	POS	4	4
43	i	n	v	POS	POS	3	3
40	i	p	v	POS	POS	3	3
30	n	m	n	POS	POS	4	3
38	i	p	v	POS	POS	3	3
44	i	p	v	POS	POS	3	3
43	i	p	v	POS	POS	4	3
44	i	m	n	POS	POS	4	3
40	n	p	v	POS	POS	3	3
29	n	m	n	POS	POS	3	3
37	n	n	v	POS	POS	3	3
41	i	p	v	POS	POS	3	3
26	i	p	v	POS	POS	4	3
36	i	p	v	POS	POS	4	3
61	i	n	n	POS	POS	4	3

ARV	CD4Q	cd4n	cd4sq	CD4 TOT	cd8sq	CD8 TOT	igasq
	n		3	72,96	2	40,64	1
	n		1	5,44	2	36,16	1
	n		0	0	1	21,44	0
	n		2	24,96	3	82,24	0
	n		2	43,84	2	42,88	0
	n		1	17,28	1	7,68	1
	n		3	68,8	0	0	1
	n		1	24,96	3	69,12	1
	n		0	0	2	40	2
	n		0	0	2	42,24	1
	n		3	63,36	2	43,52	0
	n		0	0	1	15,36	0
	n		3	82,24	1	11,52	1
	n		3	77,76	2	37,44	1
	n		2	35,52	1	24,96	2
	n		2	42,88	0	0	0
	n		2	24,96	3	85,44	2
	n		2	46,4	2	41,92	1
	n		3	82,24	2	47,04	0
	n		1	4,48	3	76,48	1
	n		1	7,68	1	23,68	1
	n		1	20,8	1	26,56	0
	n		3	85,44	1	16,64	0
	n		0	0	2	31,04	2
	n		0	0	1	4,16	0
	n		2	43,52	1	8,32	1
SIM	b	327	1	42,24	2	50,24	1
SIM	d	418	2	41,28	2	30,4	1
SIM	d	875	3	63,04	2	25,28	2
SIM	b	346	3	64,32	1	5,12	2
SIM	b	126	0	0	1	2,88	1
NÃO	d	641	1	7,36	0	0	1
NÃO	b	51	1	4,16	3	84,8	1
SIM	b	54	1	17,92	2	49,28	0
NÃO	b	39	0	0	2	30,72	2
NÃO	d	789	2	45,76	2	43,52	2
NÃO	d	459	3	72,64	0	0	2
SIM	b	132	2	47,04	1	13,76	0
NÃO	d	538	2	42,56	1	5,12	0
SIM	b	127	1	24,32	2	27,84	1
NÃO	b	300	0	0	3	84,8	0
SIM	b	190	3	84,16	1	7,36	0
SIM	b	212	2	56,64	2	37,12	1
SIM	b	136	2	41,92	1	11,52	1
SIM	b	200	1	21,44	2	56,96	2
SIM	d	886	1	4,16	2	49,92	1
NÃO	d	759	3	73,28	2	43,84	0
SIM	d	848	2	46,4	1	25,28	1
SIM	d	583	1	11,2	1	4,48	0
SIM	b	212	2	39,36	1	8,32	2
SIM	d	612	1	30,72	0	0	1
SIM	b	154	3	75,52	3	88	2
SIM	d	510	2	53,44	1	3,84	1
ARV	CD4Q	cd4n	cd4sq	CD4 TOT	cd8sq	CD8 TOT	igasq
NÃO	d	610	0	0	2	31,04	0
NÃO	d	600	3	78,4	2	40,64	0
SIM	b	327	1	35,84	3	79,36	1
SIM	b	318	1	31,04	1	15,36	2
SIM	d	410	2	40,32	1	11,84	2
SIM	d	350	2	31,36	2	40,64	1
SIM	b	312	2	24,96	1	4,48	0
SIM	d	352	1	13,76	3	72,32	1
SIM	b	328	2	37,76	1	8,64	1
SIM	d	641	1	8,32	1	3,52	0
SIM	d	789	2	38,08	2	41,6	1
NÃO	b	303	2	36,8	1	2,24	1
SIM	b	200	1	8,96	2	27,84	0
SIM	b	109	1	4,16	1	17,28	1
SIM	d	401	1	6,08	0	0	0

ARV	CD4Q	cd4n	cd4sq	CD4 TOT	cd8sq	CD8 TOT	igasq
NÃO	d	603	2	36,16	2	27,84	0
SIM	b	211	1	14,72	2	22,4	1
SIM	d	377	2	36,8	2	31,04	2
NÃO	d	839	1	11,52	0	0	1
SIM	b	295	0	0	1	8,64	1
SIM	b	241	1	36,16	1	8,32	2
NÃO	d	533	2	39,68	2	40	0
SIM	d	469	3	78,4	2	56,32	0
SIM	d	622	2	47,04	2	17,92	1
SIM	d	364	1	10,88	2	24,96	1
SIM	b	303	1	8,64	2	37,76	0
SIM	b	209	1	7,36	2	39,36	2
NÃO	b	328	1	5,44	3	82,56	1

IgA TOT	ACANT.	HIPERQ.	MET ESC	grau
5,76	2	0	0	v
3,84	2	2	0	v
0	1	1	0	b
0	2	0	0	v
0	2	2	0	v
8,96	2	2	0	v
4,8	1	0	0	v
8	2	0	0	v
17,28	2	0	0	v
7,36	0	1	0	v
0	2	0	0	v
0	2	0	0	v
5,12	2	0	0	v
8,32	1	0	0	b
18,56	1	0	1	b
0	1	0	1	b
8,96	1	0	0	b
3,52	1	1	1	b
0	1	1	1	b
8,64	1	1	1	b
5,76	1	1	1	a
0	1	1	1	b
0	1	1	1	b
15,68	1	1	1	b
0	1	1	1	b
4,8	2	0	0	b
3,52	0	1	0	c
8	0	1	1	b
7,68	1	0	1	b
17,6	1	1	0	b
5,44	1	2	0	b
5,12	1	1	0	c
6,72	1	2	1	b
0	1	0	1	b
15,36	2	2	0	c
12,48	2	2	0	b
11,84	2	2	0	b
0	1	2	0	c
0	1	1	1	a
8,32	1	1	0	b
0	1	0	2	b
0	2	2	0	c
3,2	1	0	2	a
4,8	1	0	1	b
13,76	1	1	0	b
4,48	0	2	0	v
0	0	1	0	v
7,04	1	0	1	b
0	1	1	0	v
14,08	2	2	0	v
5,44	0	1	1	c
14,72	0	2	0	v
6,08	1	2	0	v
0	1	1	1	v
0	1	0	2	v

IgA TOT	ACANT.	HIPERQ.	MET ESC	grau
7,68	1	1	0	v
18,56	1	0	1	v
15,68	2	3	0	v
8,64	0	2	0	v
0	1	1	0	b
5,76	2	1	0	b
3,52	1	1	1	b
0	1	1	0	b
8,32	1	2	0	v
6,08	1	0	2	v
0	2	0	0	v
5,44	2	0	0	v
0	0	2	1	v
0	0	2	0	v
6,72	0	1	1	b
13,76	2	2	0	v
3,52	1	2	0	v
5,12	1	2	0	v
15,04	0	2	1	b
0	1	2	0	v
0	1	1	0	b
2,56	2	2	0	v
3,84	2	2	1	v
0	1	2	0	v
10,88	2	0	0	v
4,48	2	0	0	b

**Tabela correlacionando os achados histológicos, idade, colpocitologia, hibridização in situ, uso de anti-retroviral, IgA, TCD4+ e TCD8+**

IDADE	COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	GRUPO	
	GCDC		ARV		CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT	ACANT_	
	CD8SQ		CD8_TOT		IGASQ	IGA_TOT				
	HIPERQ_		MET_ESC		GRAU	CASE_NO			CLUSTER	
	DISTANCE									
x_1	25	i	n	v	NEG	NEG	1	1		
	n		3	73,	2	41,	1	6,	2	
			0	0	v	1	2	14,52		
x_2	48	i	m	a	NEG	NEG	1	1		
	n		1	5,	2	36,	1	4,	2	
			2	0	v	2	3	10,23		
x_3	31	n	p	n	NEG	NEG	1	1		
	n		0	0	1	21,	0	0	1	
			1	0	b	3	3	6,21		
x_4	51	i	m	a	NEG	NEG	1	1		
	n		2	25,	3	82,	0	0	2	
			0	0	v	4	1	6,74		

IDADE	COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	GRUPO
	GCDC	ARV	CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT			
	CD8SQ	CD8_TOT	IGASQ	IGA_TOT	ACANT_				
	HIPERQ_	MET_ESC	GRAU	CASE_NO	CLUSTER				
						DISTANCE			
x_5	39	i	p	v	NEG	NEG	1	1	
	n		2	44,	2	43,	0	0	2
			2	0	v	5	2	12,53	
x_6	47	i	m	v	NEG	NEG	1	1	
	n		1	17,	1	8,	1	9,	2
			2	0	v	6	3	8,30	
x_7	25	i	m	v	NEG	NEG	1	1	
	n		3	69,	0	0	1	5,	1
	0	0	v	7	2	16,57			
x_8	51	n	m	n	NEG	NEG	1	1	
	n		1	25,	3	69,	1	8	2
			0	0	v	8	1	4,18	
x_9	35	i	n	v	NEG	NEG	1	1	
	n		0	0	2	40	2	17,	2
			0	0	v	9	3	14,97	
x_10	26	i	m	a	NEG	NEG	1	1	
	n		0	0	2	42,	1	7,	0
			1	0	v	10	3	14,52	
x_11	43	i	n	v	NEG	NEG	1	1	
	n		3	63,	2	44,	0	0	2
			0	0	v	11	2	12,77	
x_12	20	i	m	v	NEG	NEG	1	1	
	n		0	0	1	15,	0	0	2
			0	0	v	12	3	6,36	
x_13	51	i	n	v	NEG	NEG	1	1	
	n		3	82,	1	12,	1	5,	2
			0	0	v	13	2	18,06	
x_14	36	n	n	k	POS	NEG	2	2	
	n		3	78,	2	37,	1	8,	1
			0	0	b	14	2	15,85	



IDADE	COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	GRUPO	
	GCDC		ARV		CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT		
	CD8SQ		CD8_TOT		IGASQ	IGA_TOT		ACANT_		
	HIPERQ_		MET_ESC		GRAU	CASE_NO		CLUSTER		
										DISTANCE
x_15	40	i	n	k	POS	NEG	2	2		
	n		2	36,	1	25,	2	19,	1	
			0	1	b	15	2	12,89		
x_16	41	n	p	n	POS	NEG	2	2		
	n		2	43,	0	0	0	0	1	
			0	1	b	16	2	15,78		
x_17	36	n	n	n	POS	NEG	2	2		
	n		2	25,	3	85,	2	9,	1	
			0	0	b	17	1	7,42		
x_18	30	n	n	k	POS	NEG	2	2		
	n		2	46,	2	42,	1	4,	1	
			1	1	b	18	2	11,02		
x_19	18	n	p	n	POS	NEG	2	2		
	n		3	82,	2	47,	0	0	1	
			1	1	b	19	2	21,26		
x_20	23	n	m	n	POS	NEG	2	2		
	n		1	4,	3	76,	1	9,	1	
			1	1	b	20	1	9,07		
x_21	42	i	p	n	POS	NEG	2	2		
	n		1	8,	1	24,	1	6,	1	
	1	1	a	21	3	2,90				
x_22	28	n	m	g	POS	NEG	2	2		
	n		1	21,	1	27,	0	0	1	
			1	1	b	22	3	8,68		
x_23	22	n	n	n	POS	NEG	2	2		
	n		3	85,	1	17,	0	0	1	
			1	1	b	23	2	19,13		
x_24	30	n	m	n	POS	NEG	2	2		
	n		0	0	2	31,	2	16,	1	
			1	1	b	24	3	10,62		

IDADE	COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	GRUPO	
	GCDC	ARV	CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT				
	CD8SQ	CD8_TOT	IGASQ	IGA_TOT	ACANT_					
	HIPERQ_	MET_ESC	GRAU	CASE_NO	CLUSTER					
						DISTANCE				
x_25	20	i	p	n	POS	NEG	2	2		
	n		0	0	1	4,	0	0	1	
			1	1	b	25	3	10,41		
x_26	30	i	p	n	POS	NEG	2	2		
	n		2	44,	1	8,	1	5,	2	
			0	0	b	26	2	11,03		
x_27	46	i	p	k	POS	POS	4	3	SIM	
	b	327	1	42,	2	50,	1	4,	0	
			1	0	c	27	2	16,36		
x_28	52	n	p	n	POS	POS	3	3	SIM	
	d	418	2	41,	2	30,	1	8	0	
			1	1	b	28	2	8,09		
x_29	37	n	n	n	POS	POS	3	3	SIM	
	d	875	3	63,	2	25,	2	8,	1	
			0	1	b	29	2	5,51		
x_30	27	i	c	k	POS	POS	4	3	SIM	
	b	346	3	64,	1	5,	2	18,	1	
			1	0	b	30	2	14,46		
x_31	48	n	m	n	POS	POS	4	4	SIM	
	b	126	0	0	1	3,	1	5,	1	
			2	0	b	31	3	10,59		
x_32	30	i	m	n	POS	POS	3	3	NO	
	d	641	1	7,	0	0	1	5,	1	
			1	0	c	32	3	10,93		
x_33	34	n	n	n	POS	POS	4	4	NO	
	b	51	1	4,	3	85,	1	7,	1	
			2	1	b	33	1	11,00		
x_34	46	n	m	n	POS	POS	4	4	SIM	
	b	54	1	18,	2	49,	0	0	1	
			0	1	b	34	1	14,75		

IDADE	COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	GRUPO
	GCDC	ARV	CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT			
	CD8SQ	CD8_TOT	IGASQ	IGA_TOT	ACANT_				
	HIPERQ_	MET_ESC	GRAU	CASE_NO	CLUSTER				
	DISTANCE								
x_35	45	n	c	k	POS	POS	4	4	NO
	b	39	0	0	2	31,	2	15,	2
	2	0	c	35	3	10,39			
x_36	35	n	m	n	POS	POS	3	3	NO
	d	789	2	46,	2	44,	2	12,	2
			2	0	b	36	2	12,58	
x_37	49	n	p	n	POS	POS	3	3	NO
	d	459	3	73,	0	0	2	12,	2
			2	0	b	37	2	18,18	
x_38	31	i	c	k	POS	POS	4	4	SIM
	b	132	2	47,	1	14,	0	0	1
			2	0	c	38	2	7,97	
x_39	36	n	p	g	POS	POS	3	3	NO
	d	538	2	43,	1	5,	0	0	1
			1	1	a	39	2	13,29	
x_40	37	i	n	n	POS	POS	4	4	SIM
	b	127	1	24,	2	28,	1	8,	1
			1	0	b	40	3	10,40	
x_41	64	n	p	n	POS	POS	4	3	NO
	b	300	0	0	3	85,	0	0	1
			0	2	b	41	1	13,56	
x_42	34	n	m	k	POS	POS	4	4	SIM
	b	190	3	84,	1	7,	0	0	2
	2	0	c	42	2	20,40			
x_43	37	i	m	g	POS	POS	4	3	SIM
	b	212	2	57,	2	37,	1	3,	1
			0	2	a	43	2	7,65	
x_44	40	i	p	n	POS	POS	4	4	SIM
	b	136	2	42,	1	12,	1	5,	1
			0	1	b	44	2	10,12	

IDADE	COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	GRUPO
	GCDC	ARV	CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT			
	CD8SQ	CD8_TOT	IGASQ	IGA_TOT	ACANT_				
	HIPERQ_	MET_ESC	GRAU	CASE_NO	CLUSTER				
	DISTANCE								
x_45	47	n	p	n	POS	POS	4	3	SIM
	b	200	1	21,	2	57,	2	14,	1
			1	0	b	45	1	10,73	
x_46	37	n	p	v	POS	POS	3	3	SIM
	d	886	1	4,	2	50,	1	4,	0
			2	0	v	46	1	16,59	
x_47	47	i	n	v	POS	POS	3	3	N O
	d	759	3	73,	2	44,	0	0	0
			1	0	v	47	2	16,23	
x_48	38	i	m	n	POS	POS	3	3	SIM
	d	848	2	46,	1	25,	1	7,	1
x_49	34	i	n	v	POS	POS	3	3	SIM
	d	583	1	11,	1	4,	0	0	1
			1	0	v	49	3	8,93	
x_50	36	n	n	v	POS	POS	4	3	SIM
	b	212	2	39,	1	8,	2	14,	2
			2	0	v	50	2	13,38	
x_51	43	i	n	v	POS	POS	3	3	SIM
	d	612	1	31,	0	0	1	5,	0
			1	1	c	51	3	16,60	
x_52	37	i	m	g	POS	POS	4	4	SIM
	b	154	3	76,	3	88	2	15,	0
			2	0	v	52	1	33,52	
x_53	31	i	p	v	POS	POS	3	3	SIM
	d	510	2	53,	1	4,	1	6,	1
			2	0	v	53	2	11,89	
x_54	26	i	p	v	POS	POS	3	3	N O
	d	610	0	0	2	31,	0	0	1
			1	1	v	54	3	9,26	

IDADE	COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	GRUPO
	GCDC	ARV	CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT			
	CD8SQ	CD8_TOT	IGASQ	IGA_TOT	ACANT_				
	HIPERQ_	MET_ESC	GRAU	CASE_NO	CLUSTER				
						DISTANCE			
x_55	27	i	n	v	POS	POS	3	3	NO
	d	600	3	78,	2	41,	0	0	1
		0	2	v	55	2	17,35		
x_56	49	i	n	v	POS	POS	4	3	SIM
	b	327	1	36,	3	79,	1	8,	1
		1	0	v	56	1	9,79		
x_57	37	i	n	v	POS	POS	4	3	SIM
	b	318	1	31,	1	15,	2	19,	1
		0	1	v	57	3	14,99		
x_58	46	i	p	v	POS	POS	3	3	SIM
	d	410	2	40,	1	12,	2	16,	2
		3	0	v	58	2	12,10		
x_59	39	i	n	v	POS	POS	3	3	SIM
	d	350	2	31,	2	41,	1	9,	0
		2	0	v	59	2	16,05		
x_60	38	i	p	n	POS	POS	4	3	SIM
	b	312	2	25,	1	4,	0	0	1
		1	0	b	60	3	12,76		
x_61	53	n	n	n	POS	POS	3	3	SIM
	d	352	1	14,	3	72,	1	6,	2
		1	0	b	61	1	3,64		
x_62	51	n	p	n	POS	POS	4	3	SIM
	b	328	2	38,	1	9,	1	4,	1
		1	1	b	62	2	13,03		
x_63	30	i	m	n	POS	POS	3	3	SIM
	d	641	1	8,	1	4,	0	0	1
	1	0	b	63	3	9,37			
x_64	35	n	m	n	POS	POS	3	3	SIM
	d	789	2	38,	2	42,	1	8,	1
		2	0	v	64	2	13,51		

IDADE	COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	GRUPO
	GCDC	ARV	CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT			
	CD8SQ	CD8_TOT	IGASQ	IGA_TOT	ACANT_				
	HIPERQ_	MET_ESC	GRAU	CASE_NO	CLUSTER				
						DISTANCE			
x_65	30	i	n	v	POS	POS	4	3	NO
	b	303	2	37,	1	2,	1	6,	1
			0	2	v	65	2	16,12	
x_66	36	i	p	v	POS	POS	4	3	SIM
	b	200	1	9,	2	28,	0	0	2
			0	0	v	66	3	6,01	
x_67	34	i	p	v	POS	POS	4	4	SIM
	b	109	1	4,	1	17,	1	5,	2
			0	0	v	67	3	2,95	
x_68	43	i	n	v	POS	POS	3	3	SIM
	d	401	1	6,	0	0	0	0	0
			2	1	v	68	3	11,43	
x_69	40	i	p	v	POS	POS	3	3	NO
	d	603	2	36,	2	28,	0	0	0
			2	0	v	69	2	10,85	
x_70	30	n	m	n	POS	POS	4	3	SIM
	b	211	1	15,	2	22,	1	7,	0
	1	1	b	70	3	3,97			
x_71	38	i	p	v	POS	POS	3	3	SIM
	d	377	2	37,	2	31,	2	14,	2
			2	0	v	71	2	11,50	
x_72	44	i	p	v	POS	POS	3	3	NO
	d	839	1	12,	0	0	1	4,	1
			2	0	v	72	3	11,03	
x_73	43	i	p	v	POS	POS	4	3	SIM
	b	295	0	0	1	9,	1	5,	1
			2	0	v	73	3	7,87	
x_74	44	i	m	n	POS	POS	4	3	SIM
	b	241	1	36,	1	8,	2	15,	0
			2	1	b	74	2	14,79	

IDADE	COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	GRUPO
	GCDC	ARV	CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT			
	CD8SQ	CD8_TOT	IGASQ	IGA_TOT	ACANT_				
	HIPERQ_	MET_ESC	GRAU	CASE_NO	CLUSTER				
						DISTANCE			
x_75	40	n	p	v	POS	POS	3	3	NO
	d	533	2	40,	2	40	0	0	1
			2	0	v	75	2	12,55	
x_76	29	n	m	n	POS	POS	3	3	SIM
	d	469	3	78,	2	56,	0	0	1
			1	0	b	76	2	23,50	
x_77	37	n	n	v	POS	POS	3	3	SIM
	d	622	2	47,	2	18,	1	3,	2
			2	0	v	77	2	5,68	
x_78	41	i	p	v	POS	POS	3	3	SIM
	d	364	1	11,	2	25,	1	4,	2
			2	1	v	78	3	3,77	
x_79	26	i	p	v	POS	POS	4	3	SIM
	b	303	1	9,	2	38,	0	0	1
			2	0	v	79	3	11,33	
x_80	36	i	p	v	POS	POS	4	3	SIM
	b	209	1	7,	2	39,	2	11,	2
			0	0	v	80	3	12,31	
x_81	61	i	n	n	POS	POS	4	3	NO
	b	328	1	5,	3	83,	1	4,	2
			0	0	b	81	1	9,74	

**Tabela correlacionando a semiquantificação, idade, TCD4+, TCD8+, anti-retroviral, IgA, HIV, hibridização in situ, citologia**

IDADE				COH	CODCP		CODAP	HISHPV	HIV	ARV	
				CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT		CD8SQ	CD8_TOT	
				IGASQ	IGA_TOT		ACANT_		HIPERQ_		
					MET_ESC		GRAU				
1	25	i	n	v	NEG	NEG	n		3	73,	2
				41,	1	6,	2	0	0	v	
2	48	i	m	a	NEG	NEG	n		1	5,	2
				36,	1	4,	2	2	0	v	
3	31	n	p	n	NEG	NEG	n		0	0	1
				21,	0	0	1	1	0	b	
4	51	i	m	a	NEG	NEG	n		2	25,	3
				82,	0	0	2	0	0	v	
5	39	i	p	v	NEG	NEG	n		2	44,	2
				43,	0	0	2	2	0	v	
6	47	i	m	v	NEG	NEG	n		1	17,	1
				8,	1	9,	2	2	0	v	
7	25	i	m	v	NEG	NEG	n		3	69,	0
				0	1	5,	1	0	0	v	
8	51	n	m	n	NEG	NEG	n		1	25,	3
				69,	1	8	2	0	0	v	
9	35	i	n	v	NEG	NEG	n			0	0
	2	40	2	17,	2	0	0	v			
10	26	i	m	a	NEG	NEG	n		0	0	2
				42,	1	7,	0	1	0	v	
11	43	i	n	v	NEG	NEG	n		3	63,	2
				44,	0	0	2	0	0	v	
12	20	i	m	v	NEG	NEG	n		0	0	1
				15,	0	0	2	0	0	v	
13	51	i	n	v	NEG	NEG	n		3	82,	1
				12,	1	5,	2	0	0	v	
14	36	n	n	k	POS	NEG	n		3	78,	2
				37,	1	8,	1	0	0	b	



IDADE				COH		CODCP		CODAP	HISHPV	HIV	ARV	
				CD4Q		CD4N	CD4SQ	CD4_TOT		CD8SQ	CD8_TOT	
				IGASQ		IGA_TOT		ACANT_		HIPERQ_		
						MET_ESC		GRAU				
15	40	i	n	k	POS	NEG		n		2	36,	1
				25,	2	19,	1	0	1	b		
16	41	n	p	n	POS	NEG		n		2	43,	0
				0	0	0	1	0	1	b		
17	36	n	n	n	POS	NEG		n		2	25,	3
				85,	2	9,	1	0	0	b		
18	30	n	n	k	POS	NEG		n		2	46,	2
				42,	1	4,	1	1	1	b		
19	18	n	p	n	POS	NEG		n		3	82,	2
				47,	0	0	1	1	1	b		
20	23	n	m	n	POS	NEG		n		1	4,	3
				76,	1	9,	1	1	1	b		
21	42	i	p	n	POS	NEG		n		1	8,	1
				24,	1	6,	1	1	1	a		
22	28	n	m	g	POS	NEG		n		1	21,	1
				27,	0	0	1	1	1	b		
23	22	n	n	n	POS	NEG		n		3	85,	1
				17,	0	0	1	1	1	b		
24	30	n	m	n	POS	NEG		n		0	0	2
				31,	2	16,	1	1	1	b		
25	20	i	p	n	POS	NEG		n		0	0	1
				4,	0	0	1	1	1	b		
26	30	i	p	n	POS	NEG		n		2	44,	1
				8,	1	5,	2	0	0	b		
27	46	i	p	k	POS	POS	SIM	b	327	1	42,	2
				50,	1	4,	0	1	0	c		
28	52	n	p	n	POS	POS	SIM	d	418	2	41,	2
				30,	1	8	0	1	1	b		
29	37	n	n	n	POS	POS	SIM	d	875	3	63,	2
				25,	2	8,	1	0	1	b		
30	27	i	c	k	POS	POS	SIM	b	346	3	64,	1
				5,	2	18,	1	1	0	b		

IDADE				COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	ARV	
				CD4Q		CD4N	CD4SQ	CD4_TOT		CD8SQ	CD8_TOT		
				IGASQ		IGA_TOT		ACANT_		HIPERQ_			
						MET_ESC		GRAU					
31	48	n	m	n	POS	POS	SIM	b	126	0	0	1	
				3,	1	5,	1	2	0	b			
32	30	i	m	n	POS	POS	N O	d	641	1	7,	0	
				0	1	5,	1	1	0	c			
33	34	n	n	n	POS	POS	N O	b	51	1	4,	3	
				85,	1	7,	1	2	1	b			
34	46	n	m	n	POS	POS	SIM	b	54	1	18,	2	
				49,	0	0	1	0	1	b			
35	45	n	c	k	POS	POS	N O	b	39	0	0	2	
				31,	2	15,	2	2	0	c			
36	35	n	m	n	POS	POS	N O	d	789	2	46,		
				2	44,	2	12,	2	2	0	b		
37	49	n	p	n	POS	POS	N O	d	459	3	73,	0	
				0	2	12,	2	2	0	b			
38	31	i	c	k	POS	POS	SIM	d	132	2	47,	1	
				14,	0	0	1	2	0	c			
39	36	n	p	g	POS	POS	N O	d	538	2	43,	1	
				5,	0	0	1	1	1	a			
40	37	i	n	n	POS	POS	SIM	b	127	1	24,	2	
				28,	1	8,	1	1	0	b			
41	64	n	p	n	POS	POS	N O	b	300	0	0	3	
				85,	0	0	1	0	2	b			
42	34	n	m	k	POS	POS	SIM	b	190	3	84,	1	
				7,	0	0	2	2	0	c			
43	37	i	m	g	POS	POS	SIM	b	212	2	57,	2	
				37,	1	3,	1	0	2	a			
44	40	i	p	n	POS	POS	SIM	b	136	2	42,	1	
				12,	1	5,	1	0	1	b			
45	47	n	p	n	POS	POS	SIM	b	200	1	21,	2	
				57,	2	14,	1	1	0	b			
46	37	n	p	v	POS	POS	SIM	d	886	1	4,	2	
				50,	1	4,	0	2	0	v			

IDADE				COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	ARV	
				CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT		CD8SQ	CD8_TOT			
				IGASQ	IGA_TOT		ACANT_		HIPERQ_				
					MET_ESC		GRAU						
47	47	i	n	v	POS	POS	N O	d	759	3	73,	2	
				44,	0	0	0	1	0	v			
48	38	i	m	n	POS	POS	SIM	d	848	2	46,	1	
				25,	1	7,	1	0	1	b			
49	34	i	n	v	POS	POS	SIM	d	583	1	11,	1	
				4,	0	0	1	1	0	v			
50	36	n	n	v	POS	POS	SIM	b	212	2	39,	1	
				8,	2	14,	2	2	0	v			
51	43	i	n	v	POS	POS	SIM	d	612	1	31,	0	
				0	1	5,	0	1	1	c			
52	37	i	m	g	POS	POS	SIM	b	154	3	76,	3	
				88	2	15,	0	2	0	v			
53	31	i	p	v	POS	POS	SIM	d	510	2	53,	1	
				4,	1	6,	1	2	0	v			
54	26	i	p	v	POS	POS	N O	d	610	0	0	2	
				31,	0	0	1	1	1	v			
55	27	i	n	v	POS	POS	N O	d	600	3	78,	2	
				41,	0	0	1	0	2	v			
56	49	i	n	v	POS	POS	SIM	b	327	1	36,	3	
				79,	1	8,	1	1	0	v			
57	37	i	n	v	POS	POS	SIM	b	318	1	31,	1	
				15,	2	19,	1	0	1	v			
58	46	i	p	v	POS	POS	SIM	d	410	2	40,	1	
				12,	2	16,	2	3	0	v			
59	39	i	n	v	POS	POS	SIM	d	350	2	31,	2	
				41,	1	9,	0	2	0	v			
60	38	i	p	n	POS	POS	SIM	b	312	2	25,	1	
				4,	0	0	1	1	0	b			
61	53	n	n	n	POS	POS	SIM	d	352	1	14,	3	
				72,	1	6,	2	1	0	b			
62	51	n	p	n	POS	POS	SIM	b	328	2	38,	1	
				9,	1	4,	1	1	1	b			

IDADE				COH		CODCP		CODAP	HISHPV	HIV	ARV	
				CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT			CD8SQ	CD8_TOT	
				IGASQ	IGA_TOT		ACANT_			HIPERQ_		
					MET_ESC		GRAU					
63	30	i	m	n	POS	POS	SIM	d	641	1	8,	1
				4,	0	0	1	1	0	b		
64	35	n	m	n	POS	POS	SIM	d	789	2	38,	2
				42,	1	8,	1	2	0	v		
65	30	i	n	v	POS	POS	N O	b	303	2	37,	1
				2,	1	6,	1	0	2	v		
66	36	i	p	v	POS	POS	SIM	b	200	1	9,	2
				28,	0	0	2	0	0	v		
67	34	i	p	v	POS	POS	SIM	b	109	1	4,	1
				17,	1	5,	2	0	0	v		
68	43	i	n	v	POS	POS	SIM	d	401	1	6,	0
				0	0	0	0	2	1	v		
69	40	i	p	v	POS	POS	N O	d	603	2	36,	2
				28,	0	0	0	2	0	v		
70	30	n	m	n	POS	POS	SIM	b	211	1	15,	2
				22,	1	7,	0	1	1	b		
71	38	i	p	v	POS	POS	SIM	d	377	2	37,	2
				31,	2	14,	2	2	0	v		
72	44	i	p	v	POS	POS	N O	d	839	1	12,	0
				0	1	4,	1	2	0	v		
73	43	i	p	v	POS	POS	SIM	b	295	0	0	1
				9,	1	5,	1	2	0	v		
74	44	i	m	n	POS	POS	SIM	b	241	1	36,	1
				8,	2	15,	0	2	1	b		
75	40	n	p	v	POS	POS	N O	d	533	2	40,	2
				40	0	0	1	2	0	v		
76	29	n	m	n	POS	POS	SIM	d	469	3	78,	2
				56,	0	0	1	1	0	b		
77	37	n	n	v	POS	POS	SIM	d	622	2	47,	2
				18,	1	3,	2	2	0	v		
78	41	i	p	v	POS	POS	SIM	d	364	1	11,	2
				25,	1	4,	2	2	1	v		

IDADE				COH		CODCP		CODAP	HISHPV	HIV	ARV	
				CD4Q	CD4N	CD4SQ	CD4_TOT			CD8SQ	CD8_TOT	
				IGASQ	IGA_TOT		ACANT_			HIPERQ_		
					MET_ESC		GRAU					
79	26	i	p	v	POS	POS	SIM	b	303	1	9,	2
				38,	0	0	1	2	0	v		
80	36	i	p	v	POS	POS	SIM	b	209	1	7,	2
				39,	2	11,	2	0	0	v		
81	61	i	n	n	POS	POS	N O	b	328	1		
	5,		3	83,	1	4,	2	0	0	b		
1	25	i	n	v	NEG	NEG		n			3	228
	2		127	1	18	2	0	0	v			
2	48	i	m	a	NEG	NEG		n		1	17	2
				113	1	12	2	2	0	v		
3	31	n	p	n	NEG	NEG		n		0	0	1
				67	0	0	1	1	0	b		
4	51	i	m	a	NEG	NEG		n		2	78	3
				257	0	0	2	0	0	v		
5	39	i	p	v	NEG	NEG		n		2	137	2
				134	0	0	2	2	0	v		
6	47	i	m	v	NEG	NEG		n		1	54	1
				24	1	28	2	2	0	v		
7	25	i	m	v	NEG	NEG		n		3	215	0
				0	1	15	1	0	0	v		
8	51	n	m	n	NEG	NEG		n		1	78	3
				216	1	25	2	0	0	v		
9	35	i	n	v	NEG	NEG		n		0	0	2
				125	2	54	2	0	0	v		
10	26	i	m	a	NEG	NEG		n				
	0		0	2	132	1	23	0	1	0		
				v								
11	43	i	n	v	NEG	NEG		n		3	198	2
				136	0	0	2	0	0	v		
12	20	i	m	v	NEG	NEG		n		0	0	1
				48	0	0	2	0	0	v		

IDADE				COH		CODCP		CODAP	HISHPV	HIV	ARV	
				CD4Q		CD4N	CD4SQ	CD4_TOT		CD8SQ	CD8_TOT	
				IGASQ		IGA_TOT		ACANT_		HIPERQ_		
						MET_ESC		GRAU				
13	51	i	n	v	NEG	NEG		n		3	257	1
				36	1	16	2	0	0	v		
14	36	n	n	k	POS	NEG		n		3	243	2
				117	1	26	1	0	0	b		
15	40	i	n	k	POS	NEG		n		2	111	1
				78	2	58	1	0	1	b		
16	41	n	p	n	POS	NEG		n		2	134	0
				0	0	0	1	0	1	b		
17	36	n	n	n	POS	NEG		n		2	78	3
				267	2	28	1	0	0	b		
18	30	n	n	k	POS	NEG		n		2	145	2
				131	1	11	1	1	1	b		
19	18	n	p	n	POS	NEG		n		3	257	2
				147	0	0	1	1	1	b		
20	23	n	m	n	POS	NEG		n		1	14	3
				239	1	27	1	1	1	b		
21	42	i	p	n	POS	NEG		n		1	24	1
				74	1	18	1	1	1	a		
22	28	n	m	g	POS	NEG		n		1	65	1
				83	0	0	1	1	1	b		
23	22	n	n	n	POS	NEG		n		3	267	1
				52	0	0	1	1	1	b		
24	30	n	m	n	POS	NEG		n		0	0	2
				97	2	49	1	1	1	b		
25	20	i	p	n	POS	NEG		n		0	0	1
				13	0	0	1	1	1	b		
26	30	i	p	n	POS	NEG		n		2	136	1
				26	1	15	2	0	0	b		
27	46	i	p	k	POS	POS	SIM	b	327	1	132	2
				157	1	11	0	1	0	c		
28	52	n	p	n	POS	POS	SIM	d	418	2	129	2
				95	1	25	0	1	1	b		

IDADE				COH		CODCP		CODAP	HISHPV	HIV	ARV	
				CD4Q		CD4N	CD4SQ	CD4_TOT		CD8SQ	CD8_TOT	
				IGASQ		IGA_TOT		ACANT_		HIPERQ_		
						MET_ESC		GRAU				
29	37	n	n	n	POS	POS	SIM	d	875	3	197	2
				79	2	24	1	0	1	b		
30	27	i	c	k	POS	POS	SIM	b	346	3	201	1
				16	2	55	1	1	0	b		
31	48	n	m	n	POS	POS	SIM	b	126	0	0	1
				9	1	17	1	2	0	b		
32	30	i	m	n	POS	POS	N O	d	641	1	23	0
				0	1	16	1	1	0	c		
33	34	n	n	n	POS	POS	N O	b	51	1	13	3
				265	1	21	1	2	1	b		
34	46	n	m	n	POS	POS	SIM	b	54	1	56	2
				154	0	0	1	0	1	b		
35	45	n	c	k	POS	POS	N O	b	39	0	0	2
				96	2	48	2	2	0	c		
36	35	n	m	n	POS	POS	N O	d	789	2	143	2
				136	2	39	2	2	0	b		
37	49	n	p	n	POS	POS	N O	d	459	3	227	0
				0	2	37	2	2	0	b		
38	31	i	c	k	POS	POS	SIM	d	132	2	147	1
				43	0	0	1	2	0	c		
39	36	n	p	g	POS	POS	N O	d	538	2	133	1
				16	0	0	1	1	1	a		
40	37	i	n	n	POS	POS	SIM	b	127	1	76	2
				87	1	26	1	1	0	b		
41	64	n	p	n	POS	POS	N O	b	300	0	0	3
				265	0	0	1	0	2	b		
42	34	n	m	k	POS	POS	SIM	b	190	3	263	1
				23	0	0	2	2	0	c		
43	37	i	m	g	POS	POS	SIM	b	212	2	177	2
				116	1	10	1	0	2	a		
44	40	i	p	n	POS	POS	SIM	b	136	2	131	1
				36	1	15	1	0	1	b		

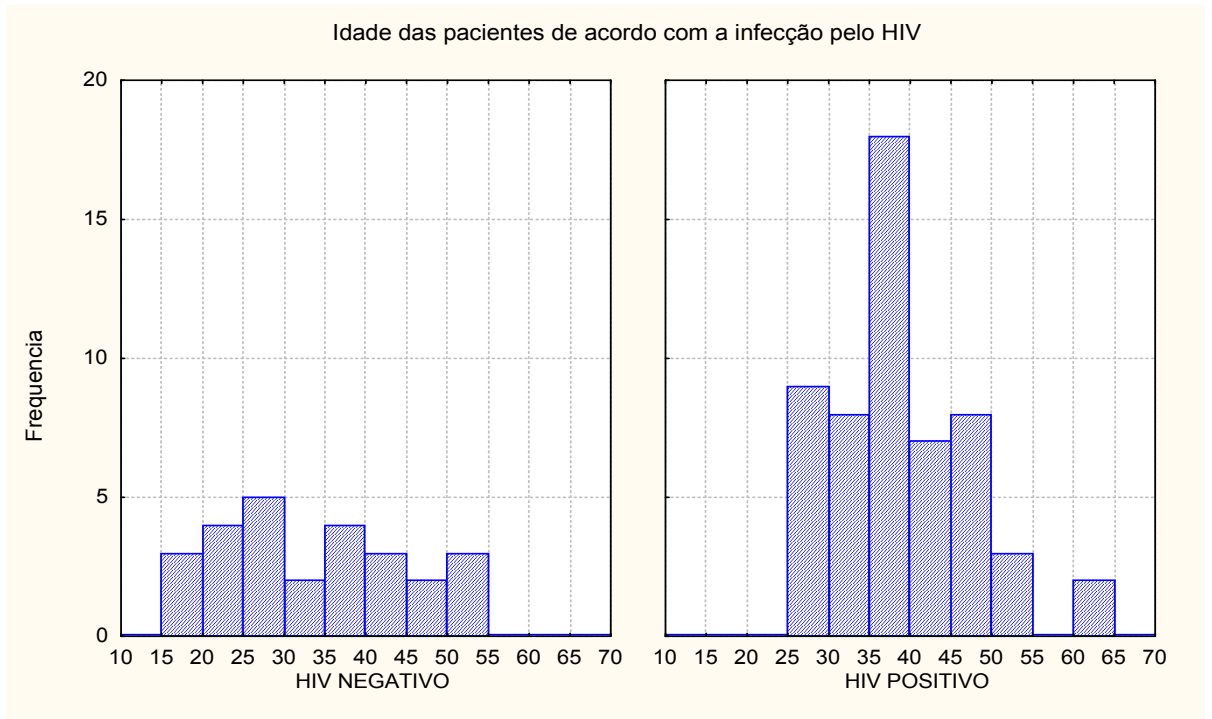
IDADE				COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	ARV	
				CD4Q		CD4N	CD4SQ	CD4_TOT		CD8SQ	CD8_TOT		
				IGASQ		IGA_TOT		ACANT_		HIPERQ_			
						MET_ESC		GRAU					
45	47	n	p	n	POS	POS	SIM	b	200	1	67	2	
				178	2	43	1	1	0	b			
46	37	n	p	v	POS	POS	SIM	d	886	1	13	2	
				156	1	14	0	2	0	v			
47	47	i	n	v	POS	POS	NO	d	759	3	229		
	2	137	0	0	0	1	0	v					
48	38	i	m	n	POS	POS	SIM	d	848	2	145	1	
				79	1	22	1	0	1	b			
49	34	i	n	v	POS	POS	SIM	d	583	1	35	1	
				14	0	0	1	1	0	v			
50	36	n	n	v	POS	POS	SIM	b	212	2	123	1	
				26	2	44	2	2	0	v			
51	43	i	n	v	POS	POS	SIM	d	612	1	96	0	
				0	1	17	0	1	1	c			
52	37	i	m	g	POS	POS	SIM	b	154	3	236	3	
				275	2	46	0	2	0	v			
53	31	i	p	v	POS	POS	SIM	d	510	2	167	1	
				12	1	19	1	2	0	v			
54	26	i	p	v	POS	POS	NO	d	610	0	0	2	
				97	0	0	1	1	1	v			
55	27	i	n	v	POS	POS	NO	d	600	3	245	2	
				127	0	0	1	0	2	v			
56	49	i	n	v	POS	POS	SIM	b	327	1	112	3	
				248	1	24	1	1	0	v			
57	37	i	n	v	POS	POS	SIM	b	318	1	97		
	1	48	2	58	1	0	1	v					
58	46	i	p	v	POS	POS	SIM	d	410	2	126	1	
				37	2	49	2	3	0	v			
59	39	i	n	v	POS	POS	SIM	d	350	2	98	2	
				127	1	27	0	2	0	v			
60	38	i	p	n	POS	POS	SIM	b	312	2	78	1	
				14	0	0	1	1	0	b			



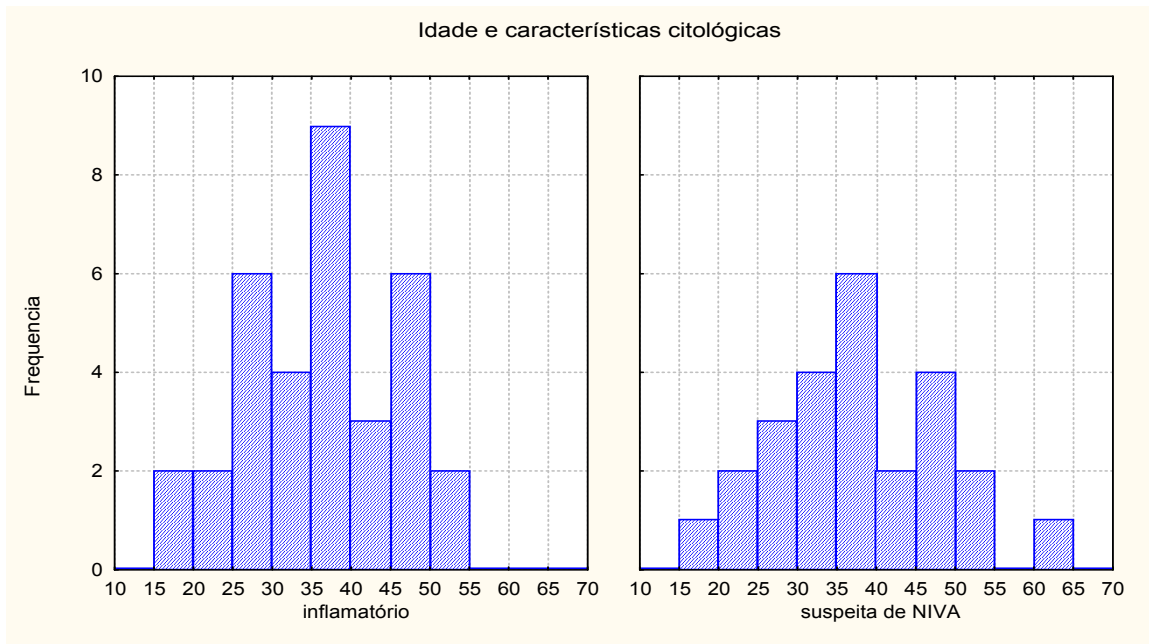
IDADE				COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	ARV	
				CD4Q		CD4N	CD4SQ	CD4_TOT		CD8SQ	CD8_TOT		
				IGASQ		IGA_TOT		ACANT_		HIPERQ_			
						MET_ESC		GRAU					
61	53	n	n	n	POS	POS	SIM	d	352	1	43	3	
				226	1	18	2	1	0	b			
62	51	n	p	n	POS	POS	SIM	b	328	2	118	1	
				27	1	11	1	1	1	b			
63	30	i	m	n	POS	POS	SIM	d	641	1	26	1	
				11	0	0	1	1	0	b			
64	35	n	m	n	POS	POS	SIM	d	789	2	119	2	
				130	1	26	1	2	0	v			
65	30	i	n	v	POS	POS	N O	b	303	2	115	1	
				7	1	19	1	0	2	v			
66	36	i	p	v	POS	POS	SIM	b	200	1	28	2	
				87	0	0	2	0	0	v			
67	34	i	p	v	POS	POS	SIM	b	109	1	13	1	
				54	1	17	2	0	0	v			
68	43	i	n	v	POS	POS	SIM	d	401	1	19	0	
				0	0	0	0	2	1	v			
69	40	i	p	v	POS	POS	N O	d	603	2	113	2	
				87	0	0	0	2	0	v			
70	30	n	m	n	POS	POS	SIM	b	211	1	46	2	
				70	1	21	0	1	1	b			
71	38	i	p	v	POS	POS	SIM	d	377	2	115	2	
				97	2	43	2	2	0	v			
72	44	i	p	v	POS	POS	N O	d	839	1	36	0	
				0	1	11	1	2	0	v			
73	43	i	p	v	POS	POS	SIM	b	295	0	0	1	
				27	1	16	1	2	0	v			
74	44	i	m	n	POS	POS	SIM	b	241	1	113	1	
				26	2	47	0	2	1	b			
75	40	n	p	v	POS	POS	N O	d	533	2	124	2	
				125	0	0	1	2	0	v			
76	29	n	m	n	POS	POS	SIM	d	469	3	245	2	
				176	0	0	1	1	0	b			

IDADE		COH		CODCP		CODAP		HISHPV	HIV	ARV	
		CD4Q		CD4N	CD4SQ	CD4_TOT			CD8SQ	CD8_TOT	
		IGASQ		IGA_TOT		ACANT_			HIPERQ_		
				MET_ESC		GRAU					
77	37	n	n	v	POS	POS	SIM	d	622	2	147
	2	56	1	8	2	2	0	v			
78	41	i	p	v	POS	POS	SIM	d	364	1	34
				78	1	12	2	2	1	v	
79	26	i	p	v	POS	POS	SIM	b	303	1	27
				118	0	0	1	2	0	v	
80	36	i	p	v	POS	POS	SIM	b	209	1	23
				123	2	34	2	0	0	v	
81	61	i	n	n	POS	POS	NO	b	328	1	17
				258	1	14	2	0	0	b	3

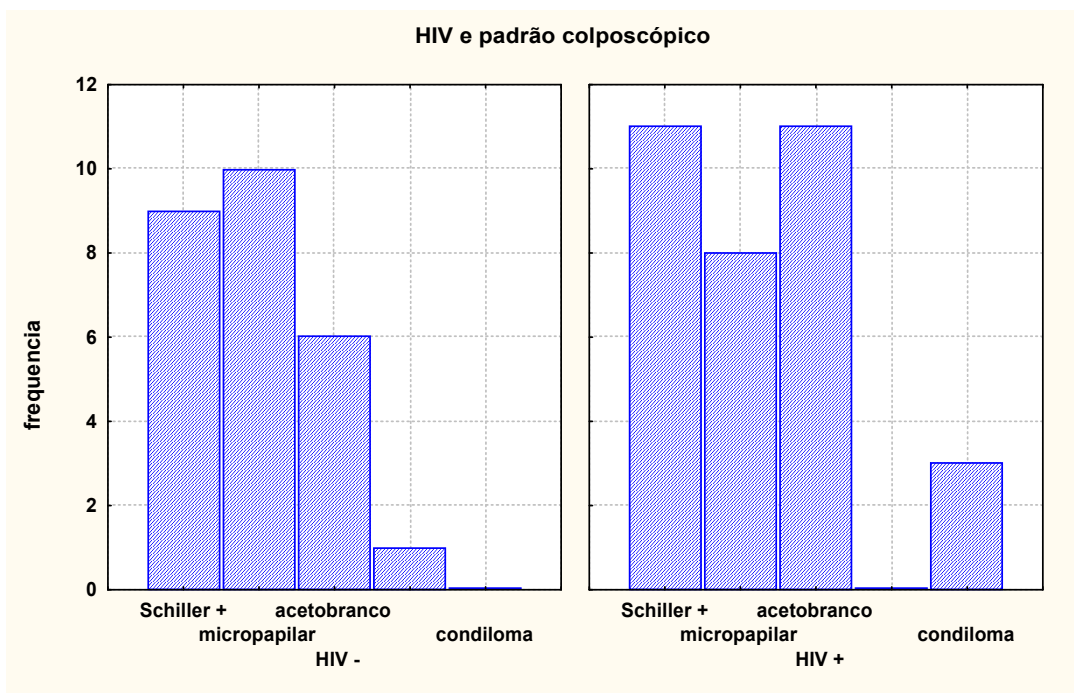
Histograma de frequência da idade e positividade ou não para infecção pelo HIV.



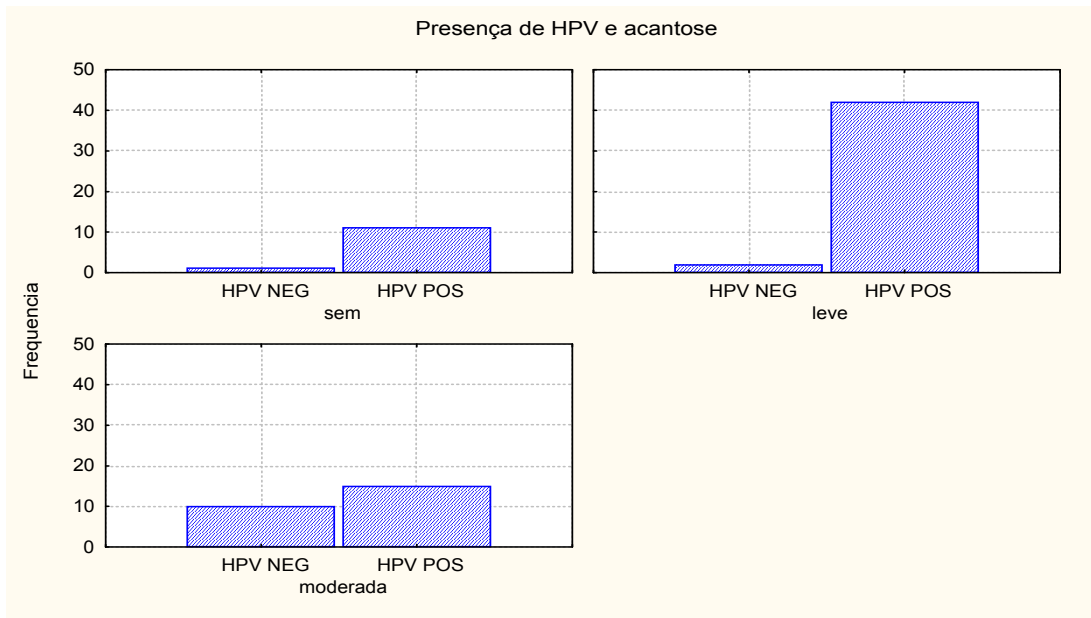
Histograma de frequência relacionando a idade e ao exame colposcópico



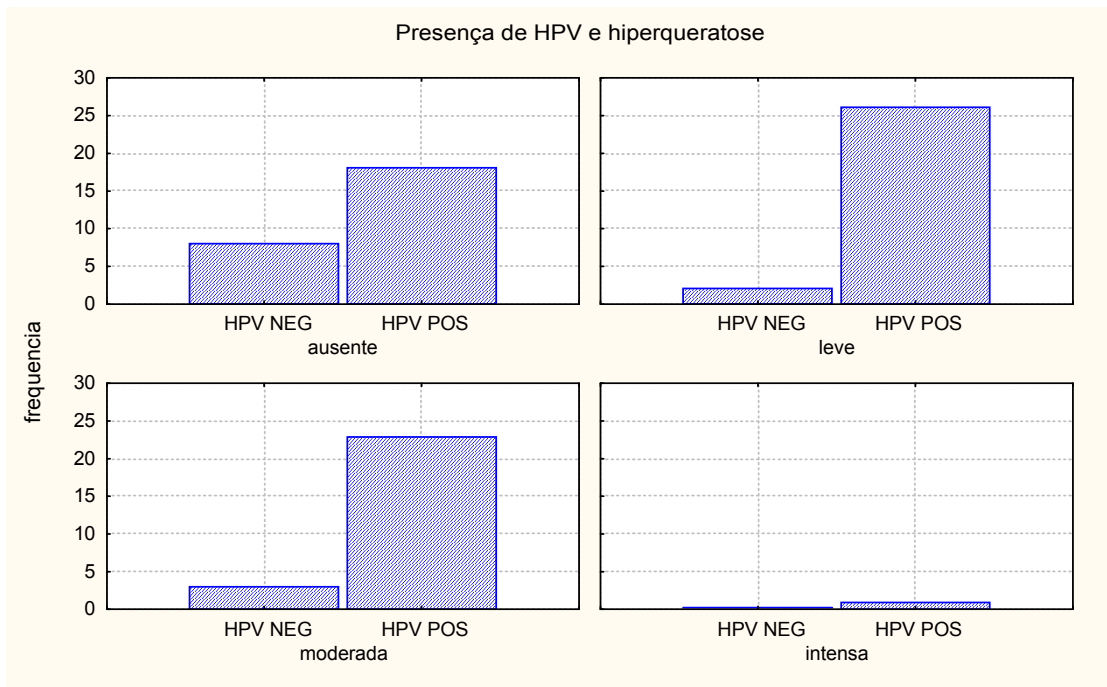
Histograma de frequência relacionando o padrão colposcópico e a infecção pelo HIV.



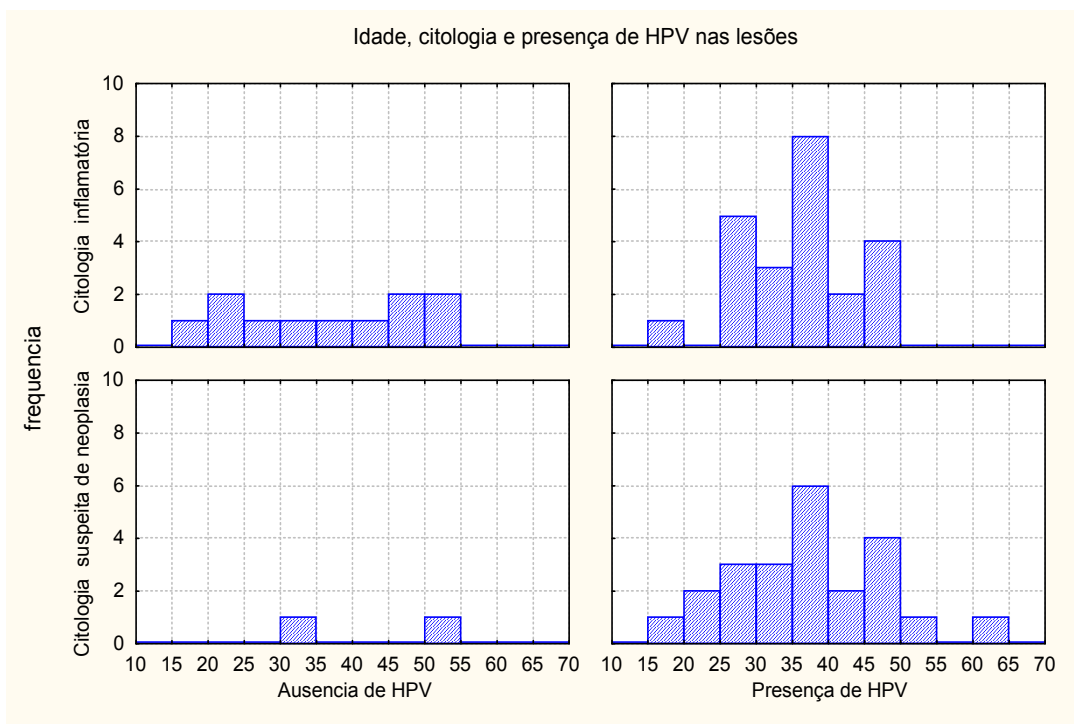
Histograma de frequência da relação entre a presença de HPV e o achado histológico de acantose.



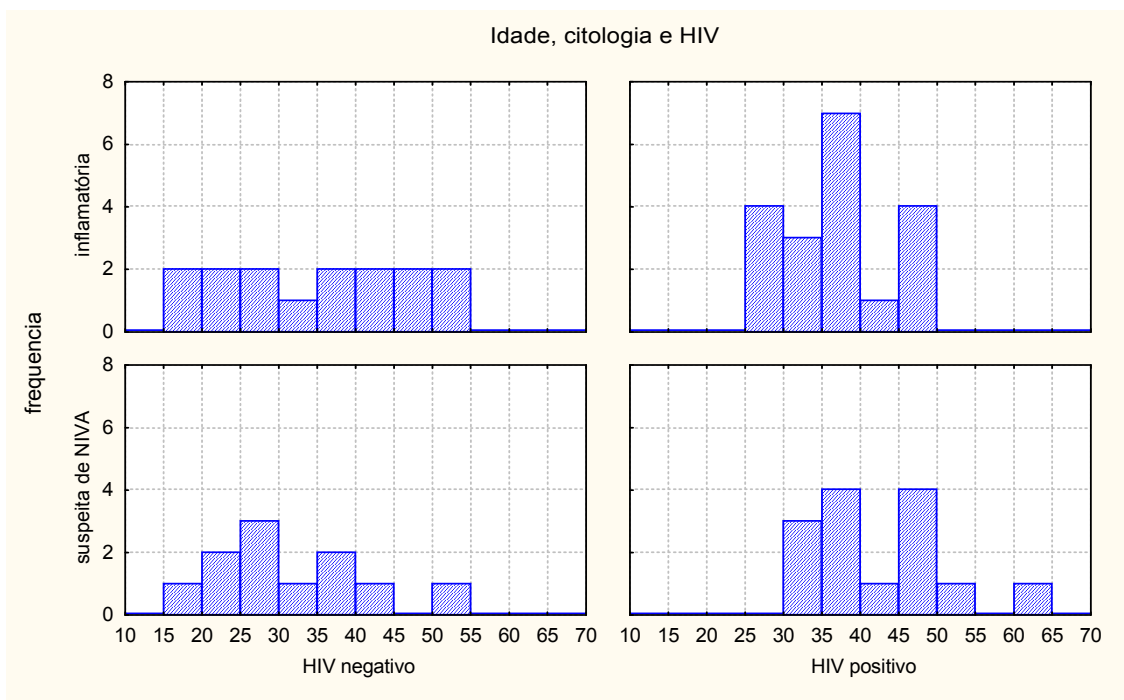
Histograma de frequência da presença de HPV e o achado histológico de hiperqueratose.



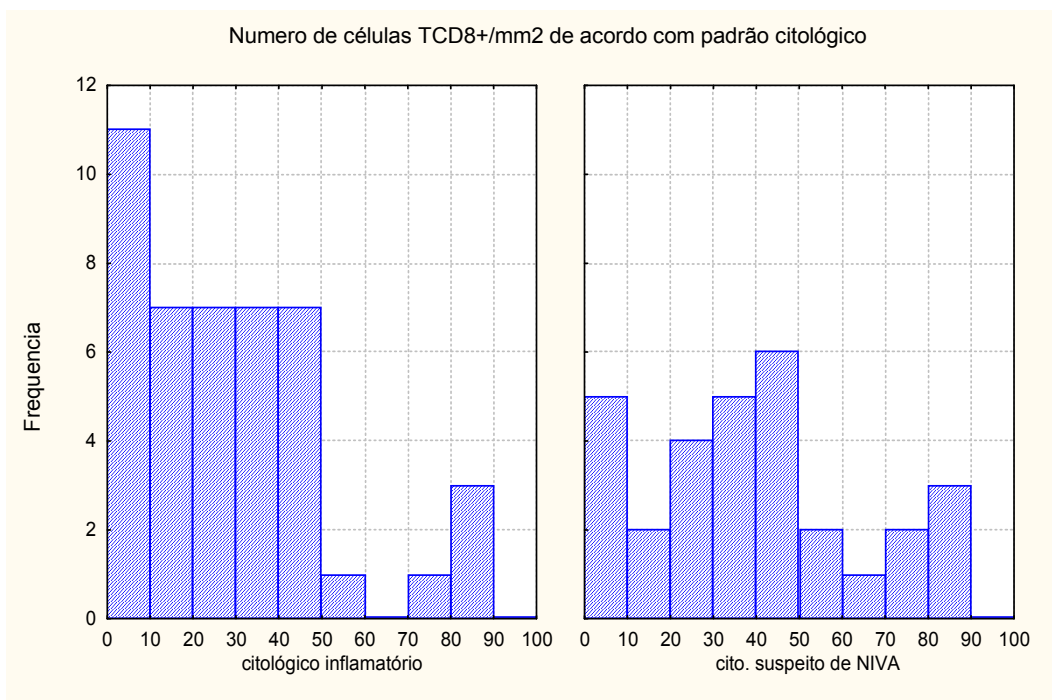
Histograma de frequência relacionando a idade, exame colpocitológico e infecção por HPV.



Histograma relacionando idade, exame colpocitológico e infecção pelo HIV.



Histograma de frequência que mostra a avaliação numérica das células TCD8+ relacionadas ao padrão citológico.



Histograma de frequência mostrando o número de células TCD4+ /mm2 e sua relação com os achados histológicos.

