



---

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO  
(HPV) E DE NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL GENITAL EM AMOSTRA  
DE MULHERES HIV-POSITIVAS DA CIDADE DE SANTOS, SP.**

---

**MARIA ALICE GUIMARÃES GONÇALVES**

**Orientador: Prof. Dr. Eduardo Massad**

*TESE APRESENTADA PARA  
A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR  
AO DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA  
DA FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA  
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.*

São Paulo

- 1998 -

*“O que for a profundidade do seu ser, assim será o teu desejo.*

*O que for o seu desejo, assim será a tua vontade,*

*O que for a tua vontade, assim serão os teus atos,*

*O que forem os teus atos, assim será o teu destino”.*

**BRIHADARANYAKA UPANISHAD IV, 4.5.**

**Aos meus avós, Eudócio Ferreira Guimarães e Maria Alice Costa Guimarães, onde quer que vocês estejam, para quem eu dedico todos os frutos e flores colhidos.**

**A Eudolice Costa Guimarães, que me ensinou que vale a pena viver.**

**A Pedro Ernesto Silveira, companheiro de todas as vidas.**

**Às mulheres do mundo, criadoras do universo.**

**Este trabalho foi realizado no Centro de Saúde Martins Fontes, anexo ao Centro de Referência em AIDS (CRAIDS) na cidade de Santos, e no laboratório de Biologia Molecular do Laboratório de Patologia e Hemoterapia do Hospital do Câncer, Fundação Antônio Prudente, São Paulo, Brasil, com suporte financeiro das seguintes entidades: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o número 97/04490-8 e da Cooperação Ministério da Saúde Brasil-França (Divisão de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS).**

## **AGRADECIMENTOS**

Nas minhas inúmeras idas e vindas entre São Paulo e Santos, não foram poucas as vezes que me deparei com uma forte, densa e totalmente opaca cortina de neblina, a qual uma vez dentro dela, qualquer noção de tempo, espaço e dimensão se perdia completamente. A ausência de qualquer referência às vezes permanecia por minutos, que mais pareciam horas intermináveis. Nestas ocasiões minha mente sempre percorria o mesmo caminho: a viagem de Cristóvão Colombo em direção à descoberta de um mundo novo, em meio à milhares de percalços, visíveis e invisíveis, tendo como prova final a neblina. Em vista da total incapacidade de prosseguir, ele dizia para permanecer sempre em movimento, mantendo o ritmo, pois parar poderia ser fatal. Com grande paciência, lentamente, a neblina se torna rarefeita, pouco a pouco menos densa, ouvir-se-á os primeiros sinais de vida, os sons das aves tropicais, e por fim, se avistará a floresta intocada do 'idílio' e a terra firme lhe convidando a atracar.

Este bem poderia ser o trajeto de uma tese de doutorado, que com um pouco de sorte e uma boa dose de trabalho e persistência, chega-se enfim à um final satisfatório. Porém, assim como os navegadores de outras épocas, o trabalho nunca é individual, e o mérito sempre deve-se a um grande esforço conjunto, afim de fazer a viagem prosseguir, e às vezes, graças à intervenções discretas, indiretas, porém todas cruciais na manutenção do movimento para diante. Outras participações são tão determinantes durante todo o processo, que funcionam como uma bússola nos dias de tempestade, ou como a terra firme da chegada.

Fazem-se portanto indispensáveis os agradecimentos ao caro **Prof. Dr. Eduardo Massad**, que acreditou no projeto desde o início, quando este parecia impossível, me incentivando e orientando em todos os momentos, com a dose certa de sabedoria até o seu desfecho.

Assim como aos Profs. Drs. Marcelo Burattini e Antônio Carlos Pignatari, que se mostraram amigos sempre entusiasmados com as possibilidades de novos conhecimentos, os meus sinceros agradecimentos.

Alguns ginecologistas, professores de diversas universidades, dispuseram de seu precioso tempo e conhecimento para acrescentar suas críticas sempre construtivas ao projeto, essenciais à sua construção: Elza Gay Pereira, José Focchi, Iara Moreno Linhares, Priscila Chow Lindsey e Selma Miranda Pereira. E ainda os Prof. Dr. José Eluf, da Medicina Preventiva e Manuel Fernando Queiróz dos Santos Junior, da Dermatologia Sanitária, ambos da USP. Grande privilégio tive em participar das discussões das aulas memoráveis do Prof. Dr. Oswaldo Foratini, da Faculdade de Saúde Pública, USP, que muito me esclareceu nos rumos iniciais do projeto.

Às equipes dos Departamentos de Saúde Materno-Infantil da FSP/USP, e em especial do Departamento de Informática Médica da Faculdade de Medicina da USP, amigos sempre bem humorados, que me receberam com carinho e apreço constantes, indispensáveis como o combustível para prosseguir: Marisete Medeiros, Heráclito Barbosa de Carvalho, Raimundo Soares de Azevedo, Leila Strazza, Vera Aparecida dos Santos, Ruberval da Silva e a todos da equipe administrativa.

Em Santos, no cais, onde se localiza o Centro de Saúde Martins Fontes e o CRAIDS, encontrei um porto seguro repleto de profissionais dispostos a enfrentar cada uma das tempestades da AIDS. Graças as participações dos Drs. Waldely, Marcos Caseiro, Vitti e as enfermeiras Ana Cleia, Elisa, Alayde e Giselene foi possível selecionar as pacientes e coletar os exames necessários ao trabalho.

No processamento das lâminas, leitura e re-leitura para o controle de qualidade dos resultados, a especial atenção fornecida e as discussões de casos pelas especialistas em Patologia Cervical, Dra. Maria Antonieta Longo (Sta. Casa de Misericórdia de SP) e Maria Emília Gonçalves Rezende (BioCiência Lavoisier/Sta.Casa) conferiram a confiança necessária aos laudos de histo/citologia.

A palavra final da Biologia Molecular só foi possível devido o trabalho minucioso, detalhado e competente da equipe, internacionalmente conhecida, do laboratório de Biologia Molecular do **Laboratório de Patologia e Hemoterapia do Hospital do Câncer, Fundação Antônio Prudente**, representado pela Prof. Dra. Luisa Lina Villa, Catharina Simpson, Carla Paula de Meneses, e pelo suporte prévio do laboratório de Biologia Molecular da Escola Paulista de Medicina, através do auxílio da Dra. Inara Espinelli e da bióloga Fernanda Lopes. Por fim, agradecemos a compreensão, o interesse e a amizade de todos os diretores, chefes e colegas do laboratório **BioCiência Lavoisier**, que colaboraram em todos os momentos, apoiando, dando sugestões e principalmente compartilhando as alegrias de um trabalho em equipe.

## **ÍNDICE**

**pag.**

<b><u>1. INTRODUÇÃO</u></b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.- CÂNCER</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1.1. Câncer de colo uterino como problema de Saúde Pública</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1.2. Incidência</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1.3. Fatores de risco</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1.4. Prevenção</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1.5. HPV e Neoplasia intra-epitelial cervical</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1.5.A. Colposcopia</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1.6. Aspectos epidemiológicos da infecção genital pelo HPV</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1.6.A. Fatores de risco</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1.6.B. Transmissão</b> .....	<b>15</b>
<b>1.1.6.C. História Natural</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1.6.D. Prevalência</b> .....	<b>19</b>
<b>1.2.- HIV/ AIDS NA POPULAÇÃO FEMININA MUNDIAL E NO BRASIL</b> .....	<b>21</b>
<b>1.2.1. Susceptibilidade feminina para a infecção pelo HIV</b> .....	<b>24</b>
<b>1.2.2. Sistema Imune, HIV e Câncer</b> .....	<b>27</b>
<b>1.2.3. Câncer cervical invasivo em mulheres HIV-positivas</b> .....	<b>28</b>
<b>1.2.4. Fatores patológicos locais</b> .....	<b>30</b>
<b>1.2.5. HIV e Neoplasia intra-epitelial cervical</b> .....	<b>31</b>
<b>1.3 - CORRELAÇÕES ENTRE HIV E HPV</b> .....	<b>34</b>



1.3.1. Interação direta .....	36
1.3.2. Distribuição de tipos virais de HPV nas mulheres HIV-positivas ...	37
1.3.3. Persistência da infecção e carga viral do HPV em pacientes HIV-positivas .....	38
1.3.4. Infecções anais por HPV .....	39
<b><u>2 - OBJETIVOS</u></b> .....	41
<b><u>3 - MATERIAL E MÉTODOS</u></b> .....	43
<b><u>4- RESULTADOS</u></b> .....	51
<b><u>5 - DISCUSSÃO</u></b> .....	87
<b><u>6 - CONCLUSÕES</u></b> .....	103
<b><u>7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b> .....	109
<b><u>8 - ANEXOS</u></b> .....	141

## **LISTA DE TABELAS E QUADROS**

<b>Tabela 1.</b> Características sociais e demográficas da população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo .....	52
<b>Tabela 2.</b> Distribuição dos tipos de drogas e a regularidade de uso pela população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo .....	54
<b>Tabela 3.</b> Via de uso das drogas durante a vida segundo gênero .....	54
<b>Tabela 4.</b> Comportamento sexual da população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo .....	55
<b>Tabela 5.</b> Distribuição da freqüência de uso do condom pela população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo..	56
<b>Tabela 6.</b> Distribuição da freqüência dos métodos contraceptivos utilizados no momento da pesquisa pela população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo .....	57
<b>Tabela 7.</b> Distribuição da freqüência de ocorrência de DST e HIV/AIDS por gênero no momento da pesquisa segundo relato da população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo .....	59
<b>Tabela 8.</b> Níveis sanguíneos de CD4 detectados na população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo .....	61
<b>Tabela 9.</b> Modo de transmissão do HIV das pacientes e seus parceiro(s) segundo relato da população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.....	61

<b>Tabela 10.</b> Queixas principais que motivaram a consulta ginecológica das pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.....	62
<b>Tabela 11.</b> Alterações detectadas no exame de vulvoscopia realizado nas pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.....	63
<b>Tabela 12.</b> Alterações detectadas no exame de vulvoscopia realizado nas pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo .....	64
<b>Tabela 13.</b> Resultados de citologia segundo Papanicolaou das pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo .....	65
<b>Tabela 14.</b> Correlação entre resultados de colposcopia, citologia, anatomopatológico e biologia molecular das lesões de colo e vagina.....	67
<b>Tabela 15.</b> Correlação entre resultados de vulvoscopia, anatomopatológico e biologia molecular .....	70
<b>Tabela 16.</b> Número de tipos de HPV isolados por local de coleta .....	72
<b>Tabela 17.</b> Distribuição de frequência por tipo de HPV isolado em raspados de vagina das pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo .....	73
<b>Tabela 18.</b> Distribuição de frequência por tipo de HPV isolado em raspados de colo uterino das pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo .....	74

<b>Tabela 19.</b> Distribuição de freqüência por tipo de HPV isolado em raspados de região perianal das pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.....	75
<b>Tabela 20.</b> Distribuição de freqüência de tipos de HPV isolados em espécimes de biópsia segundo localização .....	75
<b>Tabela 21.</b> Correlação entre fatores de risco e resultado positivo de PCR .....	77
<b>Tabela 22.</b> Correlação entre fatores de risco e HPV de baixo risco .....	78
<b>Tabela 23.</b> Correlação entre fatores de risco e HPV de risco indeterminado .....	79
<b>Tabela 24.</b> Correlação entre fatores de risco e HPV de alto risco .....	80
<b>Quadro 1 - Países com os maiores números de pessoas vivendo com HIV/AIDS no mundo, notificados até o ano de 1997 (ordem decrescente) .....</b>	<b>22</b>

## **RESUMO**

Foram estudadas 141 mulheres HIV-positivas, provenientes do Centro de Referência em AIDS (CRAIDS) - Santos, São Paulo, Brasil. Os objetivos do estudo foram: determinar a prevalência do papiloma vírus humano (HPV) e de Neoplasia intra-epitelial genital (através dos exames de colposcopia, citologia e biópsias); descrever a prevalência do HPV e tipos através da técnica da Reação de Polimerase em Cadeia (PCR) e correlacionar as variáveis significantes epidemiologicamente com a infecção por HPV e as Neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC).

A maioria da população analisada (87,3%) tinha até 40 anos de idade. A via de transmissão mais freqüente do HIV foi a sexual exclusiva (76,6%), sendo importante o papel do coito anal. História de uso de drogas ocorreu em 44% das mulheres, sendo cocaína a droga mais freqüente (46,8%).

Observou-se 85 colposcopias alteradas (60,3%), através das quais foram realizadas 35 biópsias dirigidas (24,8%). Os resultados revelaram lesões de alto grau em 22,7% das biópsias de colo, 28,6% de vulva e 16,6% de vagina.

Na avaliação da Biologia Molecular, o DNA do HPV esteve presente em 80,8% das pacientes, sendo detectado um único tipo de HPV em 55% dos casos e mais de um tipo de HPV em 45% das amostras positivas. Os tipos mais freqüentes foram o 16 e 18, e especificamente nas biópsias de colo, os tipos 16 e 18. Segundo o potencial oncogênico, 34,8% dos tipos de HPV foram de alto risco, 54% de risco indeterminado e 13,5% de baixo risco. Houve correlação da idade menor que 30 anos com as alterações cito/histológicas, ao contrário dos baixos níveis de CD4. O uso de medicações antiretrovirais (44,7%) parece desempenhar um papel significativo no controle da progressão para neoplasia genital, independente dos níveis de CD4.

## **SUMMARY**

We studied 141 women HIV-positive attending to the Reference Clinical Center on AIDS, Santos, São Paulo, Brazil. The aims of this study were: to determine the prevalence of Human Papillomavirus (HPV) and Genital intraepithelial neoplasia (through the exams of colposcopy, cytology and biopsies); to describe the prevalence of HPV and types through the technique of Polymerase Chain Reaction (PCR) and to correlate the epidemiologically significant variables with HPV infection and Cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

The majority of individuals analysed (87.3%) were up to 40 years old. The most important way of HIV transmission was the sexual route (76.6%), in which the role of anal coitus was relevant. History of drug addiction was related by 44% of the women, with cocaine as the most frequent drug in use (46.8%). In the gynecological evaluation, it was observed 85 abnormal colposcopies (60,3%), in which we performed 35 biopsies (24,8%). In the anatomopatological results, there were high grade lesions in 22.7% of cervical biopsies, 28.6% of vulvar ones and 16.6% of vaginal ones. In the Molecular Biology evaluation, HPV DNA was present in 80.8% of the sample, and we detected one single type in 55% of all positive cases and more than one HPV type in 45% of the positive assays, totalizing 41 different types. The most frequent HPV types were 16 and 18, and on the cervical biopsies the NI and 18. According to the oncogenic potential, 34.8% of HPV DNA detected were high risk types, 54% of undetermined risk, and 13.5% of low risk. We found correlation between early age (< 30 years old) and cito/histological abnormalities, contrasting with CD4 low levels. The use of antiretroviral medications present in 44.7% seems to play a role of the control progress to genital neoplasia, independently of CD4 levels.

## **1.INTRODUÇÃO**

De fácil acesso ao exame ginecológico e aos métodos diagnósticos, o trato genital inferior feminino é, ainda hoje, sede freqüente de infecções e neoplasias. Estas doenças, mesmo sendo consideradas passíveis de prevenção e controle, são causas de aumento da morbi-mortalidade nos países em desenvolvimento, em parte devido à desinformação, em parte, devido à deficiente cobertura de Saúde Pública.

É notório o contraste existente entre a situação nos países desenvolvidos, nos quais a incidência de câncer invasivo da cérvix uterina está sob controle, e a situação nos países em desenvolvimento, onde a prevalência ainda é alta.

Paralelamente, tem-se observado cada vez mais recidivas das infecções sexualmente transmissíveis, seja pela resistência aos antibióticos tradicionalmente utilizados (HOOK e HANDSFIELD, 1990; MEYER et al., 1994); seja como resultado da queda de imunidade nos pacientes imunocomprometidos (HOOK e HANDSFIELD, 1990), ou ainda como co-participantes no desenvolvimento das Neoplasias Intra-Epiteliais Cervicais (NIC) (VESTERGAARD et al., 1972; Zur HAUSEN, 1983; 1991a).

Apesar das evidências mostrarem a forte relação de causa-efeito entre papiloma vírus humano (HPV) e câncer cervical, sabe-se que este vírus pode ser encontrado no trato genital inferior como mero "comensal", ou ao contrário, em alguns casos pode ser responsabilizado pelo desenvolvimento de lesões de alto grau de malignidade.

Esta interação tem como mediador o sistema imunológico, e a evolução da NIC vai depender, entre outras variáveis, do estado geral em que se encontra o hospedeiro, do tipo, carga viral e da persistência da infecção por HPV.



Uma alta prevalência de alterações citológicas cervicais tem sido relatada em pacientes soro-positivas para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (SCHRAGER et al., 1989; FEINGOLD et al., 1990; VERMUND et al., 1991; KREISS et al., 1992; MAGGWA et al., 1993; SMITH et al., 1993; JOHNSTONE et al., 1994; SECK et al., 1994). Outrossim, displasias e carcinomas nestas mulheres parecem ser de mais alto grau e apresentar comportamento mais agressivo do que nas pacientes soro-negativas para o HIV (CONTI et al., 1993; WRIGHT et al., 1994b). No Brasil, oitenta por cento das mulheres que desenvolveram Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) encontram-se na faixa etária reprodutiva (15-44 anos) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1995), e em sua grande maioria foram contaminadas através de relações sexuais. Sendo esta população sexualmente ativa, espera-se encontrar um aumento da incidência de outras doenças sexualmente transmissíveis, HPV inclusive.

Devido ao prolongamento da sobrevivência das pacientes soro-positivas para o HIV, através dos avanços nos tratamentos de suporte imunológico e antibioticoterapia nas infecções oportunistas, destaca-se o impacto das infecções por HPV, e suas conseqüências (displasias, neoplasias do trato genital) nesta população (MAIMAN et al., 1991).

Acreditamos que estes fatores devam ser melhor estudados isoladamente, e em conjunto, a fim de entendermos um pouco mais a dinâmica da carcinogênese no colo uterino.

## **1.1 - CÂNCER**

Estudos sobre carcinogênese realizados neste século têm se desenvolvido com base em duas teorias. Uma grande área de pesquisa estuda os agentes

químicos e físicos que determinam alterações celulares em culturas de células e/ou tumores animais. Embora vários destes agentes tenham se mostrado promotores ou desencadeadores de atipias celulares, os mecanismos pelos quais as células normais se transformam ainda permanecem pouco esclarecidos.

A segunda área de pesquisa em carcinogênese é aquela promovida ou desencadeada pelas viroses. O conceito de que alguns agentes infecciosos, especialmente os vírus, têm capacidade de "transformar" as células normais em células tumorais é bastante atraente, em parte por que, nos dias atuais, os vírus podem ser purificados e suas proteínas e ácidos nucleicos podem ser examinados em detalhes moleculares (GONÇALVES, 1994).

O vírus Epstein-Barr (EBV), diversos tipos de papilomavíruses, vírus da hepatite B, HTLV-I e possivelmente o II, são exemplos de vírus associados a determinados cânceres, porém não são *per se* suficientes para indução de neoplasias. Entretanto, os agentes virais em geral, estão associados a 15% de todos os cânceres, sendo considerado o segundo fator de risco para câncer, depois do tabagismo (Zur HAUSEN, 1983).

No tocante ao carcinoma invasivo de colo uterino, alguns autores (ADELUSI et al., 1975) têm demonstrado que as mulheres portadoras desta neoplasia, apresentam anticorpos anti-*herpes vírus simplex* tipo 2 em maior concentração do que a habitualmente encontrada em grupos controle. Porém, análises epidemiológicas e experimentais não detectaram a presença de ácidos nucleicos do herpes em lesões pré-malignas e malignas de colo uterino (Zur HAUSEN, 1983; VONKA et al., 1984). VESTERGAARD et al. (1972) encontraram anticorpos anti-citomegalovírus em número significativamente maior nas pacientes com câncer de colo uterino, se comparadas às não portadoras. Evidências experimentais

demonstram que segmentos do HSV-2 (*herpes virus simplex*) (Di PAOLO et al., 1990; DHANWADA et al., 1993) ou herpes vírus humano 6 (CHEN et al., 1994) podem transformar células HPV-imortalizadas. Ainda são necessários maiores estudos investigativos *in vivo* que comprovem estes resultados (VILLA, 1997).

Um grande número de estudos epidemiológicos e moleculares têm se desenvolvido nas últimas duas décadas, confirmando a tese de que a presença de infecção cervical por alguns tipos de HPV é um fato precursor na gênese da neoplasia cervical (Zur HAUSEN, 1991b; 1996; MUÑOZ et al., 1992; SCHIFFMAN et al., 1993; BOSCH et al., 1995; FRANCO, 1995; SCHIFFMAN, 1995).

Algumas evidências atuais suscitam esta correlação (Zur HAUSEN, 1991a):

1). O DNA, principalmente do HPV 16 foi encontrado em 90% dos tumores anogenitais;

2). A maioria dos tumores contém vírus do tipo DNA. A integração ocorre através da disrupção do episoma circular viral numa região específica - E2;

3). A grande maioria das biópsias de cânceres com HPV presente revelam transcrições específicas originárias das regiões E6 e E7 do DNA do HPV;

Sabe-se porém que o câncer cervical é uma consequência rara da infecção por HPV, sendo que outros co-fatores devem atuar para que ocorra o desenvolvimento da neoplasia (BRAUN, 1994).

### **1.1.1. Câncer de Colo Uterino como problema de Saúde Pública**

Quando diagnosticado nos estádios iniciais, o câncer de colo uterino é passível de cura em, praticamente, 100% dos casos. Este carcinoma está relacionado à deficiente cobertura de exames preventivos, à ocorrência de doenças sexualmente transmissíveis e a outros fatores de risco associados à higiene e à desinformação na

esfera sexual, o que reflete no caráter sócio-econômico descrito com relação à esta neoplasia.

### **1.1.2. Incidência**

Na América Latina, em algumas regiões do Saara e no Sudeste Asiático são encontradas as mais elevadas incidências de câncer de colo, fato que contrasta com os achados da América do Norte, Austrália, Ásia, Norte e Oeste Europeu, onde a incidência é baixa. A alta incidência desta patologia no Brasil, destaca-se especialmente na região Norte-Nordeste. Considerada como a primeira causa de morte por neoplasias femininas em Recife, Belém, Fortaleza e Goiânia, supera as taxas do Chile e Hungria - as maiores incidências mundiais. Goiânia e São Paulo apresentam valores semelhantes aos de Cali e Costa Rica, que ainda assim são considerados elevados. Em contraposição, Porto Alegre registra taxas comparáveis às encontradas em regiões de baixa incidência no mundo, como Shangai, Los Angeles e Genebra. Ainda assim, em Porto Alegre e São Paulo, a neoplasia ocupa a terceira e quarta causa de morte, respectivamente, no período de 1980-88 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1991).

Em 1994/95 foram registrados 23 mil novos casos de câncer de colo uterino no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1994). Segundo estimativas de incidência e mortalidade por câncer no país em 1997, as neoplasias são responsáveis por 15% (segundo lugar) do total de óbitos ocorridos na população feminina. Em 1997, o número de casos novos de câncer de colo do útero diminuiu para 20.500 no Brasil, sendo que o câncer de mama foi o primeiro colocado com 28.310 casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997b).

Segundo dados da International Agency for Research on Cancer (IARC)

(MUIR et al., 1987) São Paulo apresentou incidência, ajustada mundialmente, de câncer cervical de 35,1/100.000, sendo que as taxas de mortalidade divulgadas pela Fundação SEADE (1993) vinham se mantendo elevadas desde 1970 até 1992, atingindo uma média de 5,3/100.000; o que significa dizer que nesta época uma em cada sete mulheres com diagnóstico de câncer de colo uterino foi a óbito em decorrência da doença.

Em 1997, ocorreram 5760 óbitos no país cuja causa mortis foi o câncer de colo uterino, portanto a cada 3 casos diagnosticados, um deles veio à óbito. Nas regiões Centro-Oeste e Norte do Brasil, este carcinoma apresentou-se como principal causa de morte por neoplasia em mulheres, sendo que nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste, o câncer de mama ainda foi mais incidente. Com relação à região Sudeste, em 1997 foram registrados 4720 novos casos de câncer de colo de útero, sendo que as estimativas indicam que em Santos, São Paulo, houve 33 casos novos, com 50% destes evoluindo para óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997b).

Entre 15 e 44 anos, período em que a participação sócio-econômica da mulher se faz mais evidente, o câncer de colo atinge 40% dos casos de câncer em mulheres. Entre estes casos, 65% são inoperáveis, com sobrevida média de 40%, em 5 anos (VIEIRA, 1987). Segundo o MINISTÉRIO DA SAÚDE (1997b) a faixa etária mais atingida em 1997, ocorreu entre 50 e 59 anos (1415 dos 5760 óbitos), sendo que 66,4% dos óbitos ocorreram entre 40-69 anos de idade.

### **1.1.3. Fatores de risco**

Ao longo das últimas três décadas, estudos epidemiológicos tem apontado consistentemente as influências de alguns indicadores de atividade sexual no risco de câncer cervical. Idade do primeiro intercurso, o número de parceiros sexuais e o

comportamento sexual do(s) parceiro(s) masculino(s) da mulher, entre outros estão entre os mais citados na literatura (BRINTON et al., 1987; BRINTON et al., 1989a; BRINTON, 1992).

A frequência deste carcinoma é maior nas pacientes em que a vida sexual inicia-se antes dos 17 anos, e o risco relativo é 5 vezes superior em relação aos controles (mais de 23 anos) (DE PALO e VECCHIONE, 1996; FRANCO, 1996). A frequência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas é maior nas mulheres com parceiros múltiplos (ex.: quatro vezes mais freqüente em prostitutas), sendo que em mulheres com três ou mais parceiros sexuais/vida o risco relativo é 3,5 vezes superior ao das que referem apenas um parceiro.

Outro fator de risco analisado em estudos controlados é que as parceiras sexuais de portadores de câncer de pênis tem risco relativo 3 vezes maior para desenvolver câncer de colo do que as mulheres dos grupos controles. Confirmando o conceito de parceiro de risco observou-se também maior incidência de câncer de colo uterino nas segundas mulheres de homens, cuja primeira mulher teve como 'causa mortis' carcinoma de colo, e naquelas com parceiro não circuncidado (DE PALO e VECCHIONE, 1996).

Outros fatores como o tabagismo tem sido bem estudados como de risco no desenvolvimento do câncer cervical (NAGUIB et al., 1966; TOMAS, 1973), tanto pela ação direta dos metabólitos da nicotina no muco cervical (SCHIFFMAN et al., 1987) como pela ação indireta, associado ao comportamento sexual (WINKELSTEIN, 1990; BRINTON, 1992).

A multiparidade é historicamente conhecida como um fator de risco importante para o câncer da cérvix. Dois grandes estudos multicêntricos caso-controle foram desenvolvidos nas regiões metropolitanas dos EUA (BRINTON et al., 1987) e em

quatro países latino-americanos, mostrando uma tendência linear na relação de risco da paridade, mais acentuada no estudo latino-americano (BRINTON et al., 1989b). O baixo nível sócio-econômico e as outras variáveis decorrentes (orientação sexual deficiente, dieta alimentar insuficiente) tem sido relatadas na literatura como fatores regionais nas diferenças de incidência de câncer de colo observadas entre diversos países (FRANCO, 1996).

#### **1.1.4. Prevenção**

Amplas evidências sugerem que o rastreamento com o exame de Papanicolaou diminui eficazmente a incidência de câncer cervical invasivo, conforme demonstraram as políticas de saúde aplicadas em países nórdicos, desde a metade deste século, com êxito (SYRJANEN, 1996).

No Brasil, dados significativos provêm do levantamento realizado em 1983 pela Campanha Nacional de Combate ao Câncer, no qual das 10.684 Unidades Básicas de Saúde existentes nas Secretarias Estaduais de Saúde, apenas 7% desenvolviam prevenção do câncer cervico-uterino, correspondendo a uma cobertura de somente 1,2% da população feminina brasileira acima de quinze anos. No INAMPS, esta cobertura atinge 15% da população feminina (VIEIRA, 1987).

#### **1.1.5. HPV e Neoplasia intra-epitelial cervical**

Um estudo multicêntrico mundial realizado pela International Agency for Research on Cancer (IARC) em portadoras de câncer de colo uterino invasivo, detectou com a técnica do PCR presença do DNA do HPV em 92,9% dos casos. No Brasil, os tipos mais frequentes, em ordem de importância, foram o HPV 16 (52,2%), seguido pelo HPV 18 (8,7%), e outros tipos que se mostraram menos frequentes e

confinados à América Central e do Sul, como o tipo 59 (BOSCH et al., 1995).

Uma pesquisa extensa a respeito da relação entre infecção pelo HPV e neoplasia cervical indica que esta satisfaz a maior parte dos critérios clássicos de BRADFORD HILL para inferência causal. A associação é forte com riscos relativos variando entre 20 - 70; consistente com resultados amplamente reproduzidos em populações diferentes; temporalmente plausível, pois estudos de coorte demonstraram inequivocamente que a infecção precede o início das lesões intra-epiteliais; biologicamente plausível e coerente, contribuindo para o aumento de conhecimento a respeito da história natural da doença; complementado por um corpo asoerabante de evidências experimentais, a partir de estudos laboratoriais. Dos critérios relevantes de HILL para a causalidade, apenas o critério gradiente biológico tem sido difícil de extrair dos estudos epidemiológicos atuais, pois a maior parte deles está baseada numa avaliação qualitativa da infecção, num momento temporal (FRANCO, 1996).

Estudos epidemiológicos têm assinalado claramente que tanto a infecção por HPV, como o câncer cervical, são fortemente influenciados por fatores de risco em comum. A atividade sexual da portadora do HPV, assim como de seus parceiros é um dos fatores de risco mais relevantes (FRANCO, 1991; BRINTON, 1992; MUÑOZ e BOSCH, 1992; SCHIFFMAN, 1994; IARC, 1995).

Atualmente, através dos estudos de coorte, sabe-se que a persistência da infecção pelo HPV (ao contrário das infecções transientes, identificadas pelos estudos transversais - mais comuns) estaria mais freqüentemente associada a infecções por HPV de tipos de alto risco, e portanto podendo ser abalizada como de valor preditivo para o desenvolvimento de NICs, assim como a carga viral (Zur HAUSEN, 1991; KOUTSKY et al., 1992; SCHIFFMAN, 1995; HO et al., 1995; VILLA, 1997).



Mutágenos e substâncias imunodepressoras, presentes nos componentes do cigarro, podem cooperar com o HPV na indução de malignidade de diversas maneiras (JACKSON et al., 1993; IARC, 1995).

YANG et al., em 1996, demonstraram a ação dos concentrados de tabaco na transformação de células endocervicais imortalizadas pelo HPV-16. A depressão imunológica local induzida pelo tabagismo e/ou ação mutagênica dos componentes do cigarro, podem favorecer a persistência viral, contribuindo para a conversão em direção à malignidade (VILLA, 1997).

A expressão do HPV pode também ser modificada através de hormônios como a progesterona, glicocorticóides, dexametasona (CHAN et al., 1988; PATER et al., 1990).

#### **1.1.5.A. - Colposcopia**

A colposcopia é um método indispensável para o diagnóstico de infecção subclínica por HPV do colo uterino e da vagina, da vulva (vulvoscopia) e do pênis (peniscopia). Além do diagnóstico, este método é indispensável na avaliação da extensão da lesão e para dirigir a biópsia. Entretanto, a colposcopia não é capaz de distinguir com exatidão entre a infecção pelo HPV e NIC, nem permite distinguir, senão através de parcos e incertos parâmetros, entre lesões contendo tipos de HPV de baixo risco ou de alto risco oncogênico (DE PALO et al., 1996).

Alguns autores têm proposto esquemas de graduação colposcópica a fim de promover um guia objetivo reprodutível e significativo que corresponda a gravidade da lesão histológica e ao potencial de progressão neoplásica. Assim sendo, nos anos 60, COPPLESON, exaltando a questão da cor e densidade do aceto-branqueamento e STAFL, na década de 70, enfatizando a distância intercapilar no diagnóstico

diferencial das lesões de alto grau. Ambos foram muito criticados pela subjetividade das observações e pelas dificuldades quanto a reprodutibilidade do escore (CAMPION et al., 1991).

Finalmente na década de 80, REID e SCALZI (1985) aperfeiçoaram uma classificação, proposta e testada inicialmente por REID, que se apoiou por sua vez em critérios menos subjetivos, focalizando a predição do diagnóstico histológico, com ênfase particular na diferenciação das lesões de baixo e alto grau (em ANEXO). Quatro categorias com possibilidades de pontuação zero, um e dois são aplicadas. O grau de subjetividade inerente ao sistema, usualmente não influi na impressão colposcópica final, uma vez que para cada um dos sinais são atribuídos pontos, sendo a soma total de até 8 pontos.

A interpretação final consiste em três possibilidades: lesões que obtém de 0-2 pontos são sugestivas de lesão de baixo grau, aquelas com pontuação entre 5-8, provavelmente corresponde a lesões de alto grau. As lesões intermediárias (3-4 pontos) eqüivalem àquelas imagens progressivas, mistas, fração de um *continuum*.

Algumas dificuldades se impõem na aplicação prática deste sistema. A mais importante delas ainda reside no delineamento ou descrição das lesões com associação de imagens, e/ou com grande variedade de imagens em disposições diversas. Os autores neste caso sugerem que sejam atribuídas pontuações a cada uma das regiões em separado, e que sejam realizadas biópsias individuais em cada uma delas (CAMPION et al., 1991). O advento da cervicografia poderá ser de grande utilidade como complemento diagnóstico nestas situações. O valor preditivo positivo deste sistema, ainda sujeito a críticas, em mãos experimentadas atingiu 17%, comparado com 22% da citologia, enquanto que as especificidades dos dois métodos foram respectivamente, 91 e 96% (SCHNEIDER e ZAHM, 1996).

### **1.1.6. Aspectos epidemiológicos da infecção genital pelo HPV**

O espectro clínico da doença é muito extenso, e nenhum teste diagnóstico simples pode por si só detectar todos os estágios da infecção. As fases da infecção do trato genital inferior pelo HPV podem ser divididas em: clínica, subclínica e latente.

**Clínica:** é a forma evidenciável a olho nu. A forma de verrugas exofíticas (condiloma acuminado) é a lesão mais visível clinicamente e a mais contagiosa.

**Subclínica:** é a forma evidenciável apenas com o uso do colposcópio (ou de uma lente de aumento) após aplicação de ácido acético a 5%. Este tipo diferencia-se da infecção clínica apenas pela percepção macroscópica. Ex. condiloma plano, espiculado, invertido - nas criptas metaplásicas da zona de transformação e colpite enfisematosa.

**Latente:** é evidenciável apenas através de técnicas de hibridização do DNA em indivíduos clínica, colposcópica, histológica e citologicamente normais.

Em síntese, a infecção latente pode permanecer como tal, ou pode evoluir para infecção subclínica, e esta por sua vez, pode regredir na presença de uma boa resposta imunológica ou pode progredir para infecção clínica. Enfim, sob a influência de co-fatores, pode sofrer transformação.

São conhecidos atualmente aproximadamente mais de 70 tipos de HPV, com base na homologia do DNA, incluindo tipos existentes em mucosa e cutâneos (De VILLIERS, 1989; 1994; DELIUS e HOFMANN, 1994), dos quais 30 deles já foram isolados a partir de lesões anogenitais. Dentre estes existem os conhecidos como de “baixo risco” - HPV 6 e 11 - presentes em verrugas vulgares e condilomas acuminados e de improvável progressão para malignidade, assim como os tipos 26, 42, 44, 54, 70 e 73. Em contraposição, os ditos de “alto risco” - HPV 16, 18, 45, entre

outros - são freqüentemente encontrados em NIC e são potencialmente oncogênicos (HOWLEY, 1991; VILLA, 1997). Outros tipos de HPV, menos freqüentes em cânceres, porém muito freqüentemente encontrados nas SILs (cervical squamous intraepithelial lesions), estão incluídos no grupo de alto risco, embora alguns autores à eles se refiram como um grupo de risco indeterminado (VILLA, 1997).

Os HPV dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, e 68 foram isolados de lesões displásicas moderadas e graves e carcinomas invasivos, sendo considerados HPVs de alto risco para câncer de colo uterino (VILLA, 1997). Esta correlação ficou mais clara após estudos realizados por RIOU et al. (1990) e BOSCH et al. (1995) entre outros, nos quais estes autores detectaram a presença de DNA de HPVs de alto risco em 84-93% dos cânceres cervicais.

Existem outras diferenças entre os HPV de alto e baixo risco. Proteínas celulares específicas se ligam fortemente às oncoproteínas E6 e E7 dos HPV de alto risco, sendo que a E7 tem preferência pelo gene do retinoblastoma (Rb) e a E6 pela proteína p53, promovendo a sua degradação (Zur HAUSEN, 1991a).

#### **1.1.6.A. - Fatores de risco**

Sabe-se que as verrugas genitais são mais comuns entre pessoas sexualmente ativas entre 20 e 24 anos, mais em brancos do que em negros, estando associadas à multiplicidade de parceiros, idade precoce da primeira relação sexual, ao uso de contraceptivos orais e ao tabagismo. Durante a década de 80, estudos sugeriram que infecções subclínicas cervicais estivessem associadas com idade jovem, múltiplos parceiros, gravidez e história anterior de verrugas genitais (STONE, 1989).

Nos dias atuais, com o desenvolvimento da técnica de Polymerase Chain Reaction (PCR) para detecção do DNA viral, estudos epidemiológicos re-desenharam

o perfil da infecção cervico-vaginal do HPV (LEY et al., 1991; SCHIFFMAN et al., 1993; IARC, 1995). Entretanto, nem todos os estudos com PCR conduzidos em diferentes populações tem reproduzido uniformemente os mesmos resultados. A partir destes dados observou-se que a associação entre atividade sexual e prevalência de HPV poderia ser forte (LEY et al., 1991; BAUER et al., 1993; WHEELER et al., 1993) moderada (ROHAN et al., 1991; HILDESHEIM et al., 1993) ou ainda inexistente (KJAER et al., 1993). Erros classificatórios podem ter existido, considerando-se que os estudos atuais realizados com o uso de PCR não devem ser comparados com estudos prévios, nos quais metodologias menos sensíveis/específicas tenham sido aplicadas (VILLA, 1997).

Outras variáveis, além da atividade sexual, podem influenciar o risco de adquirir infecção por HPV, tais como: paridade, uso de anticoncepcionais orais e tabagismo (BAUER et al., 1993; SCHIFFMAN et al., 1995). O principal fator de risco permanece sendo a idade, posto que a maioria dos estudos demonstram queda acentuada da prevalência da infecção por HPV após os 30 anos, independente da atividade sexual (BAUER et al., 1993; WHEELER et al., 1993).

#### **1.1.6.B. - Transmissão**

As vias de transmissão do HPV são sexual, não sexual (familiar ou nosocomial por fômites) e materno-fetal (gestacional, intra e periparto).

Sexual (95% dos casos): diversos estudos independentes mostraram que 60-66% dos parceiros de portadores de verrugas genitais desenvolveram verrugas genitais após um período de incubação de três meses (TEOKHAROV, 1969; ORIEL, 1971; ADLER, 1984).

Não sexual (5% dos casos): É provável que o HPV possa ser transmitido por

fômites (toalhas, roupas íntimas) (BERGERON et al., 1990) - assim como as verrugas cutâneas - e também através do instrumental ginecológico (McCANCE et al., 1986). Embora não se saiba quanto tempo o vírus viva fora do organismo, considera-se que a transmissão por fômites seria possível por um período de tempo muito curto (DE PALO et al., 1996). O HPV pode também ser transmitido por via vertical (materno-fetal) através de secreções vaginais infectadas para a orofaringe, laringe e genitália do neonato (SEDLACECK et al., 1989; SMITH et al., 1991).

### **1.1.6.C. - HISTÓRIA NATURAL**

#### **- Inoculação (fase 0)**

O vírus penetra no novo hospedeiro através de microtraumatismos (JENSON et al., 1987), e os vírions progridem até a camada basal, atravessando a membrana celular. O genoma viral é transportado para o núcleo, onde é traduzido e transcrito. Duas classes de proteínas são codificadas: proteínas transformadoras, que induzem funções na célula hospedeira e as proteínas reguladoras, que controlam a expressão dos genes virais (REID, 1993).

#### **- Fase de Incubação (fase I)**

A maioria dos autores concorda que o **período de incubação (período latente)** varia de 2-3 semanas a 8 meses, parecendo estar relacionado com a competência imunológica individual. BARRET et al. (1954) foram os primeiros a estudar o período de incubação em militares que voltaram da guerra da Coreia, com verrugas genitais adquiridas após intercuro sexual com mulheres coreanas. O tempo de incubação para as esposas americanas destes homens foi de 4 a 6 semanas. ORIEL (1971) sugeriu que a infectividade decresce com o tempo de duração das

verrugas, mas suas análises não diferenciam verrugas cutâneas das genitais, e ADLER (1984) acredita que as lesões queratinizadas possuem baixo grau de infectividade.

SEDLACEK et al. (1986) realizaram estudo histológico de biópsias realizadas em 51 parceiros de mulheres com condiloma, concluindo que 72,5% tinham infecção subclínica assintomática, 16% deles tinham lesões visíveis a olho nú e as restantes apresentaram alterações inespecíficas.

GROSS (1987) questiona se o grau de infectividade estaria relacionado à idade das lesões ou à quantidade de vírus infectante (carga viral). Como o contato sexual não produz verrugas genitais em todos os casos, parece que a imunidade celular ou outros fatores locais influenciam na transmissão da doença.

Segundo STONE (1989) a infectividade das lesões subclínicas ainda é desconhecida. Os estudos de transmissão necessários para concluir esta questão são difíceis de serem feitos. Detecção completa e acurada das infecções subclínicas pelo HPV requer uso de vários testes e confirmação histológica. Além do mais, a duração da infecção fica prejudicada, por exemplo, quando o casal é portador de HPV, pois torna-se impossível determinar quem foi o primeiro a infectar-se.

A progressão da fase de incubação para a fase de expressão ativa depende de três fatores: da permissividade celular, do tipo de vírus e do estado imunológico do hospedeiro. Por mais que a infecção latente pelo HPV seja difusa, a expressão viral ativa ocorre apenas em determinados locais (REID, 1993).

#### **- Contenção por parte do hospedeiro (fase II)**

Três meses após o surgimento das primeiras lesões, tem início uma resposta imune do hospedeiro (ORIEL, 1971; REID et al., 1980) que pode conter a infecção

(regressão) ou ser insuficiente para contê-la (fase de expressão ativa).

O **estágio de contenção** não é observado nos indivíduos com déficit de função dos linfócitos T, sugerindo que a imunidade do tipo celular desempenhe um papel importante na defesa do hospedeiro contra o HPV. A resposta humoral verificada em alguns pacientes com regressão das verrugas sugere que os linfócitos B também desempenhem um papel de menor importância (REID et al., 1980).

A primeira linha de defesa celular no epitélio metaplásico depende das células T-dendríticas, ubiquamente distribuídas, denominadas células de Langerhans, que tem subgrupos T-helper/indutores, T-citotóxicas/supressoras. Após a infecção do HPV, os macrófagos formam a primeira linha de defesa e há um aumento no estroma das células Killer naturais. As células de Langerhans intra-epiteliais apresentadoras de antígeno estão em menor número na infecção cervical pelo HPV. Na displasia grave, encontra-se esta depleção na mesma intensidade (CAMPION et al., 1996).

A importância da regulação da imunidade celular na contenção da infecção pelo HPV é demonstrada pelas seguintes evidências:

- a infecção pelo HPV acentua-se durante a gravidez, que é um período de imunodepressão transitório;
- os pacientes com transplante renal que recebem imunoterapia supressiva têm alta frequência de infecção pelo HPV genital (e neoplasia genital);
- as infecções genital e anal são mais frequentes em homossexuais masculinos HIV soro-positivos do que negativos ou portadoras de AIDS;
- a taxa de recidiva da infecção pelo HPV é alta em indivíduos portadores de AIDS ou soro-positivos para o HIV. (GISSMANN, 1996).

Durante o estágio de contenção, os condilomas externos vão regredir espontaneamente em um certo número de indivíduos infectados (aproximadamente



10 a 20%) (CHUANG et al., 1984). Entretanto, na maioria dos casos (aproximadamente 60-80%), as lesões focais persistirão, embora o surgimento de novos papilomas será interrompido ou parcialmente bloqueado.

As áreas de expressão viral ativa parecem produzir fatores supressivos que retardam a resposta imune, levando à uma resposta clínica refratária. Uma das possíveis explicações para isto tem origem na observação de que a oncoproteína viral codificada pelo gene E-7 presente no interior das células infectadas é capaz de reduzir a expressão dos antígenos do complexo de histocompatibilidade (HLA), localizados na superfície celular (MAUDSLEY e POUND, 1991).

Uma variedade específica de proteína E6 do HPV-16, isolada de câncer cervical de indivíduos HLA B7 interfere com a resposta imune das células T-citotóxicas (ELLIS et al., 1995). Estes estudos apresentam novas perspectivas para o conhecimento da resposta imune celular aos HPV de alto-risco e o futuro desenvolvimento de vacinas terapêuticas para as viroses.

#### **- Fase tardia (fase III)**

Após cerca de nove meses de surgimento das primeiras lesões as pacientes podem ser divididas em dois grupos: aquelas que continuam em remissão clínica e aquelas que recidivam e expressam a doença ativa. As primeiras podem não desenvolver novas lesões condilomatosas, mas ainda são portadoras de infecção latente pelo HPV, portanto potencialmente infectantes para seus parceiros sexuais (REID et al., 1980).

#### **1.1.6.D. - Prevalência**

Atualmente, a infecção genital pelo HPV é a doença sexualmente transmissível

mais freqüente na população em geral. Entretanto alguns estudos realizados com técnicas menos sensíveis subestimaram a prevalência da infecção para HPV. Utilizando o método de hibridização em filtro (sensibilidade de 40%) em esfregaços de células cervicais detectou-se infecção latente por HPV 16 em 17% de uma população normal randomizada (GISSMAN e SCHWARTZ, 1986) e 29% de pacientes do pré-natal (HOWLEY, 1986). Entretanto questiona-se a fidedignidade destes resultados, uma vez que o conceito de normalidade foi baseado somente no laudo de citologia negativa.

Atualmente, através de estudos conjuntos de epidemiologia e biologia molecular, com o desenvolvimento da técnica de PCR, sabe-se que o HPV pode ser muito mais freqüente, desde portadoras assintomáticas até estádios terminais de câncer cervical, do que se considerava até então com os métodos ora utilizados (LEY et al., 1991; SCHIFFMAN et al., 1993; IARC, 1995). Na população feminina em geral, a prevalência de DNA de HPV, variou entre 30 a 50% segundo a técnica do PCR (SCHIFFMAN et al., 1991; BAUER et al., 1991; THAM et al., 1991).

No Brasil, alguns estudos utilizando a técnica do PCR encontraram diferentes taxas de prevalência em populações variadas. No estudo de caso-controle realizado por ELUF-NETO et al. (1994) em São Paulo, os autores observaram presença de 17% de DNA de HPV no grupo controle e 84% no grupo com câncer de colo uterino. Taxas de 75,6% de DNA de HPV, em uma amostra de pacientes provenientes do Instituto Nacional do Câncer (InCA), no Rio de Janeiro, apresentando 41,9% de lesões de alto grau foram detectadas por CAVALCANTI et al. (1997). PEREIRA (1997) analisando biópsias de 20 pacientes de uma população de baixo risco na cidade de Marília, São Paulo, detectou 90% de positividade para DNA de HPV.

## 1.2. - HIV/AIDS NA POPULAÇÃO MUNDIAL E NO BRASIL

A 'United Nations Joint Programme on HIV/AIDS' (UNAIDS), e a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimaram que existem atualmente 30,6 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS no mundo, das quais 5,8 milhões foram contaminadas ao longo do ano de 1997. Desde o início da epidemia estima-se que 12,9 milhões de adultos e crianças desenvolveram AIDS e 11,7 milhões entre eles morreram. Segundo as estimativas, 2,3 milhões destas mortes (1/5 aproximadamente) ocorreram em 1997, sendo 47% de mulheres e 460.000 de crianças (Quadro 1). Foram notificados oficialmente no mundo todo 1.736.958 casos de AIDS até 20 de nov/1997. Embora quase todos os países possuam redes de controle de registros de casos implantadas, sabe-se que estes sistemas variam grandemente na proporção de casos notificados. Portanto, o número cumulativo de casos registrados é menos de 15% do número total estimado de casos de AIDS, decorrentes de sub-diagnóstico, relatórios incompletos e/ou atrasados (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1997a).

**Quadro 1. Países com os maiores números de pessoas vivendo com HIV/AIDS no mundo, notificados até o ano de 1997 (ordem decrescente)**

<b>País (continente)</b>	<b>No. de casos acumulados</b>
Estados Unidos da América (Américas)	612.078
Brasil (Américas)	110.845
Tanzânia (África)	88.667
Kenya (África)	74.754
Zimbábue (África)	61.037
Tailândia (Ásia)	59.782
Uganda (África)	51.779
Espanha (Europa)	46.605
França (Europa)	46.032
Itália (Europa)	40.140

Fonte: O.M.S. Global AIDS surveillance. Weekly Epidem. Rec., 72 (48): 357-64, 1997a.

A África sub-saariana possui dois terços do número total de casos de pessoas vivendo com HIV/AIDS no mundo, e tem taxas de prevalência média estimada em 7,4% entre adultos de idade de 15-49 anos. A principal via de transmissão do vírus nesta região é através do contato heterossexual (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1997a). Nos países em desenvolvimento do continente africano, a proporção homem-mulher infectados pelo HIV aproxima-se de 1 (JOHNSON e JOHNSTONE, 1993).

Na América Latina, a epidemia se concentrou entre homossexuais masculinos e usuários de drogas, embora a transmissão heterossexual esteja crescendo em

alguns países, tais como o Brasil. Em nosso país, desde 1982, quando foram identificados os primeiros casos autóctones de AIDS, o quadro de disseminação do HIV tem mudado progressivamente, aproximando-se do perfil africano de transmissão sexual da epidemia, acentuado pelo aumento da transmissão por drogas injetáveis (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1997a).

No período de 1980-86 a porcentagem de novos casos entre mulheres adultas era de 4,0%, aumentando para 11,0% em 1988 e em 1991/92 para 14,6%. As mulheres também são o grupo de HIV-infectados que cresce mais rapidamente no mundo. Em 1990, estimava-se que 25% dos portadores de HIV no mundo eram mulheres. Em 1992 esta proporção elevou-se para 40% (GOLDSMITH, 1992a), com tendências à superar o número de casos em homens (GOLDSMITH, 1992b).

No Brasil, no início da década de 80, havia 36 homens para cada mulher infectada. Em 1986 a proporção era de 16:1, época em que se observou rápida disseminação do vírus entre os toxicômanos e por via sexual entre as parceiras de usuários de drogas injetáveis (UDI), atingindo a proporção homem:mulher de 9:1 em 1987, 4:1 em 1992, e 2:1 em 1996/97 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1995/1997a).

Com respeito aos casos decorrentes de transmissão heterossexual, observa-se elevação de 32,0% entre 1980-86, para 38% em 1989 e 51,8% em 1991/92; enquanto na população masculina, nos mesmos períodos as taxas encontradas foram respectivamente 4,0%, 12,0% e 16,0% (GUIMARÃES, 1994).

As mulheres correspondem a 25% do total de 110.845 casos notificados até o final de maio/1997 no país. A transmissão via sexual é a responsável pela maioria dos casos (49%) em mulheres, sendo 20% devido ao compartilhamento de seringas. A transmissão vertical, atualmente encontra-se em progressão, respondendo por 76% dos casos de infecção em menores de 13 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997a).

Com relação à faixa etária, a mais atingida encontra-se entre 15-39 anos (72% do total do sexo feminino), porém tem-se observado uma tendência acentuada a um progressivo declínio na média de idade do início dos sintomas da doença. No período de 1983 à 85, a idade média dos doentes de AIDS era 46 anos. No período de 1994 à 97, esta idade passou a 34 anos. Na faixa dos 30 aos 34 anos, há 24.813 casos notificados (22%) no período de março/abril/maio de 1997 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997a).

O coeficiente de incidência de HIV/AIDS acumulado no país entre 1980 a 1997 é de 79,5/100.000, sendo que em São Paulo encontrou-se a maior incidência por estado (184,2) e em números absolutos - 56.605, neste período. Entre as cidades de maior incidência acumulada, em ordem decrescente, encontram-se Camboriu, Itajaí, Cubatão, Santos, Ribeirão Preto, Florianópolis, Barretos, Araraquara. No período de 1996/97, Santos apresentou incidência de 98,4/100.000 e 2479 casos acumulados (2,2% do total do país), sendo 414 novos casos somente no ano de 1997, colocando-se como a 4<sup>a</sup> cidade no Brasil em incidência de HIV/AIDS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997a).

### **1.2.1. Susceptibilidade feminina para a infecção pelo HIV**

As mulheres dos países em desenvolvimento têm maior risco para adquirir a infecção por HIV do que os seus parceiros masculinos por diversas razões biológicas e sociais.

A taxa de transmissão homem-mulher do HIV é de duas a três vezes maior do que da mulher-homem (DOWNS e De VINCENZI, 1996; ROYCE et al., 1997). SOTO-RAMIREZ et al. (1996) aventaram a hipótese de que as células de Langerhans epiteliais representem uma provável porta de entrada vaginal da infecção pelo HIV-1.

Expressando CD4 em suas membranas, localizadas nas superfícies de mucosas oral e genital, são abundantes no colo uterino e ausentes na mucosa retal (LEHNER et al., 1991). Tem sido sugerido que alguns sorotipos do HIV tem maior afinidade pelas células de Langerhans e portanto são mais eficientes na transmissão heterossexual. Isto foi demonstrado *in vitro* para o subtipo E e provavelmente também para os subtipos não-B (LEHNER et al., 1991).

Inflamação ou ulceração vulvo-vaginal podem facilitar a entrada do vírus HIV. Doenças sexualmente transmissíveis (DST) são comuns nos países em desenvolvimento, como em alguns países da África e no Brasil, onde a prevalência da infecção por HIV é alta (LAGA et al., 1991; KLOUMAN et al., 1997). Tratamentos inadequados ou doença "silenciosa" podem atuar como fatores de peso facilitadores da infecção pelo HIV e pela clamídia, e outras DST podem atuar como co-fatores para a transmissão (HOEGSBERG et al., 1990; DALLABETTA, 1994; IRWIN e ELLERBROCK, 1995). Taxas de sífilis de 30% tem sido descritas em mulheres na fase pré-natal (MILISANA et al., 1992), e 4,2% das mulheres na Tanzânia relataram história anterior de ulceração genital (MOSHA et al., 1993), a qual tem sido bem estabelecida como um co-fator para a aquisição do HIV (LATIF et al., 1989; JOHNSON et al., 1989; PLOURDE et al., 1994).

Em resumo, do ponto de vista epidemiológico, alguns fatores devem ser considerados:

I) as DST são um indicador de um comportamento de risco para todas as infecções sexualmente transmissíveis, incluindo o HIV/AIDS. São os mesmos comportamentos de risco que predisõem à contaminação por DST e por HIV, ou seja aqueles decorrentes de relações sexuais não protegidas com parceiros múltiplos ou de risco;

2) as DST aumentam a taxa de transmissão e a infectividade do HIV entre os parceiros e provavelmente modificam a evolução do HIV/AIDS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1986).

Estudos realizados em grupos de mulheres HIV-positivas (JOHNSON e JOHNSTONE, 1993) têm freqüentemente identificado infecções por fungos e vírus no tracto genital, como a manifestação mais precoce da doença, antecedendo o diagnóstico definitivo de AIDS. Alguns destes estudos relacionaram baixa imunidade local, com infecção vaginal por *Candida spp*, por papiloma vírus humano ou herpes genital. Um estudo realizado por IMAN et al. (1990) avaliou a localização e a gravidade da candidíase em mulheres, de acordo com os níveis séricos de CD4. Em outro estudo, candidíase vaginal e infecção por *herpes vírus simplex* foram observados em todos os estádios da doença pelo HIV. O *herpes vírus simplex* tipo 1 atua na reativação da transcrição do HIV latente em diversos tipos de células *in vitro*. Uma vez que ambos os vírus infectam células de origem linfóide e do Sistema Nervoso Central é possível que o HSV-1 induza a replicação do HIV também *in vivo* (MOSCA et al., 1987).

Porém, provavelmente o maior risco para as mulheres ocorre em função das condições culturais e comunitárias que limitam o controle que as mulheres têm sobre o seu próprio corpo. Desigualdades de gênero, pobreza, menor acesso à educação e falta de oportunidades de emprego empurram as mulheres para a comercialização do sexo como meio de subsistência, e estes grupos tendem a apresentar altas taxas de infecção por HIV (LAMPTEY e POTTS, 1990; CAMPBELL e KELLY, 1995). Ao contrário, muitas mulheres são monógamas porém de risco, devido ao comportamento sexual de seus parceiros. Práticas e costumes sexuais tradicionais,



tais como “práticas sexuais secas”, circuncisão feminina e “lavagem pós-coito” podem ter efeitos no aumento do risco de infecção pelo HIV (RUNYANGA et al., 1992; RUNYANGA e KASULE, 1995; CIVIC e WILSON, 1996). Não existem métodos disponíveis para utilização feminina a fim de prevenir a transmissão do HIV, independente do auxílio do parceiro masculino, com a possível exceção do condom feminino (DREW et al., 1990; FELDBLUM et al., 1995). Métodos de barreira femininos permanecem caros ou não-disponíveis na maioria dos países em desenvolvimento, nos quais a resistência ao uso de condom é freqüente.

### **1.2.2. Sistema Imune, HIV e Câncer**

Os primeiros casos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) provavelmente ocorreram no Zaire no fim dos anos 70 (1976-77) (BYGBJERG, 1983; VAN DE PITT et al., 1983). Nos primeiros anos o vírus era conhecido pela sua agressividade, agente etiológico de uma doença, na época, de desfecho quase sempre fatal, associada à noção de grupos de risco - a AIDS. Conhecida desde o início da década de 80, agrega atualmente características diversas, assumindo o perfil de doença crônica e relacionando-se ao que hoje conceitua-se mais prudentemente, como comportamento ou atitude de risco.

Levando-se em consideração que a sobrevivência dos pacientes portadores de HIV/AIDS vêm aumentando devido à melhoria dos tratamentos de suporte, ao controle da disseminação do vírus e das infecções oportunistas relacionadas, viroses carcinogênicas, que necessitam de um médio/longo período de incubação para desenvolver-se, tais como papiloma vírus humano, vírus da hepatite B e

*Epstein-Barr* vírus ganham terreno neste hospedeiro imunossuprimido com sobrevida prolongada, fomentando portanto, a incidência de tumores malignos nesta população (SPINA e TIRELLI, 1992).

### **1.2.3. Câncer Cervical invasivo em mulheres HIV-positivas**

Em Londres, 1987, foi publicado o primeiro caso de uma paciente HIV-positiva e Neoplasia intra-epitelial cervical (BRADBEER, 1987). Foi realizado estudo com 11 mulheres, sendo que em cinco delas houve confirmação citocolposcópica e anatomopatológica de NIC. Outros estudos se seguiram mostrando uma alta prevalência de NIV (Neoplasia intra-epitelial vulvar) em pacientes HIV-infectadas (BYRNE et al., 1988; CROCCHIOLO et al., 1988). Entretanto muitas críticas surgiram, pois os estudos não possuíam grupos-controle adequados, e argumentando que as altas taxas de NIC poderiam ter ocorrido em função dos fatores de risco associados, e não em função da infecção pelo HIV *per si* (CENTERS FOR DISEASES CONTROL, 1990).

As primeiras séries clínicas de mulheres HIV-positivas com câncer cervical invasivo foram publicadas por MAIMAN na Universidade do Estado de Nova Iorque, no Brooklyn (MAIMAN et al., 1990; MAIMAN et al., 1993). Entre as mulheres portadoras de câncer cervical invasivo, 19% estavam infectadas pelo HIV (MAIMAN et al., 1990). Ainda mais alarmante do que a elevada taxa de HIV, foi a constatação de que eram pacientes muito jovens e assintomáticas no que se refere ao HIV, porém apresentando tumores volumosos e de péssimo prognóstico. Em 88% delas o câncer foi a primeira manifestação da imunodeficiência decorrente da infecção pelo HIV.

Com base nos relatos acima, desde Janeiro de 1993, a definição de caso e da classificação clínica para AIDS passou também a incluir o câncer cervical invasivo (CENTERS FOR DISEASES CONTROL, 1992). São também mais freqüentes nas pacientes soro-positivas:

- monilíase recorrente genital;
- úlceras genitais;
- infecções herpéticas graves e refratárias aos tratamentos tradicionais;
- maior incidência de alterações celulares no Papanicolaou;
- doença inflamatória pélvica, com maior freqüência de abscessos;
- displasias cervicais (associadas ou não ao papiloma vírus humano - HPV)

(De HOVITZ, 1995).

Porém acredita-se que a inclusão do câncer cervical invasivo como doença determinante do diagnóstico de AIDS, apoiou-se em estudos populacionais bastante selecionados e não pode ser representativo do impacto da doença cervical entre as mulheres HIV-positivas, como um todo (WRIGHT e SUN, 1996). A maior parte dos estudos mostrou baixa incidência de câncer invasivo (BYRNE et al., 1988; PROVENCHER et al., 1988; SCHRAGER et al., 1989; CARPENTER et al., 1991; SCHAFER et al., 1991; VERMUND et al., 1991; KREISS et al., 1992; LAGA et al., 1992; SPINILLO et al., 1992; CONTI et al., 1993; GENTILE et al., 1993; MAGGWA et al., 1993; MAIMAN et al., 1993; SMITH et al., 1993; SECK et al., 1994; JOHNSTONE et al., 1994; KLEIN et al., 1994; KORN et al., 1994; TWEDDEL et al., 1994; WRIGHT et al., 1994b; HEARD et al., 1995).

Análises das estatísticas vitais informam que a infecção por HIV atualmente está causando pouco impacto nas taxas de morte por câncer cervical invasivo nos

Estados Unidos. Estudos realizados em Nova Jersey e Nova Iorque não detectaram um aumento nas mortes pelo câncer cervical invasivo, apesar dos aumentos drásticos das mortes causadas por outros cânceres HIV-relacionados como o linfoma não-Hodgkin e o sarcoma de Kaposi (WRIGHT e SUN, 1996).

Atualmente, sabe-se que a participação dos linfócitos T é fundamental no chamado mecanismo de vigilância imunológica, uma vez que eles são responsáveis pela retirada de células mortas ou atípicas do meio tecidual, impedindo que haja multiplicação exacerbada a partir destas matrizes. A falha do mecanismo de vigilância imunológica determinaria multiplicação irrefreável das células modificadas, predispondo à formação de neoplasias. O déficit de função das células T, é comprovado através da maior susceptibilidade à neoplasia (HEAGY et al., 1984).

#### **1.2.4. Fatores patológicos locais**

Nas pacientes portadoras de câncer invasivo de colo uterino, SOUEN et al. (1982) verificaram as seguintes alterações:

- a) número total de linfócitos diminuído, nos estádios avançados da doença (com inibição do sistema imunitário celular);
- b) número de linfócitos T (imunidade celular) diminuído, principalmente nos estádios avançados do tumor;
- c) número de linfócitos B aumentados (imunidade humoral), principalmente em estádios finais da neoplasia;
- d) algum fator bloqueador, provavelmente relacionado aos linfócitos B, impede os linfócitos T de responderem à agressão neoplásica.

ISHIGURO et al. (1980) e KIETLINSKA (1984) constataram diminuição do

número de linfócitos T em pacientes portadoras de câncer de colo uterino, também nos estádios iniciais da doença. Os primeiros autores sugerem que a depressão de imunidade celular local, linfócito T-dependente, antecede o aparecimento da neoplasia.

### **1.2.5. HIV e Neoplasia Intra-epitelial cervical**

A imunodeficiência adquirida como um fator de risco para o desenvolvimento de NICs, foi bem estudada por alguns autores (KOPERSZTYCH et al., 1976; SILVERMAN et al., 1976; LEVY et al., 1978; CENTERS FOR DISEASES CONTROL, 1990; ANASTOS et al., 1992; JOHNSON e JONSTONE, 1993). Em oposição à controvérsia sobre as associações entre HIV e câncer cervical invasivo, existe atualmente um consenso de que a infecção por HIV esteja associada com um aumento de prevalência dos precursores de câncer cervical (WRIGHT e SUN, 1996).

O conhecimento sobre a história natural das NIC em pacientes imunodeprimidas até então encontrava-se limitado, devido à vários fatores: o desenho dos trabalhos realizados (a maioria transversais, não controlados = estudos de prevalência), amostra populacional pequena/viciada, os métodos de biologia molecular aplicados (de baixa sensibilidade, como a hibridização), e também a inclusão de pequeno número de variáveis na análise multivariada. Nos últimos anos, trabalhos mais completos tendem a suprimir as dificuldades apresentadas pelos seus antecessores.

Um dos primeiros grandes estudos controlados nesta área foi realizado por PROVENCHER et al. (1988) comparando citologias de 201 pacientes HIV-positivas com 213 de pacientes soro-negativas, na Universidade de Miami. Os resultados mostraram achados citológicos anormais em 63% das lâminas de HIV-positivas, comparadas com 5% das HIV-negativas. No estudo de MARTE et al. (1992), em 135

pacientes portadoras de HIV das cidades de Chicago e Nova Iorque detectou-se 26% de esfregaços citológicos anormais, enquanto nas HIV-negativas apenas 6%. Outros estudos, no mundo todo, confirmaram as altas prevalências de alterações citológicas em populações HIV-positivas (entre 5 e 43%), se comparadas com os grupos-controle (entre 2 e 24%) (SCHRAGER et al., 1989; FEINGOLD et al., 1990; VERMUND et al., 1991; KREISS et al., 1992; MAGGWA et al., 1993; SMITH et al., 1993; JOHNSTONE et al., 1994; SECK et al., 1994).

A fim de avaliar se houveram erros de classificação decorrentes do 'status' citológico, alguns estudos recentes empregaram uma combinação de citologia e colposcopia para confirmar a presença de doença cervical nos grupos HIV-positivo e negativo. Dois estudos foram realizados, sendo que o maior deles foi um estudo multicêntrico na grande área de Nova Iorque desde 1991. Neste estudo observou-se NIC de baixo grau, confirmada pela biópsia, em 13% das 398 mulheres soro-positivas e 3% das 357 mulheres soro-negativas ( $p < 0,01$ ). A NIC de alto grau foi detectada em 7% do grupo HIV-positivo e em apenas 1% do grupo-controle ( $p < 0,001$ ) (WRIGHT et al., 1994b). Na outra coorte em seguimento na Itália, os autores encontraram 42% das 273 mulheres HIV-positivas portadoras de NIC, confirmadas pelas biópsias, comparado com 8% das 161 mulheres HIV-negativas. Nesta análise 51% das lesões de NIC eram de alto grau (CONTI et al., 1993).

Relativamente poucos trabalhos questionaram se o aumento das taxas de NIC em mulheres HIV-positivas ocorre em função da infecção pelo HIV diretamente ou se, é apenas um reflexo da maior exposição a fatores de risco e ambientais para a NIC. Por estudos de metanálise, em todos os trabalhos já realizados sobre o tema, observou-se que quatro variáveis estavam independentemente associadas com a NIC. Estas variáveis foram as seguintes: infecção cervico-vaginal pelo HPV, soro-

positividade HIV, contagem de linfócitos T,  $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup> (28% das mulheres com NIC) e idade maior que 34 anos (WRIGHT e SUN, 1996).

Do ponto de vista epidemiológico, a via de transmissão do HIV é uma variável que provavelmente interfere na progressão das NIC. Alguns autores encontraram maior incidência de lesões cervicais de alto grau nas pacientes que se contaminaram por serem usuárias de drogas intravenosas (UDI) do que naquelas infectadas exclusivamente por via sexual (CARPENTER et al., 1991), provavelmente indicando maior promiscuidade e conseqüentemente maior exposição das primeiras aos HPV de tipos oncogênicos (BRAUN, 1994). Embora o número de parceiros das pacientes UDI seja maior do que das não-drogaditas, o curso das NIC em ambas os grupos ainda é uma incógnita.

CONTI et al. (1993) observaram que em 273 UDI, HIV-positivas, 42% apresentavam alterações nos exames de Papanicolaou, comparados com 8% das 161 pacientes UDI soro-negativas. Achados semelhantes foram encontrados em estudos realizados na África, por LAGA et al. (1992) entre prostitutas infectadas pelo HIV, com 27% dos resultados de Papanicolaou anormais e 3% de um grupo-controle de prostitutas HIV-negativas.

Outros fatores de risco foram descritos para o desenvolvimento de NIC em pacientes HIV positivas, além do uso de drogas injetáveis: idade do primeiro coito (menor que 16 anos); história de prostituição, grau de imunodeficiência (CD4/CD8), multiplicidade de parceiros (mais que 8/vida), paridade, uso de anticoncepcionais, faixa etária, variedades de tipos de HPV, tabagismo, DST (herpes e verrugas genitais) (HO et al., 1994; PETRY et al., 1994; TWEDDEL et al., 1994; VERNON et al., 1994; WRIGHT et al., 1994a e 1994b).

### 1.3. - CORRELAÇÕES ENTRE HIV E HPV

Diversos autores descreveram casos de infecções por HPV em mulheres infectadas pelo HIV (FEINGOLD et al., 1990; MAIMAN et al., 1991; JOHNSON et al., 1992; KREISS et al., 1992; LAGA et al., 1992; SMITH et al., 1993; VERNON et al., 1994; SECK et al., 1994; WILLIAMS et al., 1994; SUN et al., 1995).

O primeiro estudo que empregou biologia molecular para detectar a presença de DNA de HPV em mulheres HIV-infectadas foi o de FEINGOLD et al. (1990). Utilizando a hibridização pelo Southern-Blot analisaram lavados cervico-vaginais de 35 pacientes HIV-positivas e 32 não-infectadas. A presença do DNA do HPV foi detectada em 49% das mulheres infectadas com o HIV e em 25% das não-infectadas ( $p < 0,05$ )

ZARCONE et al. (1994) usando a técnica de hibridização in situ (Enz pathogene DNA probe assay) analisaram 18 mulheres HIV positivas, sendo que 61% delas resultaram positivas para HPV, 27,27% albergavam tipos 6 e 11; 18,18% tipos 16 e 18; 72,72% os tipos 31, 33 e 51. Os autores não fazem menção ao grau de imunodeficiência das pacientes, nem ao estágio da infecção por HPV. Quatro pacientes eram portadoras de mais de um tipo de HPV. Os fatores de risco foram : usuária de drogas intravenosas e relacionamento sexual com parceiros infectados.

Um estudo de prevalência realizado por VERNON et al. (1994) pesquisou e tipou HPV (Viratype assay - Digene diagnostics, e quimioluminescência para quantificação) em lavados cervico-vaginais de dois grupos de mulheres (124 HIV soro-positivas e 126 soro-negativas). A prevalência estimada do HPV foi de 42,8% nas HIV soro-positivas e 13,4% nas mulheres soro-negativas ( $P < 0.001$ ). Os tipos 31,33 e 35 foram detectados mais freqüentemente em mulheres soro-positivas (30,2%) do que nas soro-negativas (5,6%;  $P=0.01$ ). Infecções mistas também foram



mais freqüentes no primeiro grupo. As mulheres mais imunocomprometidas pareciam manter o HPV mais persistentemente.

HO et al. (1994) utilizando a hibridização por Southern-Blot, destacaram como fatores de risco para infecção genital por HPV (207 mulheres HIV positivas, com status imunológico conhecido, a maioria drogaditas): imunossupressão, menos que 35 anos de idade e nunca ter usado anticoncepcionais orais. A infecção por HIV, por si só não aumentou a susceptibilidade a tipos de HPV mais oncogênicos. Porém, a imunossupressão em mulheres HIV-positivas propiciou maior prevalência de HPV dos tipos oncogênicos e também de outros tipos de HPV, em relação às soro-negativas para o HIV.

Utilizando a técnica do PCR, WILLIAMS et al. (1994) através de swabs cervicais, detectaram o DNA do HPV em 30 (57%) das 53 mulheres HIV-positivas de São Francisco, comparada com 7 (13%) das 55 mulheres do grupo-controle. SUN et al. (1995), utilizando a técnica do PCR em lavados cervico-vaginais detectaram o DNA do HPV em 208 (60%) das 344 mulheres HIV-positivas, comparadas com 116 (36%) das 325 mulheres-controles. Neste estudo observou-se que tanto a infecção latente quanto a infecção por HPV clinicamente expressa, foram significativamente mais freqüentes no grupo de mulheres infectadas pelo HIV ( $p < 0,001$ ). SUN et al. (1997) detectaram, numa amostra inicial, com o auxílio do PCR 56% de DNA de HPV em lavagens cervico-vaginais em mulheres soro-positivas e 31% nas soro-negativas. Após quatro amostras, a prevalência cumulativa passou a 83% no primeiro grupo e 62% no grupo-controle.

A mesma questão citada, entre o HIV e as NIC, surge ao se associar status HIV e a infecção pelo HPV, pois torna-se difícil avaliar se a alta prevalência do DNA do HPV anogenital nestas pacientes é um resultado direto ou se reflete maior

exposição aos fatores de risco para o HPV. WRIGHT e SUN (1996) empregaram análise multivariada, com diversas variáveis encontradas, sendo que quatro delas se destacaram: idade jovem, não estar atualmente casada, soro-positividade para o HIV, e contagem de CD4 menor que 200 células/mm<sup>3</sup>.

### 1.3.1. Interação Direta

Estudos realizados recentemente demonstraram que os sítios celulares dos vírus em questão são diferentes. O HIV por exemplo, é encontrado principalmente em células estromais, na base das glândulas cervicais, na zona de transformação e nas células da submucosa profunda em volta dos microvasos, sendo os linfócitos a maior fonte de HIV em secreções cervicais (VAN DE PERRE et al., 1988). Por sua vez, o HPV é encontrado essencialmente nas células escamosas do epitélio anormal (NUOVO et al., 1991). Apesar das diferentes preferências celulares, alguns autores detectaram HIV em culturas de células cancerígenas humanas, sem receptores para CD4 (BRICHACEK et al., 1992). Provavelmente, a interação entre os dois vírus ocorre através da produção local de proteínas reguladoras da expressão viral, tais como citocinas, que parecem interferir no desenvolvimento das NIC em pacientes HIV-positivas (WOODWORTH et al., 1990; POLI et al., 1991; BRAUN et al., 1992).

O papel da produção de citocinas locais, medidas por PCR *in situ*, pode ser um instrumento útil no estudo do desenvolvimento das NIC em mulheres HIV-infectadas. NUOVO et al. (1993) sugeriram o uso da técnica para monitorar o nível de expressão de ambas as viroses, mesmo na presença de baixo número de cópias, e afim de correlacionar a expressão viral com o padrão temporal de produção de citocinas ao nível celular. Fatores exógenos também podem interferir nos níveis de citocinas locais. FALCHETTI et al. (1995) concluíram que a cocaína *in vitro* inibe a

produção de citocinas antígeno-específico pelas células esplênicas ao nível de secreção e não ao nível da síntese. Este fato corrobora a observação da alta prevalência de NIC (30%) em mulheres usuárias de drogas venosas, soro-positivas para HIV (CONTI et al., 1993).

Em nível molecular, a proteína regulatória *tat*, do HIV-1, em combinação com a proteína E2 do HPV 16, pode transativar a promotora P97 do HPV 16, em células do carcinoma cervical (VERNON et al., 1993), facilitando a ação do HPV no tecido. Experimentos *in vitro* mostraram que a proteína E6 do HPV 16 potencializa a transcrição do HIV em células NIH 3T3 (DESAINTES et al., 1992).

Posto que o HIV estabelece uma infecção primária em células não-epiteliais da cérvix, é plausível que ocorra uma interação indireta entre HIV e HPV, mediada por alterações na síntese de citocinas das células infectadas, embora as células-alvo de cada virose sejam diferentes entre si (BRAUN, 1994).

Outro fator local que pode ter um possível papel na etiologia das NIC é a diminuição das células de Langerhans no epitélio cervical das mulheres HIV-positivas. A redução destas células também foi demonstrada na infecção cervical pelo papiloma vírus humano (HPV). Uma das hipóteses aventadas para explicar este fato é que o HIV pode infectar diretamente as células de Langerhans, exibindo um efeito citopático, ou ainda estas células podem migrar para o tecido linfóide regional aonde estimulariam uma resposta imune (OLAITAN et al., 1996). Porém pesquisas mais detalhadas são necessárias afim de esclarecer o real significado destes achados.

### **1.3.2. Distribuição de tipos virais de HPV em mulheres HIV-positivas**

A prevalência de HPV de tipos oncogênicos, em pacientes HIV positivas, variou de 14,4% (HO et al., 1994), 67% (PETRY et al., 1994) até 93% (TWEDDEL et

al., 1994), de acordo com os níveis de CD4 circulantes. Combinações de vários tipos de HPV foram encontrados em um único indivíduo, na maioria dos grupos estudados (PETRY et al., 1994; TWEDDEL et al., 1994; VERNON et al., 1994).

Em 1992, JOHNSON et al. realizaram um estudo, no qual documentaram uma forte correlação entre baixos níveis de CD4 ( $<200/\text{mm}^3$ ), presença de HPV (particularmente o tipo 18) e ocorrência de NIC. É importante observar entretanto, que nenhuma das pacientes gravemente imunossuprimidas tinham evidências de NIC II ou III, a despeito da alta prevalência encontrada de HPV 16 e 18 (60%). Entre estas pacientes, 50% eram portadoras de HPV do tipo 18. Estudos realizados em pacientes imunocompetentes mostraram que o HPV 18 é encontrado raramente em lesões precursoras de alto grau (6.5%), e em 26.8% dos carcinomas invasivos. A partir destes dados aventou-se a hipótese de associação do HPV 18 com cânceres de rápida evolução (LORINCZ et al., 1992).

Múltiplos tipos de HPV foram detectados mais freqüentemente nas pacientes HIV-positivas. Quando comparadas apenas as mulheres sem patologia cervical, a distribuição dos tipos de HPV foi similar entre os grupos HIV-positivo e negativo. Porém, em mulheres portadoras de NIC de alto grau foram isolados múltiplos tipos de HPV e os tipos 16 e 18, todos estes mais freqüentes e mais persistentes nas mulheres HIV-positivas do que nas negativas (SUN et al., 1995; SUN et al., 1997).

### **1.3.3. Persistência da infecção e carga viral do HPV em pacientes HIV-positivas**

Foram também observadas diferenças significativas quanto à persistência do HPV no trato genital de mulheres HIV-positivas. Alguns autores seguiram coortes de pacientes soro-positivas, detectando maior persistência de tipos de HPV oncogênicos, fator de risco para desenvolvimento de NIC nesta população (VERNON et al., 1994;

SUN et al., 1997).

Quanto à carga viral os resultados dos trabalhos ainda são discordantes entre si, com alguns autores afirmando ter observado aumento segundo o método de Southern-blot (FEINGOLD et al., 1990), com maior risco de transmissão aos parceiros das mulheres HIV-positivas. Enquanto outros, utilizando a captura híbrida quantitativa, encontraram carga viral semelhante entre os grupos de mulheres soro-positivas e negativas para o HIV (VERNON et al., 1994).

#### **1.3.4. Infecções anais por HPV**

Utilizando a PCR observou-se prevalência de 77% de infecções anais por HPV nas pacientes HIV-positivas, enquanto entre as HIV-negativas encontrou-se 56%. Anormalidades na citologia anal foram identificadas em 15 (14%) das mulheres HIV-positivas estudadas, sendo que uma delas apresentava Neoplasia Intra-epitelial anal de alto grau. Os autores concluíram que as alterações citológicas associadas à presença de HPV estão relacionadas à imunossupressão nas mulheres HIV-positivas (WILLIAMS et al., 1994) sendo que os HPV de tipos indeterminado e de alto risco foram os mais frequentemente detectados (WRIGHT e SUN, 1996).

## **JUSTIFICATIVA**

Levando-se em conta as seguintes considerações:

- No Brasil, a população feminina infectada pelo HIV aumenta progressivamente, sendo especialmente incidente na cidade de Santos;
- No Brasil, a prevalência de câncer de colo uterino tem se mantido persistentemente alta nas últimas décadas;
- Existe uma associação comprovada entre a presença de alguns tipos de HPV e o câncer de colo uterino;
- A imunodeficiência decorrente da infecção pelo HIV parece se correlacionar aos processos neoplásicos do trato genital.

Ainda existem diversas controvérsias sobre algumas destas questões, suscitando portanto estudos mais aprofundados. O presente trabalho pretende contribuir para melhor esclarecer alguns destes pontos através da avaliação de uma amostra de população feminina na cidade de Santos 1996/97, São Paulo, Brasil.

## **2. OBJETIVOS**

## **Geral**

Descrever características da co-infecção entre HIV e HPV em uma amostra de população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes/ Centro de Referência em AIDS (CRAIDS) da região portuária da cidade de Santos, São Paulo.

## **Específicos**

- 1) Caracterizar epidemiologicamente a população estudada de acordo com as características sócio-demográficas, hábitos sexuais, avaliação quanto às DST/HIV e avaliação ginecológica;
  
- 2) Determinar a prevalência da infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) e das Neoplasias intra-epiteliais genitais, através dos resultados dos exames citológicos e das biópsias dirigidas por colposcopia;
  
- 3) Descrever, de acordo com as técnicas de biologia molecular, a prevalência da infecção e os tipos de papiloma vírus humano (HPV) encontrados no trato anogenital;
  
- 4) Correlacionar os fatores de risco significantes para a infecção por papiloma vírus humano (HPV) e para as Neoplasias intra-epiteliais genitais.



### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Estudo transversal descritivo, para determinação da prevalência da infecção pelo HPV e Neoplasias intra-epiteliais genitais, e demais variáveis epidemiológicas de interesse na população feminina portadora de HIV; e analítico para identificação dos fatores de risco para o aparecimento de HPV/ Neoplasias intra-epiteliais genitais.

### **3.2. ÁREA DE ESTUDO**

O trabalho foi realizado na região portuária da cidade de Santos, estando este município localizado numa região administrativa no litoral sul do estado de São Paulo, e compreende uma área de 271 Km<sup>2</sup> com uma população residente de cerca de 1.265.401 habitantes, sendo 646.912 mulheres e 618.489 homens no final do ano de 1993 (ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO ESTADO DE SÃO PAULO, 1994).

A região de Santos destacava-se em 1996/97 pela alta incidência de indivíduos portadores do HIV (98,4/100.000), correspondendo a 2,2% do total de indivíduos infectados no país, sendo nesta ocasião a quarta cidade brasileira com maiores incidências de HIV/AIDS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997a).

### **3.3. SELEÇÃO DA AMOSTRA POPULACIONAL**

Foram estudadas 141 pacientes matriculadas no Centro de Referência em AIDS - Santos (CRAIDS), São Paulo, durante o período de 24/06/96 à 29/04/97. As pacientes, todas HIV-positivas, passaram inicialmente por consulta com um dos infectologistas do CRAIDS, que preenchem ficha própria, com os critérios de classificação de estadiamento da infecção segundo o CDC (CENTER FOR

DISEASES CONTROL, 1992), medicações em uso em geral e anti-retrovirais (vide questionário em - ANEXO).

A partir de então, o encaminhamento das pacientes para consulta ginecológica foi realizado: ora por solicitação da pesquisadora responsável pelo trabalho (como consulta de rotina de ginecologia); ora por pedido da própria paciente ou ainda, mediante necessidade de um parecer ginecológico.

A avaliação dos dados epidemiológicos (sócio-demográficos, hábitos sexuais) e ginecológicos foi realizada no Centro de Saúde Martins Fontes, sendo que, no início da consulta, as pacientes foram esclarecidas quanto ao teor científico da avaliação e quanto à participação voluntária. Não houveram recusas de participação. A maioria delas passou por duas consultas: a inicial - na qual foi aplicado questionário a fim de se conhecer os co-fatores relacionados aos hábitos de risco para a ocorrência da infecção por HPV e para desenvolvimento de Neoplasias intra-epiteliais genitais. Realizou-se exame ginecológico e genitoscópico, coleta de esfregaços e biópsias para anatomopatológico, detecção do DNA de HPV por PCR e tipagem; e uma segunda consulta, para fornecimento de resultados dos exames, e tratamento se necessário. Algumas pacientes solicitaram ainda outro(s) retorno(s), para fins assistenciais, que foi(ram) acatado(s) em função de agendamento prévio com a enfermagem (os dados fornecidos nesta ocasião não modificaram o preenchimento original do questionário).

Excluiu-se do estudo todas as pacientes histerectomizadas, virgens ou ainda com estado mental comprometido que prejudicasse a aplicação do questionário.

### **3.4. DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV**

O diagnóstico de HIV foi considerado positivo após teste do tipo imunoenzimático, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), seguido da confirmação pelo Western-Blot (quando clinicamente indicado). O teste ELISA apresenta alta sensibilidade e especificidade. Constitui uma reação simples, rápida, com facilidade para automação, de custo acessível, e por estas razões tem preferência como teste de escolha para rastreamento em inquéritos epidemiológicos (MENDELL et al., 1995). Foi utilizado o conjunto de testes fabricado pela Cambridge Biotech Corporation, Worcester, MA, USA. Segundo procedimento preconizado pelo próprio fabricante, os soros reativos ao ELISA foram re-testados em duplicata e os que apresentaram reatividade a pelo menos 2 dos 3 testes realizados, foram considerados repetidamente reativos. Estas amostras foram submetidas ao teste confirmatório, Western Blot (WB).

O WB, também conhecido como ensaio de imunoeletotransferência, é utilizado mundialmente como teste de confirmação diagnóstica na infecção pelo HIV. A técnica de realização do WB consiste em separação das proteínas virais através da migração do gel, com base em sua carga elétrica e peso molecular. A seguir estas proteínas são transferidas para uma folha de papel de nitrocelulose onde ocorrerá a reação com os anticorpos eventualmente presentes no soro (TOWBIN et al., 1979).

### **3.5. COLPOSCOPIA**

O aparelho utilizado foi o colposcópio da marca DF Vasconcellos, modelo CPM7, com aumentos de 6,10, 16 e 24 vezes. Inicialmente, procedeu-se à inspeção direta do colo, vagina e vulva, seguida da aplicação de solução fisiológica a 0.9%. A seguir, aplicou-se em colo e vagina solução de ácido acético a 2% e por fim o teste de

Schiller. A biópsia dirigida, quando indicada, foi praticada com a pinça de Gaylor-Medina (MEDINA et al., 1977) e em seguida a hemostasia, quando necessária, foi realizada com solução de percloroeto férrico (HEMOGIN®).

Utilizou-se para descrição das imagens colposcópicas a classificação da Nomenclatura Internacional dos Aspectos Colposcópicos de Roma de 1990 (DE PALO e VECCHIONE, 1996) e para os achados colposcópicos suspeitos da presença de infecção pelo HPV, aplicou-se o escore desenvolvido por REID e SCALZI (1985).

### **3.6. CITOLOGIA E ANATOMOPATOLÓGICO**

Os esfregaços para a citologia foram coletados em lâminas únicas a partir da área da Junção escamo-colunar no colo e em seguida submetidos à coloração segundo o método de Papanicolaou.

As biópsias foram obtidas conforme descrição anterior, sendo o material fixado imediatamente em formol a 10%. Após inclusão em parafina por processador automático de tecidos, os cortes histológicos de cinco micrômetros foram corados com hematoxilina-eosina.

O diagnóstico de suspeição da presença de HPV foi fornecido em função da identificação de algumas alterações cito/histológicas: hiperqueratose, paraceratose, acantose, disqueratose e coilocitose segundo a descrição de MEISELS e FORTIN (1976) e PUROLA e SAVIA (1977). As lâminas das citologias/anatomopatológico coletadas foram submetidas a leitura pelo patologista da Secretaria de Higiene e Saúde (SEHIG) de Santos.

O diagnóstico de NIC foi conferido através de laudo citológico de exame de Papanicolaou e laudo anatomopatológico segundo os critérios descritos por RICHART (1990) e critérios do sistema Bethesda (KURMAN e SOLOMON, 1994).

### **3.7. CONTROLE DE QUALIDADE**

Para finalidade de controle de qualidade dos exames cito/histológicos a leitura das lâminas obtidas foi também realizada em paralelo pela citologista e pela patologista responsável pelo setor de Citologia/Patologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Ambos os profissionais desconheciam os laudos fornecidos previamente. Os resultados de anatomopatológicos discordantes foram revisados em conferência sendo fornecido um único diagnóstico de consenso.

### **3.8. PROCESSAMENTO EM BIOLOGIA MOLECULAR DAS AMOSTRAS COLETADAS**

O processamento das amostras coletadas realizou-se no laboratório de Biologia Molecular do Laboratório de Patologia e Hemoterapia do Hospital do Câncer, Fundação Antônio Prudente, São Paulo, Brasil.

A fim de identificar-se a presença do HPV utilizou-se a técnica do PCR (Polymerase Chain Reaction) e posterior tipagem das amostras positivas. Os esfregaços foram coletados com escova do tipo CYTOBRUSH® estéril, de uso único, em frascos separados contendo solução do tipo PBS ("phosphate-buffered saline" ou solução salina tamponada), a partir de raspado de epitélio vaginal, colo (ecto e endocérvice) e perianal e, quando indicado colposcopicamente, também de fragmentos de biópsia(s) dirigida(s) do colo uterino, vagina e vulva, das mesmas regiões onde coletou-se o fragmento para o anatomopatológico.

Técnica:

#### **A) Tratamento da amostra e extração do DNA:**

A partir da alíquota, procede-se à quebra das proteínas (proteinase K + SDS

= dodecil sulfato de sódio). Uma vez o DNA exposto, passa-se na coluna de poliacrilamida, posto que o mesmo ficará aderido na matriz desta. Em seguida, lava-se o material na microcentrífuga por 3 vezes. Faz-se a eluição a fim de desgrudar o DNA, e o volume final esperado é de aproximadamente 50µl.

#### B) PCR para globina (SAIKI et al., 1988):

Retira-se 1µl do volume preparado de DNA previamente. Procede-se à realização do PCR para globina, utilizando-se um par de 'primers' de gene de cópia única. A amplificação é feita em gel de acrilamida (concentração a 7%) corado pela prata.

#### C) PCR para HPV

A PCR é elaborada com um conjunto de 'primers' (várias substituições nucleotídicas em diversos 'primers', usados em conjunto) que amplificam todos os tipos de HPV conhecidos -1µl MY09 e MY11 (MANOS et al., 1989). Como controle, é extraído DNA de uma célula SIHA (derivada de um carcinoma de colo uterino, contendo uma a duas cópias de HPV 16 integradas ao seu genoma). Utilizamos três diluições diferentes: 1/10 ; 1/50 de DNA normal de leucócitos sem HPV e 1/100 (sensibilidade do teste: 1 cópia de vírus em 100 células humanas). São utilizados também um controle negativo e outro sem DNA.

#### D) Tipagem de amostras positivas:

São selecionadas as amostras positivas, as quais são transferidas para o processo de digestão com enzimas específicas (Restriction Fragment Length Polymorfism - RFLP). Cada tipo de HPV tem uma seqüência específica, e de acordo com a combinação dos produtos produzidos, é possível identificar-se o tipo (a técnica

permite identificação de mais de 44 tipos) (BERNARD et al., 1994). As enzimas utilizadas são as seguintes: Bam HI, Dde I, Hae III, Hinf I, Pst I, Rsa I e Sau 3a I (GIBCO BRL -Life Technologies, USA). A leitura dos tipos de HPV é realizada a partir da amplificação, na qual identifica-se as bandas visíveis de acordo com a descrição de mapeamento de cada tipo de vírus (BERNARD et al., 1994).

Após a tipagem viral, foram consideradas três categorias de risco conforme abaixo descrito:

- baixo risco: 6, 11, 26, 42, 44, 53, 54, 70 e 73;
- indeterminado ou desconhecido: tipos ainda não sujeitos a análise epidemiológica de categorização de risco;
- alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68 (VILLA, 1997).

### **3.9. PROCESSAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA :**

Após coleta dos dados os mesmos foram codificados e criou-se um banco de dados em EXCEL, depois convertido para dBase III (dbf). As análises univariadas com distribuição de frequência, teste de significância para diferença de proporções e Qui quadrado de Mantel - Haenzel para um intervalo de confiança (IC) de 95%, foram realizadas usando-se o 'software' EPI-INFO versão 6 (DEAN et al, 1994). A análise multivariada foi realizada com o auxílio do programa BMDP (DIXON, 1992). Programas de 'software' utilizados: WORD 5 FOR WINDOWS 3.11, EXCEL 4; EPIINFO-6, BMDP.



## **4. RESULTADOS**

#### 4.1. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA:

##### 4.1.1. Características sócio-demográficas:

A Tabela 1 demonstra as principais características sociais e demográficas observadas nesta população.

A faixa etária variou entre 19 e 57 anos, com média/mediana de 31 e moda de 25 anos. A faixa etária mais freqüente foi  $\leq$  de 40 anos (123 pacientes - 87,3%). Com  $\leq$  de 30 anos, encontrou-se 64 (45,9%) e com  $>$  de 30 anos, 77 (54,6%) pacientes.

**Tabela 1. Características sociais e demográficas da população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

Características	Nº	%
<b>Idade (anos)</b>		
$\leq 20$	06	4,3
21 - 30	58	41,1
31 - 40	59	41,9
41 - 50	14	9,9
$> 50$	04	2,8
<b>Nível de instrução</b>		
Analfabetas	10	7,1
1º grau	72	51,0
2º grau	48	34,0
3º grau	11	7,8
<b>História anterior de prostituição</b>		
Sim	26	18,4
Não	115	81,6
<b>Estado civil</b>		
Solteira	34	24,1
Separada/divorciada	33	23,4
Viúva	22	15,6
Amasiada	43	30,5
Casada	09	6,4
<b>Hábito de tabagismo</b>		
fumante regular	63	44,7
fumante irregular	06	4,2
ex-fumante	27	19,1
nunca fumou	45	31,9

Informaram viver da prostituição como complemento a outra atividade 06/141 (4,3%); exclusivamente prostituição, 04/141 (2,8%); ex-prostitutas 16/141 (11,4%); ex-presidiárias 03/141 (2,1%) e traficante de drogas 01/141 (0,71%).

Quanto ao estado conjugal, em resumo, 52 (36,8%) mulheres eram casadas e 89 (63,1%) não casadas.

Com relação ao hábito do tabagismo, na população em estudo o hábito de fumar começou em média aos 14 anos de idade e persistiu até os 28,3 anos (14 anos de duração); média 6 cigarros/dia. Foram consideradas as seguintes categorias: fumante regular (no mínimo 1 cigarro/dia durante 1 ano ou se parou de fumar há < 1 ano); fumante irregular (menos de 1 cigarro/dia durante 1 ano no mínimo); ex-fumante (se parou de fumar há 1 ano ou mais) e aquelas que nunca fumaram.

#### **4.1.1.A. Uso de drogas**

A Tabela 2 e 3 descrevem as características das pacientes usuárias de drogas e de seus parceiros.

O uso atual de drogas esteve presente em 25/141 (17,7%). Com relação ao uso de drogas ao longo da vida, 62/141 (44%) mulheres responderam afirmativamente.

**Tabela 2. Distribuição dos tipos de drogas e a regularidade de uso pela população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Comportamento</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Tipos de drogas</b>		
Cocaína + maconha	16	25,8
Cocaína exclusivamente	13	21,0
Cocaína + crack	12	19,4
Maconha/cocaína/anfetaminas/alcool	11	17,8
Maconha exclusivamente	09	14,5
Cocaína + alcool	01	1,6
<b>Regularidade do uso de drogas</b>		
Diariamente	34	54,8
3 x/semana	05	8,1
finais de semana	09	14,5
1 x/semana	02	3,2
esporádica	12	19,4

**Tabela 3. Via de uso das drogas durante a vida segundo gênero.**

<b>Via de uso</b>	<b>mulheres</b>	<b>parceiro(s)</b>
Inalável	38 (61,3%)	31 (28,2%)
inalável/UDI	21 (33,9%)	25 (40,3%)
UDI exclusiva	03 (4,8%)	52 (47,2%)
Desconhecida	-	02 (1,8%)
<b>Total</b>	<b>62 (100%)</b>	<b>110 (100%)</b>

OBS: O total de participantes do estudo foi de 141 mulheres.

O tempo médio de uso de drogas foi de 24 meses (2 anos). Entre as 24 UDI, 20/141 mulheres (14,2%), afirmaram já ter compartilhado seringas. Trinta e cinco/141 (24,8%) afirmaram manter relação com parceiros atualmente usuários de drogas.

#### 4.1.2. Hábitos sexuais

A Tabela 4 demonstra o comportamento sexual das mulheres estudadas segundo período de tempo, a Tabela 5 refere-se ao uso de condom masculino e a Tabela 6 descreve os métodos contraceptivos utilizados.

Das sete pacientes que relataram entre 02 até mais de 10 parceiros no último mês, 04/141 (2,8%) são homossexuais.

**Tabela 4. Comportamento sexual da população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Comportamento</b>	<b>durante a vida (%)</b>	<b>últimos seis meses (%)</b>	<b>último mês (%)</b>
<b>Número de parceiros</b>			
≥ 10	47 (33,3)	05 (3,6)	04 (2,8)
7 – 9	09 (6,4)		
4 – 6	29 (20,6)		
2 – 3	40 (28,4)	13 (9,2)	03 (2,1)
01	16 (11,4)	75 (53,2)	70 (49,7)
00		48 (34,0)	64 (45,4)
<b>Freqüência de relações sexuais</b>			
< 1 x (abstinência)	01 (0,7)	49 (34,6)	71 (50,4)
< 1 x/mês	10 (7,1)		
1 – 2 x/mês	11 (7,8)		
1 x/semana	12 (8,5)		
2 – 3 x/semana	59 (41,2)	30 (21,3)	19 (13,8)
diariamente	37 (26,3)	20 (14,2)	18 (12,8)
múltiplos parceiros/dia	11 (7,8)	06 (4,6)	

Com relação à alternância de parceiros; 95 (67,4%) mulheres relataram parceiros fixos; 35 (24,8%) casuais/fixos e 11 (7,8%) exclusivamente casuais.

Ao se cruzar as variáveis tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV e relações sexuais encontra-se que em média após cinco anos, - mediana de 904 dias (2,5 anos) - do diagnóstico da infecção pelo HIV as mulheres interrompem a vida sexual.

Uma das quatro pacientes homossexuais relatou uma única relação sexual forçada incompleta durante a vida. Esta paciente apresentou resultado positivo de DNA de HPV à PCR.

Com relação à prática do coito anal, esta foi comum a 74/141 (52,5%) mulheres HIV-positivas, sendo que em 56/74 (75,7%) houve um único parceiro e 18/74 (24,3%) dois ou mais parceiros durante a vida. Houve correlação positiva entre as pacientes que praticam coito anal sem proteção de preservativo com o relato de contaminação via sexual do HIV.

**Tabela 5. Distribuição da frequência de uso de condom pela população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Frequência de uso do condom</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Nas relações sexuais em geral</b>		
Sempre	47	33,3
Quase sempre	13	9,3
Às vezes	12	8,4
Nunca	20	14,2
Não se aplica (abstinência sexual)	49	34,8
<b>No intercurso anal</b>		
Não usa	58	78,4
Às vezes	02	2,7
Sempre	14	18,9

OBS: O total de participantes do estudo foi de 141 mulheres.

Mesmo usando outro método contraceptivo, o uso de preservativo esteve presente - seja por controle da natalidade, seja por orientação médica quanto ao controle da transmissão do HIV - na história ginecológica de 72/141 (51% do total de mulheres entrevistadas). A média de tempo de uso de condom foi de 42 meses (3,5 anos) e a mediana de 84 meses (7 anos).

**Tabela 6. Distribuição da freqüência dos métodos contraceptivos utilizados no momento da pesquisa pela população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Métodos contraceptivos</b>	<b>n. de pacientes (%)</b>
Exclusivamente condom	33 (23,4)
Anticoncepcional oral	25 (17,7)
Laqueadura tubárea	19 (13,4)
Coito interrompido, anticoncepcionais injetáveis, vasectomia	11 (7,8)
Negaram uso de qualquer método	04 (2,8)
Abstinência (> 6 meses sem relações sexuais)	49 (34,8)
<b>Total</b>	<b>141 (100)</b>

Sete/141 (5%) pacientes associaram utilização de dois métodos simultaneamente. Em média, o uso destes métodos iniciou-se três meses antes da consulta inicial, com mediana de 114 meses (9,5 anos).

### **4.1.3. DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (DST) e HIV/AIDS**

#### **4.1.3.A. Verrugas genitais**

Somente uma paciente respondeu negativamente quanto ao conhecimento do que seria verruga genital, e quando esclarecida mostrou relacionar o termo com a lesão. Cento e oito/141 (76,6%) pacientes tinham costume de se auto-examinar em busca de alterações genitais, 35/141 (24,8%) relataram já ter tido lesões genitais verrucosas, das quais 26/141 (18,4%) foram identificadas devido ao auto-toque. Das 35 mulheres com história anterior de verruga, o diagnóstico foi fornecido por médico em 07/35 (20%), e 03/35 (8,6%) referiram sintomas associados.

O local de lesão referendado mais frequentemente foi "próximo à entrada da vagina" em 26/35 (74,3%), sendo que em 20/35 (57,2%) foi o único local acometido e em 06/35 (17,2%) houve associação com outra região. Lesões únicas anais/perianais ocorreram em 04/35 (11,4%) pacientes, em 03/35 (8,6%) na região periclitoridiana e em 02/35 (5,7%) em outros locais (uma em pequenos lábios e outra em região indeterminada). Quanto ao número de episódios de infecção: 30/35 (85,7%) referiram um único episódio de verruga genital e 05/35 (14,3%) relataram dois ou mais episódios (uma delas com mais de três recidivas).

A gravidez foi relacionada como o fator desencadeante mais comum das verrugas genitais em 09/35 (25,7%), seguido de corrimento 05/35 (14,3%) e em 05/35 (14,3%) após relação com parceiro portador de verruga genital. Do total, 31/141 (22%) mulheres tinham tido parceiros portadores de verrugas.



#### 4.1.3.B. Características das DST e HIV/AIDS

A Tabela 7 apresenta a frequência de ocorrências de DST e HIV/AIDS segundo gênero (mulheres/parceiros) até o momento da consulta inicial.

Quando questionadas sobre a ocorrência de DST em parceiros, 134/141 (95%) mulheres responderam positivamente. Em 74/141 (52,5%) parceiros mais de uma DST foi citada (Tabela 7).

**Tabela 7. Distribuição da frequência de ocorrências de DST e HIV/AIDS por gênero no momento da pesquisa segundo relato da população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>DST e HIV/AIDS</b>	<b>mulheres (%)</b>	<b>parceiro(s)(%)</b>
AIDS	54 (14,8)	84 (33,1)
Não-AIDS (infecção assintomática)	87 (23,8)	66 (26,0)
Condiloma	35 (9,6)	31 (12,2)
Sífilis	25 (6,9)	25 (9,9)
Lesão ulcerada	28 (7,7)	18 (7,1)
Gonorréia	07 (1,9)	17 (6,7)
Corrimento	114 (31,2)	12 (4,7)
Uretrite, HTLV, hepatite, candidíase	15 (4,1)	01 (0,4)
<b>Total</b>	<b>365 (100)</b>	<b>254 (100)</b>

OBS: O total de participantes do estudo foi de 141 mulheres.

A média de ocorrências de DST e HIV/AIDS por paciente foi de 2,6 casos/mulher estudada e de 1,8 casos/parceiro de paciente estudada, demonstrando ser esta uma população de risco para DST e HIV/AIDS e para o desenvolvimento de neoplasias genitais.

Dos 31/141 (22%) parceiros com história de condiloma genital, 03/31 (9,7%) deles tiveram dois ou mais episódios da infecção. Negaram a presença de infecção pelo HPV em seus parceiros 79/141 (56%) das mulheres e não sabiam informar 31/141 (22%) mulheres perguntadas.

#### **4.1.3.C.Características da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)**

As Tabelas 8 e 9 apresentam os níveis sanguíneos de CD4 na consulta inicial e o modo de transmissão do HIV, respectivamente.

O intervalo entre a data de diagnóstico da infecção por HIV e a consulta ginecológica variou de 1 mês até 122 meses (10 anos e dois meses). A data do diagnóstico havia sido em média há 42 meses (3,5 anos; DP=31).

Com relação à classificação do CDC, três pacientes não tinham resultados de CD4 disponíveis, sendo classificadas somente segundo os critérios do grupo C. Entre as 138 restantes encontrou-se a seguinte distribuição: no grupo A= 73 mulheres, no B=13 e no C=52. Os grupos maiores foram o AII e o CIII igualmente com 31 pacientes cada (somados equivalem a 44% do total). O grupo menor foi o BI com uma paciente apenas. Foram consideradas as dosagens de CD4 mais próximas à data de avaliação ginecológica, variando entre 6 meses antes ou depois. Quanto à contagem de CD4 encontrou-se mediana de 268 células/mm<sup>3</sup> e CD8 com mediana de 690 células/mm<sup>3</sup>. A proporção CD4/CD8 aproximou-se de 1:3.

**Tabela 8. Níveis sangüíneos de CD4 detectados na população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Contagem de CD4/mm<sup>3</sup> de sangue</b>	<b>n. de pacientes (%)</b>
< 200	54 (38,3)
200 – 499	50 (35,5)
≥ 500	37 (26,2)
<b>Total</b>	<b>141 (100)</b>

Relataram ter tido doenças secundárias à imunodeficiência causada pela infecção por HIV 82/141 (58,1%) pacientes.

**Tabela 9. Modo de transmissão do HIV das pacientes e seus parceiro(s) segundo relato da população feminina HIV-positiva atendida no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Modo de transmissão</b>	<b>mulheres (%)</b>	<b>parceiros (%)</b>
Sexual	108 (76,6)	31 (22,0)
Sexual/UDI	19 (13,5)	29 (20,5)
Ignorado	08 (5,6)	31 (22,0)
Sexual/UDI/transfusão	03 (2,1)	-
UDI exclusivo	02 (1,4)	49 (34,8)
Transfusão sangüínea	02 (1,4)	01 (0,71)
<b>Total</b>	<b>141 (100)</b>	<b>141 (100)</b>

Sessenta e três pacientes (44,7%) utilizavam medicações anti-retrovirais na época da consulta inicial (05/141-3,6% com tri-terapia; 36/141- 15,5% com bi-terapia; 22/141- 15,6% com droga única).

#### 4.1.4. AVALIAÇÃO GINECOLÓGICA

As três Tabelas que se seguem (10,11 e 12) apresentam respectivamente a queixa que motivou a consulta, e os resultados encontrados na vulvo/colposcopia.

**Tabela 10. Queixas principais que motivaram a consulta ginecológica das pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Sinais e sintomas</b>	<b>N. de queixas (%)</b>	<b>N. de amostras PCR + em vagina e/ou colo (%)</b>
Corrimento vaginal	98 (39,7)	73 (70,2)
Prurido vulvar	74 (30,0)	56 (53,9)
Lesão genital visível	29 (11,8)	22 (21,2)
ardência ao urinar	27 (10,9)	20 (19,2)
Vulvodínea (dor na vulva)	19 (7,7)	12 (11,5)
<b>Total</b>	<b>247 (100)</b>	<b>104 (100)</b>

OBS: O total de participantes do estudo foi de 141 mulheres.

Dispareunia, sinusorragia e odor genital foram também objeto de queixas secundárias; sendo dispareunia a mais freqüentemente relatada em 51/141 (36,2%) e 16/141 (11,4%) casos de sinusorragia.

Com relação aos antecedentes ginecológicos, o início da atividade sexual ocorreu em média aos 16 anos (101 pacientes com menos de 17 anos= 71,6%), e a primeira gravidez aos 18 anos (75 pacientes com menos de 18 anos = 53,2%). O número de gestações que caracterizou a população foi 2 gestações (50% das mulheres); com 1 parto (27% das mulheres).

Com relação ao exame genitoscópico, foi realizada vulvosopia simples (não alargada - sem auxílio da aplicação de substâncias reagentes locais) em todas as pacientes como rotina de exame inicial. Em 39/141 (27,7%) mulheres o exame revelou alterações (Tabela 11).

**Tabela 11. Alterações detectadas no exame de vulvosopia realizado nas pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Alterações no exame de vulvosopia</b>	<b>N. de alterações (%)</b>	<b>N. de amostras PCR + Em vagina e/ou colo (%)</b>
hiperemia intensa	16 (41,0)	14
lesões vegetantes múltiplas	08 (20,5)	08
úlceras genitais únicas	05 (12,8)	03
úlceras genitais múltiplas	04 (10,3)	03
lesão vegetante única	04 (10,3)	04
bartolinite	01 (2,6)	-
lesão névica	01 (2,6)	-
<b>Total</b>	<b>39 (100)</b>	<b>32</b>

OBS: O total de participantes do estudo foi de 141 mulheres.

A junção escamo-colunar (JEC) não foi visualizada em 59/141 colos (colposcopias consideradas como insatisfatórias - 41,9%) e 21/141 (14,9%) colos apresentaram ectropium de -1 a -3cm de extensão. Sinais inflamatórios endocervicais estiveram presentes em 22/141-15,6% dos colos (Relevo endocervical papilar hipertrófico em 13 pacientes; erosivo em 8; plano em 1). A coloração conferida ao muco endocervical sugeriu presença de processo inflamatório em 09/141 - 6,4% pacientes (6 de cor amarela e 3 catarral).

Antes da aplicação do ácido acético a 2%, duas lesões leucoplásicas foram observadas (uma delas ocupando grande extensão de colo/vagina). Após o uso do ácido acético procedeu-se ao exame colposcópico alargado, no qual observou-se as seguintes alterações em 85/141 (60,3%) pacientes (Tabela 12):

**Tabela 12. Alterações detectadas no exame de colposcopia realizado nas pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Tipos de processos inflamatórios/infeciosos</b>	<b>N. de casos (%)</b>	<b>N. de amostras PCR + em vagina e/ou colo (%)</b>
colpite difusa	63 (74,1)	45
colpite atrófica	15 (17,6)	12
colpite focal	04 (4,7)	04
colpite micropapilar	03 (3,5)	03
<b>Total</b>	<b>85 (100)</b>	<b>64</b>

OBS: O total de participantes do estudo foi de 141 mulheres.

Com relação à avaliação colposcópica da região perianal, em 09 /141 (6,4%) pacientes foram visualizadas lesões (uma delas múltipla). No total, encontrou-se na região perianal: lesões clínicas = 06/141 (4,3%); clínicas/subclínicas = 19/141 (13,5%) e não-visualizadas = 110/141 (78%).

#### 4.2. RESULTADOS DE EXAMES CITO-HISTOLÓGICOS:

##### A) Citologia

Com relação aos exames citológicos, houve discordância diagnóstica (diferença de mais de 1 grau = baixo/alto grau segundo classificação de Bethesda) em 04/141 casos de citologia (2,8%) (n. 2, 28, 50, 133) (KURMAN e SOLOMON, 1994). No final, houve suspeita da presença de HPV em 26/141 (18,4%) lâminas.

**Tabela 13. Resultados de citologia segundo Papanicolaou das pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Resultados de citologia</b>	<b>N.de lâminas (%)</b>
citologias inflamatórias	107 (75,9)
HPV (exclusivamente)	04 (2,8)
NIC I	04 (2,8)
NIC I/HPV	18 (12,8)
NIC II	01 (0,71)
NIC II/HPV	04 (2,8)
NIC III	03 (2,1)
<b>Total</b>	<b>141 (100)</b>

## **B)Anatomopatológico**

Com relação ao exame anatomopatológico, procedeu-se da mesma forma que acima descrito, porém não houve discordâncias significantes (Tabela 14). Foram realizadas 35 biópsias (22 de colo – uma delas, a de n.16, foi coletada fora do serviço; 6 vagina e 7 de vulva), em 30 pacientes (em quatro pacientes houve mais de uma biópsia). A paciente de prontuário número 16 realizou biópsia de colo na véspera da consulta em outro ambulatório, não sendo possível ter acesso ao fragmento coletado para estudo de PCR/tipagem, portanto o laudo anatomopatológico foi anexado aos resultados após conferência da leitura da lâmina. Foi realizada exérese de pólo endocervical em uma paciente e o material enviado para estudo anatomopatológico, resultando benigno e não-infeccioso.

Os resultados das seis biópsias de vagina foram os seguintes: 4 HPV; 1 NIVA I/HPV e 1 NIVA II/HPV; das sete de vulva (1 vulvite; 3 HPV; 1 NIV I/HPV; 2 NIV II/HPV); das 22 de colo (1 pólo endocervical; 7 cervicites crônicas; 8 NIC I/HPV; 1 NIC I; 4 NIC II/HPV; 1 NIC III).

### **4.3. RESULTADOS DAS ANÁLISES DE BIOLOGIA MOLECULAR E SUAS CORRELAÇÕES COM OS OUTROS EXAMES REALIZADOS:**

As Tabelas 14-20 apresentam as correlações entre os vários resultados dos exames descritos anteriormente e os decorrentes da Biologia Molecular.



**Tabela 14. Correlação entre resultados de colposcopia, citologia, anatomopatológico e biologia molecular das lesões de colo e vagina.**

Nº DO CASO	NÚMERO E CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES	PONTOS (REID e SCALZI, 1985)	LOCAIS DE BIÓPSIA	LOCALIZAÇÃO EM RELAÇÃO À JEC	CITOLOGIA	BIÓPSIA	PCR/TIPAGEM
8	1 LESÃO HO	4	VAGINA	lesão focal macropapilar	NIC I/HPV	papiloma/HPV	61 + 54 (BAIXO RISCO)
10*	3 LESÕES HE/HO/HO	4/5/5	COLO	perijuncional/afastadas da JEC	NIC I/HPV	NIC I/HPV	6 (BAIXO RISCO)
21	1 POLIPO ENDOC.		COLO		classe II	Pólipo adenomatoso	NEG
24	1 LESÃO HO	5	COLO	perijuncional	NIC I/HPV	Cervicite crônica com metaplasia	INAD
29*	2 LESÕES HO	3/3	COLO VAGINA	afastada da JEC/ perijuncional	NIC II/HPV	NIC I/HPV	CP8304
31	1 LESÃO HO	2	VAGINA	EAB à direita	Classe II	papiloma/HPV	CP8304 + 33 (ALTO RISCO)
43*	2 LESÕES HO	3/3	COLO	afastadas da JEC	NIC I/HPV	Ectocervicite crônica	62 LIKE + NI
48	1 LESÃO HO	3	COLO	perijuncional	Classe II	Ectocervicite com metaplasia epitelial	NI

50*	2 LESÕES HO	3/3	COLO	perijuncional/ afastada da JEC	NIC III	Cervicite crônica com metaplasia epidermóide	NEG
51*	2 LESÕES HO	2/2	COLO	perijuncional	NIC I/HPV	NIC I/HPV	66 like + NI (BAIXO RISCO)
57	1 LESÃO HE	2	COLO	perijuncional	NIC I/HPV	NIC II/HPV	68 (ALTO RISCO)
69	1 LESÃO HE	4	COLO	perijuncional	NIC I/HPV	Ectocervite com metaplasia	NEG
70	1 LESÃO HE	4	COLO	perijuncional	NIC II/HPV	NIC III	16 (ALTO RISCO)
80*	3 LESÕES HO	3/3/3	COLO	perijuncional/ afastada da JEC/ perijuncional	Alteração da relação N/C	NIC II/HPV	18 + 53 + IS39 (BAIXO/ ALTO RISCO)
89*	4 LESÕES HE	7/6/6/7	COLO	perijuncional	HPV	NIC I/HPV	MM7 + 16 (ALTO RISCO)
90	1 LESÃO HO	3	VAGINA	EAB micropapilar à direita	NIC I/HPV	NIVA I/HPV	6 + 18 (BAIXO/ ALTO RISCO)
92*	2 LESÕES HE	7/5	COLO VAGINA	leucoplasia colo perijuncional/ vagina	NIC I/HPV	NIC II/HPV	CP8304 + 53 LIKE + 18 (RISCO IND/BAIXO/ALTO)
96	1 LESÃO HE	4	COLO	perijuncional/ intracervical	NIC I	NIC II/HPV	18 + NI (ALTO RISCO)

100	1 LESÃO HO	3	COLO	perijuncional (leucoplasia em lábio anterior)	NIC I/HPV	NIC I/HPV	6 (BAIXO RISCO)
108	1 LESÃO HE	2	COLO	Perijuncional (todo o colo)	Classe II	Cervicite crônica/HPV	NEG
109	1 LESÃO HE	2	COLO	Perijuncional	NIC I	Cervicite crônica/HPV	33 + 11 (ALTO/BAIXO RISCO)
110*	2 LESÕES HE	2/3	COLO	perijuncional /afastada da JEC	NIC I/HPV	NIC I/HPV	31 (ALTO RISCO)
113*	2 LESÕES HO	3/3	COLO	afastada da JEC /perijuncional	NIC I/HPV	NIC I/HPV	18 (ALTO RISCO)
114*	2 LESÕES HE	3/3	COLO	Perijuncional/ Perijuncional	NIC I/HPV	NIC I/HPV	PAP 155
129*	2 LESÕES HO	2/2	VAGINA	EAB micropapilar lesão dupla à direita	Classe II	papiloma/HPV	6 (BAIXO RISCO)

\* achados colposcópicos múltiplos (12); HE = heterogênea; HO= homogênea

NIVA = Neoplasia intra-epitelial vaginal; EAB = Epitélio aceto-branco

**Tabela 15. Correlação entre resultados de vulvoscopia, anatomopatológico e biologia molecular.**

<b>número do caso</b>	<b>lesão na vulvoscopia</b>	<b>anatomopatológico</b>	<b>PCR</b>	<b>Tipagem dos HPVs</b>
<b>9</b>	lesão única plana leucoplásica	NIV II/HPV	<b>POS</b>	<b>53+73+NI</b>
<b>16</b>	lesão única vegetante	--	<b>POS</b>	<b>11</b>
<b>29</b>	lesões vegetantes múltiplas	PAPILOMA/HPV	<b>POS</b>	<b>6</b>
<b>31</b>	lesões vegetantes múltiplas	NIV II	<b>POS</b>	<b>33</b>
<b>65</b>	lesões vegetantes múltiplas	CONDILOMA ACUMINADO	<b>POS</b>	<b>6</b>
<b>67</b>	lesão única, leucoplásica	NIV I/HPV	<b>POS</b>	<b>CP8304</b>
<b>108</b>	epitélio leucoplásico	VULVITE CRÔNICA	--	--
<b>131</b>	lesões vegetantes múltiplas	CONDILOMA	--	--

NIV= Neoplasia intra-epitelial vulvar

Os resultados da Biologia molecular de acordo com a pesquisa de HPV por PCR (Polymerase Chain Reaction) são concernentes à 412 amostras coletadas de 141 pacientes em estudo, das localizações seguintes: vagina, colo e vulva. Do total das 412 amostras, 31 equivalem a fragmentos de biópsia (21 colo; 4 vagina e 6 vulva)

e 381 equivalem a raspados celulares.

O número de biópsias (35) enviado para estudo anatomopatológico foi superior ao coletado para estudo de PCR (31), porque em três casos o material coletado foi insuficiente para as duas análises, e uma delas veio de fora, dando-se prioridade para a avaliação histológica. O raspado perianal para PCR foi coletado em 99 das 141 pacientes.

Das 412 amostras analisadas, encontrou-se 269 (65,3%) resultados positivos, 131 (31,8%) negativos, 10 (2,4%) coletas inadequadas e duas (0,49%) consideradas inconclusivas (a banda apresentada não permitiu distinção entre presença de HPV ou outro fragmento genômico).

Ao considerarmos a análise por paciente, das 141 pacientes estudadas, houve positividade em pelo menos uma das coletas realizadas em 113 (80,8%) pacientes, e em 28 (19,2%) pacientes todas as amostras resultaram negativas.

A presença do papiloma vírus humano de acordo com a localização do raspado celular (excluindo-se os casos inadequados e inconclusivos) resultou 65,7% de positividade e 34,3% de negatividade nas amostras de vagina; 64,4% e 35,6% de negatividade nas amostras de colo uterino e 47,4% de esfregaços positivos e 52,6% negativos na região perianal.

De acordo com o local do raspado coletado, houve diferenças quanto à presença de HPV, na mesma paciente. Para exemplificar pode-se citar que dos 99 raspados celulares perianais, em sete amostras (10,6%) das 66 positivas (66,6%), houve presença do HPV somente em região perianal, enquanto colo/vagina resultaram negativos. Entre as 66 amostras que resultaram positivas na região perianal, 43 destas quando tipadas, mostraram a presença de tipos diferentes dos encontrados em vagina/colo, na mesma paciente.

**Tabela 16. Número de tipos de HPV isolados por local de coleta.**

<b>N. de tipos de HPV isolados por local</b>	<b>N. de amostras PCR + (%)</b>
um tipo	148 (55,0)
dois tipos	74 (27,5)
três tipos	42 (15,6)
quatro tipos	05 (1,9)
<b>Total</b>	<b>269 (100)</b>

OBS: O total de participantes do estudo foi de 141 mulheres.

Entre os tipos de HPV descritos encontrou-se os conhecidos como de baixo e alto risco; os descritos na literatura por siglas (PAP155, CP8304, CP8061, IS39, MM7), porém ainda sem taxonomia nem grau de risco definidos e por fim, tipos ainda não identificados (NI), sujeitos à sequenciamento posterior afim de serem melhor conhecidos. Foram descritos como “n. do tipo-*like*” (18, 53, 59, 61, 62, 66, 70) quando após a digestão enzimática das sete enzimas utilizadas, houve diferença no perfil de mapeamento de apenas uma delas.

Nas amostras coletadas foram encontrados 41 tipos de HPV diferentes. Os dois tipos mais freqüentemente encontrados nas 246 coletas de raspado de colo/vagina e perianal foram: o tipo NI em 43/246 (18,7%); o tipo 16 em 39/246 (15,9%); o tipo 18 em 36/246 (14,6%); seguindo os tipos 61 e 53/53 like (12,2% cada um deles). O tipo 6 isolado, foi o mais freqüentemente encontrado em 04/31 (12,9%) das biópsias realizadas e o tipo 18 foi o mais freqüentemente encontrado (05/31, ou 16,1%) associado à outros tipos.

Ao se considerar a identificação dos tipos de HPV de acordo com o seu

potencial de risco oncogênico/paciente, encontrou-se 19/141 (13,5%) das pacientes portavam tipos de baixo risco; 76/141 (54%) tipos de risco indeterminado e 49/141 (34,8%) tipos de alto risco.

**Tabela 17. Distribuição de frequência por tipo de HPV isolado em raspados de vagina das pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Tipos de HPV</b>	<b>N. de casos PCR + (%)</b>
<b>Tipos identificados:</b>	
16	17 (18,3)
53 e 53 like	15 (16,1)
18 e 18 like	12 (12,9)
CP 8304; 61 e 61 like	11 (11,8 cada)
33	08 (8,6)
11	07 (7,5)
31 e 31like	06 (6,5)
6; 40; 54; 68; 72; MM7	04 (4,3 cada)
58; 66 e 66 like; 69	03 (3,2 cada)
45; 52; 56; 62 e 62 like; IS 39; CP 8061	02 (2,2 cada)
32; 34; 39; 67; 70 like; 73; PAP155	01 (1,1 cada)
<b>Tipos Não Identificados (NI)</b>	<b>18 (19,35)</b>
<b>Total</b>	<b>93 (100)</b>

OBS: O total de participantes do estudo foi de 141 mulheres.

**Tabela 18. Distribuição da frequência por tipo de HPV isolado em raspados de colo uterino das pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Tipos de HPV</b>	<b>n. de casos PCR + (%)</b>
<b>Tipos identificados:</b>	
16	13 (14,9)
18 e 18 like; 53 e 53 like	12 (13,8 cada)
61	10 (11,5)
CP 8304	09 (10,4)
11 e 33	07 (8,1)
MM7; 31 e 31b	05 (5,8 cada)
6	04 (4,6)
66 e 66 like	03 (3,5)
40; 45 e 45 like; 62 e 62 like; 67 e 67 like; 68; 69;72; IS 39;	02 (2,3 cada)
CP8061	
32; 34; 39; 52; 56; 59 like; 64; 70 like; 73; PAP 155	01 (1,2 cada)
<b>Tipos Não identificados (NI)</b>	<b>12 (13,8)</b>
<b>Total</b>	<b>87 (100)</b>

OBS: O total de participantes do estudo foi de 141 mulheres.



**Tabela 19. Distribuição da frequência por tipo de HPV isolado em raspados de região perianal das pacientes HIV-positivas atendidas no Centro de Saúde Martins Fontes, Santos, São Paulo.**

<b>Tipos de HPV</b>	<b>N. de casos PCR + (%)</b>
53 e 53 like	13 (19,7)
18	12 (18,2)
16; 61 e 61 like	09 (13,6 cada)
11; 33	06 (9,1 cada)
CP 8304	05 (7,6)
66 e 66 like	04 (6,1)
31; 40; 58; 62 e 62 like; MM7	03 (4,6 cada)
34; 39; 45 like; 54; 56; 64; 68; 69; 72; PAP 155; CP 8061	01 (1,5 cada)
<b>Total</b>	<b>66 (100)</b>

OBS: O total de participantes do estudo foi de 141 mulheres.

**Tabela 20. Distribuição da frequência de tipos de HPV isolados em espécimes de biópsia segundo localização.**

<b>Localização da biópsia (n. de coletas PCR +)</b>	<b>Tipos de HPV isolados (n. de espécimes)</b>
<b>Vagina</b> (4)	6 (2); CP8304 (1); 18 (1); 33 (1); 54 (1); 61 (1)
<b>Colo uterino</b> (16)	18 (4); CP8304 (2); 6 (2); 16 (2); 53 (2); 53like (2) 11 (1); 31 (1); 33 (1); 62 like (1); 66 like (1); 68 (1); IS39 (1) MM7 (1); PAP155 (1); NI (4)
<b>Vulva</b> (6)	6 (2); CP8304 (1); 11 (1); 33 (1); 53 (1); 73 (1); NI (1)

#### **4.4. FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E PARA NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS GENITAIS**

##### **4.4.A. Análise Univariada:**

As Tabelas 21-24 demonstram as correlações entre os fatores de risco estudados e os resultados de PCR e os tipos de HPV de vários riscos (baixo, indeterminado e alto risco).

A presença de DNA de HPV no PCR apresentou tendência de correlação com as seguintes variáveis: idade e estado civil; havendo correlação estatisticamente significativa: história anterior de verruga genital, recidivas de verrugas genitais, história de parceiros portadores de verrugas genitais e vulvoscopia (Tabela 21).

Houve correlação de tipos de HPV(s) de baixo risco com as seguintes variáveis: história anterior de verruga genital, localização das lesões verrucosas, recidivas de verrugas genitais, história de parceiros portadores de verrugas genitais, uso de drogas, e tempo de uso de drogas (diretamente proporcional); lesões na vulvoscopia e colposcopia; presença de lesões perianais, e resultados de citologia e biópsia (Tabela 22).

Houve correlação de tipos de HPV(s) de risco indeterminado com as seguintes variáveis: estado civil, história de parceiros portadores de verrugas genitais, coito anal, tempo de tabagismo (diretamente proporcional) (Tabela 23).

Houve correlação de tipos de HPV(s) de alto risco com as seguintes variáveis: idade, lesões na vulvoscopia e resultado de biópsia (Tabela 24).

Tabela 21. Correlação entre fatores de risco e resultado positivo de PCR.

	n	PCR + (prop)	OR	IC	p
<b>IDADE</b>					
> 30 anos	80	55 (0,69)			
≤ 30 anos	61	49 (0,80)	1,86	0,78 - 4,44	0,1229
<b>ESTADO CIVIL</b>					
Casada/amasiada	53	35 (0,66)	1,00		
Sep/desquit/divorciada	32	22 (0,69)	1,13	*	
Solteira/viúva	56	47 (0,84)	2,69		0,5332
<b>HISTÓRIA ANTERIOR DE VERRUGA GENITAL</b>					
Não	106	72 (0,68)			
Sim	35	32 (0,92)	0,20	0,04 - 0,75	0,006
<b>RECIDIVA DE VERRUGA</b>					
Nenhuma	106	72 (0,68)	1,00		
Uma vez	30	27 (0,90)	5,04		
> uma vez	05	05 (1,00)	0,20	1,34 - 22,24	0,000632
<b>PARCEIROS COM HISTÓRIA ANTERIOR DE VERRUGA</b>					
Não	110	76 (0,69)			
Sim	31	28 (0,90)	4,18	1,10 - 18,55	0,0180
<b>USO DE DROGAS</b>					
Não	79	58 (0,74)			
Sim	62	46 (0,74)	1,04	0,46 - 2,38	0,9172
<b>COITO ANAL</b>					
Não	67	47 (0,70)			
Sim	74	57 (0,77)	1,43	0,63 - 3,24	0,355
<b>LESÕES PERIANAIS</b>					
Não	132	96 (0,73)			
Sim	09	08 (0,88)	3,0	0,36 - 66,2	** 0,2625
<b>VULVOSCOPIA</b>					
Normal	103	72 (0,70)			
Alterada	38	32 (0,84)	2,30	0,81 - 6,83	0,1342
<b>COLPOSCOPIA</b>					
Normal	56	40 (0,72)			
Alterada	85	64 (0,75)	1,22	0,53 - 2,79	0,6097
<b>CITOLOGIA</b>					
1. normal	100	65 (0,65)			
alterada	41	39 (0,95)	10,5	2,27 - 66,88	0,0005
2. normal	100	65 (0,65)	1,00		
lesão de baixo grau	30	28 (0,93)	7,54	*	
lesão de alto grau	11	11 (1,00)	29,08		0,00037
<b>BIÓPSIA</b>					
Normal ou não fez	112	78 (0,70)			
Alterada	29	26 (0,89)	3,78	0,99 - 16,85	0,0516

Tabela 22. Correlação entre fatores de risco e HPV de baixo risco.

	n	PCR + (prop)	OR	IC	p
<b>IDADE</b>					
> 30 anos	80	09 (0,11)			
≤ 30 anos	61	10 (0,16)	1,55	0,53 - 4,56	0,3755
<b>ESTADO CIVIL</b>					
Casada/amasiada	53	08 (0,15)	1,00		
Sep/desquit/divorciada	32	02 (0,06)	0,38	*	
Solteira/viúva	56	09 (0,16)	1,08		0,3066
<b>HISTÓRIA ANTERIOR DE VERRUGA GENITAL</b>					
Não	106	07 (0,07)			***
Sim	35	12 (0,34)	7,38	2,36 - 23,69	0,00011
<b>RECIDIVA DE VERRUGA</b>					
Nenhuma	106	07 (0,07)	1,00		
Uma vez	30	11 (0,37)	8,19	*	
> uma vez	05	01 (0,20)	3,54		0,00035
<b>PARCEIROS COM HISTÓRIA ANTERIOR DE VERRUGA</b>					
Não	110	10 (0,09)			
Sim	31	09 (0,29)	4,09	1,38 - 12,61	0,01005
<b>USO DE DROGAS</b>					
Não	79	08 (0,10)			
Sim	62	13 (0,21)	2,35	0,83 - 6,79	0,1196
<b>COITO ANAL</b>					
Não	67	09 (0,14)			
Sim	74	10 (0,14)	1,01	0,35 - 2,93	0,8158
<b>LESÕES PERIANAIS</b>					
Não	132	16 (0,12)			
Sim	09	03 (0,33)	3,63	0,64 - 18,87	0,1033
<b>VULVOSCOPIA</b>					
Normal	103	11 (0,11)			
Alterada	38	08 (0,21)	2,23	0,73 - 6,72	0,1860
<b>COLPOSCOPIA</b>					
Normal	56	06 (0,11)			***
Alterada	85	13 (0,15)	1,5	0,49 - 4,8	0,5980
<b>CITOLOGIA</b>					
1. normal	100	08 (0,08)			
alterada	41	11 (0,27)	4,22	1,41 - 12,86	0,0069
2. normal	100	08 (0,08)	1,00		
lesão de baixo grau	30	07 (0,23)	3,50	*	
lesão de alto grau	11	04 (0,36)	6,57		0,0016
<b>BIÓPSIA</b>					
Normal ou não fez	112	09 (0,08)			
Alterada	29	10 (0,35)	6,02	1,94 - 18,98	0,00064

**Tabela 23. Correlação entre fatores de risco e HPV de risco indeterminado.**

	n	PCR + (prop)	OR	IC	P
<b>IDADE</b>					
> 30 anos	80	41 (0,51)			
≤ 30 anos	61	35 (0,57)	1,28	0,62 - 2,65	0,4696
<b>ESTADO CIVIL</b>					
Casada/amasiada	53	22 (0,42)	1,00		
Sep/desquit/divorciada	32	16 (0,50)	1,41	*	
Solteira/viúva	56	38 (0,68)	2,97		0,2399
<b>HISTÓRIA ANTERIOR DE VERRUGA GENITAL</b>					
Não	106	53 (0,50)			***
Sim	35	23 (0,66)	1,92	0,81 - 4,59	0,1552
<b>RECIDIVA DE VERRUGA</b>					
Nenhuma	106	53 (0,50)	1,00		
Uma vez	30	20 (0,66)	2,00	*	
> uma vez	05	03 (0,60)	1,50		0,1534
<b>PARCEIROS COM HISTÓRIA ANTERIOR DE VERRUGA</b>					
Não	110	52 (0,47)			
Sim	31	24 (0,78)	3,82	1,41 - 10,71	0,0056
<b>USO DE DROGAS</b>					
Não	79	42 (0,53)			
Sim	62	34 (0,55)	1,07	0,52 - 2,20	0,8431
<b>COITO ANAL</b>					
Não	67	31 (0,46)			
Sim	74	45 (0,61)	1,80	0,87 - 3,73	0,0836
<b>LESÕES PERIANAIS</b>					
Não	132	70 (0,53)			
Sim	09	06 (0,66)	1,77	0,37 - 9,39	0,3306 **
<b>VULVOSCOPIA</b>					
Normal	103	53 (0,52)			
Alterada	38	23 (0,61)	1,45	0,64 - 3,3	0,3394
<b>COLPOSCOPIA</b>					
Normal	56	25 (0,45)			
Alterada	85	51 (0,60)	1,86	0,89 - 3,9	0,0735
<b>CITOLOGIA</b>					
1. normal	100	45 (0,45)			
alterada	41	31 (0,76)	3,79	1,57 - 9,31	0,00097
2. normal	100	45 (0,45)	1,00		
lesão de baixo grau	30	23 (0,77)	4,02	*	
lesão de alto grau	11	08 (0,73)	3,26		0,00306
<b>BIÓPSIA</b>					
Normal ou não fez	112	58 (0,52)			
Alterada	29	18 (0,62)	1,52	0,61 - 3,82	0,4347

Tabela 24. Correlação entre fatores de risco e HPV de alto risco.

	n	PCR + (prop)	OR	IC	P
<b>IDADE</b>					
> 30 anos	80	23 (0,29)			
≤ 30 anos	61	26 (0,43)	1,84	0,86 - 3,95	0,0865
<b>ESTADO CIVIL</b>					
Casada/amasiada	53	15 (0,28)	1,00		
Sep/desquit/divorciada	32	09 (0,28)	0,99	*	
Solteira/viúva	56	25 (0,45)	2,04		0,7641
<b>HISTÓRIA ANTERIOR DE VERRUGA GENITAL</b>					
Não	106	34 (0,32)			
Sim	35	15 (0,43)	1,59	0,67 - 3,73	0,2455
<b>RECIDIVA DE VERRUGA</b>					
Nenhuma	106	34 (0,32)	1,00		
Uma vez	30	13 (0,43)	1,62	*	
> uma vez	05	02 (0,40)	1,41		0,2969
<b>PARCEIROS COM HISTÓRIA ANTERIOR DE VERRUGA</b>					
Não	110	37 (0,34)			
Sim	31	12 (0,39)	1,25	0,50 - 3,06	0,6003
<b>USO DE DROGAS</b>					
Não	79	28 (0,36)			
Sim	62	21 (0,34)	0,93	0,44 - 1,99	0,8457
<b>COITO ANAL</b>					
Não	67	22 (0,33)			
Sim	74	27 (0,37)	1,18	0,55 - 2,50	0,6494
<b>LESÕES PERIANAIS</b>					
Não	132	44 (0,33)			
Sim	09	05 (0,56)	2,50	0,55 - 11,80	0,1601 **
<b>VULVOSCOPIA</b>					
Normal	103	30 (0,29)			
Alterada	38	19 (0,50)	2,43	1,06 - 5,61	0,0214
<b>COLPOSCOPIA</b>					
Normal	56	22 (0,39)			
Alterada	85	27 (0,32)	0,72	0,33 - 1,54	0,3605
<b>CITOLOGIA</b>					
1. normal	100	30 (0,30)			
alterada	41	19 (0,46)	2,02	0,89 - 4,56	0,0652
2. normal	100	30 (0,30)	1,00		
lesão de baixo grau	30	15 (0,50)	2,33	*	
lesão de alto grau	11	04 (0,36)	1,33		0,1636
<b>BIÓPSIA</b>					
Normal ou não fez	112	34 (0,30)			
Alterada	29	15 (0,52)	2,46	0,99 - 6,13	0,053***

- \* tendência linear
- \*\* teste de fisher
- \*\*\* teste de Yates

#### 4.4.B. Análise multivariada:

A análise foi realizada em cinco etapas: nas duas primeiras considerou-se as alterações encontradas nos resultados de todas as biópsias (vulva/vagina/colo) e as variáveis independentes selecionadas na análise univariada; nas três últimas etapas foram consideradas apenas as alterações de biópsias encontradas na vagina/colo, e as variáveis de acordo com os grupos de fatores de exposição ao risco.

Numa **primeira etapa** estudou-se as seguintes variáveis dependentes: PCR, tipos de HPV de baixo risco, de risco indeterminado e de alto risco.

Um episódio de recidiva de verrugas genitais (OR= 4,67; IC=1,27 - 17,1) foi considerado como fator de risco para adquirir a infecção por HPV (*PCR positivo*). Com relação à duas ou mais recidivas não foi demonstrada correlação, provavelmente devido ao pequeno número de casos na população em estudo. As variáveis estudadas (de acordo com a análise univariada) foram independentes entre si.

Com relação ao risco de adquirir *tipos de HPV de baixo risco*, o único fator correlacionado foi a história anterior de verruga genital (OR= 7,35; IC=2,59 - 21). Quanto aos *tipos de HPV de risco indeterminado*, observou-se que o relato de parceiro portador de verruga genital resultou em fator de proteção para o risco de adquirir esta infecção. Quanto aos *HPV de tipos de alto risco* não houveram

correlações.

Numa **segunda etapa** estudou-se as variáveis dependentes: colposcopia, vulvoscopia, citologia e biópsia e as independentes foram HPV de tipos de baixo risco, indeterminado e alto risco, dosagem de CD4, idade, uso de drogas, tabagismo.

As alterações *colposcópicas* tiveram como fatores de risco: presença de HPV de baixo risco (OR=3,29; IC=1,03 - 10,5) e de risco indeterminado (OR= 2,57; IC= 1,00 - 6,68). Enquanto que para as alterações *vulvoscópicas* a idade foi o fator de risco mais significativo associado para a positividade do PCR (OR= 3,13; IC= 1,40 - 6,97) e a todos os tipos de HPV (baixo: OR=3,34; IC=1,51 - 7,38; indeterminado: OR= 3,34; IC=1,51 - 7,38; alto risco: OR=2,32; IC=1,04 - 5,19). Com a ressalva de que para o aparecimento de alterações vulvoscópicas a presença de HPV de alto risco foi o único significativo (OR=2,32; IC=1,04 - 5,19) como fator de risco entre os tipos de HPV.

Na análise dos fatores de risco para as alterações na *citologia*, a dosagem de CD4 < 500 foi considerada como um fator protetor (OR=0,34; IC=0,12 - 0,95), também para positividade do PCR (OR= 0,34; IC=1,31 - 6,27) e para a presença de tipos de HPV de baixo risco (OR= 0,267; IC= 0,09 - 0,79). Enquanto que idade menor que 30 anos foi considerada como um fator de risco (OR=2,87; IC= 1,31 - 6,27), assim como a positividade do PCR (OR=2,87; IC=1,31 - 6,27) e os tipos de HPV de baixo risco (OR= 2,80; IC=1,25 - 6,26). Enquanto a presença de tipos de HPV de risco indeterminado é um fator de risco (OR=3,70; IC= 1,58 - 8,66) para alterações citológicas, assim como idade menor que 30 anos (OR= 2,83; IC=1,26 - 6,39).



A positividade do resultado de PCR foi um fator de risco significativo (OR= 4,4; IC=1,0 -20,3) para o aparecimento de alterações nas *biópsias* de mulheres com menos de 30 anos (OR=3,18; IC=1,24 - 8,16). Enquanto que as variáveis presença de HPV de tipos de alto risco (OR=3,23; IC= 1,28 - 8,15) e idade menor que 30 anos (OR= 3,10; IC= 1,20 - 8,02), assim como a presença de HPV de baixo risco (OR=5,92; IC=1,97 - 17,08) e idade menor que 30 anos (OR= 3,45; IC=1,31 - 9,13) também foram fatores de risco, sendo que o tipo de HPV de baixo risco foi mais significativo do que a idade menor que 30 anos. A infecção genital por tipos de HPV de risco indeterminado é um fator de risco para alterações na biópsia em mulheres com idade menor que 30 anos (OR= 3,48; IC= 1,37 - 8,80).

Numa **terceira etapa** avaliou-se os fatores de risco para adquirir *infecção pelo HPV* (variável dependente *PCR positivo*), sendo as variáveis independentes (fatores de risco de exposição sexual): estado civil (casada / não casada), história anterior de verrugas genitais, recidiva de verrugas (uma ou mais vezes), coito anal, parceiro com história anterior de verrugas genitais, número de parceiros durante a vida (dois ou mais parceiros), frequência de relações em média durante a vida (mais de quatro relações/semana), idade de início da vida sexual (< 17 anos), idade da primeira gravidez (gravidez com > 20 anos X nulípara e gravidez com <19 anos). Nesta etapa encontrou-se como fatores de risco: recidivas de verrugas (p=0,0234; OR= 3,88, IC=1,04-14,5); parceiro portador de verrugas genitais (p= 0,1187; OR= 2,66, IC=0,701-10,1) e estado civil (não-casada) (p=0,1089; OR=1,91, IC=0,859-4,26), sendo apenas o primeiro considerado como significativo.

Numa **quarta etapa**, estudou-se os fatores de risco para as *alterações nas*

*biópsias de colo/vagina em geral*, independente da gravidade da lesão detectada. Os fatores de risco foram analisados por grupos de exposição nesta ordem: *exposição ao risco sexual* (estado civil não casada, presença de verrugas genitais, recidivas de verrugas genitais, coito anal, número de parceiros sexuais durante a vida (dois ou mais parceiros), frequência de relações em média durante a vida (mais de quatro relações/semana), idade de início da vida sexual (< 17 anos), idade da primeira gravidez (gravidez com > 20 anos X nulipara e gravidez com <19 anos). Concluiu-se que dois ou mais parceiros durante a vida foi considerado fator de risco ( $p=0,0063$ ;  $OR=3,63$ ,  $IC=1,45-9,13$ ), assim como idade de início da vida sexual < 17 anos ( $p=0,0271$ ;  $OR=3,28$ ,  $IC=1,02-10,5$ ).

À estes dois fatores de risco para alterações nas biópsias (número de parceiros e idade de início da vida sexual) acresceu-se os fatores de risco do grupo de *exposição ao risco de uso de drogas e tabagismo*: uso de drogas durante a vida, escala de Reid e Scalzi > 5 pontos, alterações na citologia, média de número de maços utilizados/ano > 110, tabagismo (nega= 0, ex-fumante/fumante irregular = 1, fumante regular= 2), tempo de uso de drogas (> 6 meses), frequência de uso de drogas (nega = 0, esporádico/fins de semana = 1, >3 vezes/semana =2) e via de uso de drogas (nega/inalável = 0, UDI= 1). Concluiu-se que foram considerados fatores de risco: dois ou mais parceiros/vida ( $p=0,0981$ ;  $OR=2,6$ ,  $IC=0,828-8,17$ ); escala de Reid e Scalzi > 5 pontos foi considerada como fator de proteção ( $p=0,0004$ ;  $OR=indeterminado$ ); tabagismo (ex-fumante/fumante irregular:  $p=0,3039$ ,  $OR=0,293$ ,  $IC=0,056-1,52$  e fumante regular:  $p=0,3039$ ;  $OR=0,707$ ,  $IC=0,216-2,32$ ), ambos não significantes. Os fatores de risco considerados significantes foram: alterações na citologia

( $p=0,00001$ ;  $OR=8,38$ ,  $IC=2,84-24,7$ ), idade de início da vida sexual < 17 anos ( $p=0,0257$ ;  $OR=4,49$ ,  $IC=1,02-19,8$ ) e via de uso de droga (nega/inalante:  $p=0,0083$ ;  $OR=117$ ,  $IC=24,9-550$ ).

Na última fase desta etapa estudou-se como fatores de risco para *alterações nas biópsias* as variáveis em relação aos vírus HPV e HIV: PCR, tipo de HPV (negativo=0, baixo/indeterminado =1, alto risco=2), escala de Reid e Scalzi > 5 pontos, alterações citológicas, idade de início de vida sexual < 17 anos, via de uso de drogas, níveis de CD4 < 200, uso de drogas anti-retrovirais, duração de diagnóstico do HIV > 42 meses. Concluiu-se que finalmente os fatores de risco para alterações nas biópsias foram: início da vida sexual < 17 anos ( $p=0,0821$ ;  $OR=3,23$ ,  $IC=0,767-13,6$ ), níveis de CD4 < 200 ( $p=0,0817$ ;  $OR=0,324$ ,  $IC=0,103-1,02$ ), sendo considerados como significantes apenas as alterações de citologia ( $p=0,00001$ ;  $OR=13,6$ ,  $IC=4,6-40,1$ ) e como fator protetor a escala de Reid e Scalzi > 5 pontos.

Numa **quinta** e última **etapa** estudou-se os fatores de risco para *alterações de alto grau nas biópsias de colo/vagina*, na mesma sequência de grupos de exposição que na quarta etapa (variáveis sexuais, drogas/tabagismo e relacionadas aos vírus HPV/HIV), sendo que nesta etapa considerou-se a idade da primeira gravidez como nulípara = 0, > 20 anos= 1, < 19 anos =2; via de uso de drogas como nega =0, inalável = 1, UDI =2 e citologia como normal=0, baixo grau=1, alto grau=2. Concluiu-se que quanto à exposição sexual, o estado civil não-casada ( $p=0,0772$ ;  $OR=4,4$ ,  $IC=0,52-37,2$ ) e a idade de início de vida sexual < 17 anos ( $p=0,0180$ ;  $OR=1,65$ ,  $IC=22,6-1200$ ) se destacaram, sendo que a

idade < 17 anos foi o único fator significativo. Ao estudar-se os fatores de exposição as drogas/tabagismo encontrou-se os mesmos valores que na etapa quatro. E por fim, ao considerarmos os fatores de exposição aos vírus HPV/HIV, encontrou-se os níveis de CD4 < 200 ( $p=0,1251$ ;  $OR=0,148$ ,  $IC =0,0134-1,64$ ), sendo que foram considerados significantes os seguintes fatores de risco: os tipos baixo/indeterminado ( $p= 0,0187$ ;  $OR=29,3$ ,  $IC=2,72-316$ ) e o de alto risco ( $p= 0,0187$ ;  $OR=112$ ,  $IC=10,7-1180$ ) e as alterações de citologia de baixo grau ( $p=0,0004$ ;  $OR=10,5$ ,  $IC=1,02-108$ ) e de alto grau ( $p=0,0004$ ;  $OR=162$ ,  $IC=7,04-3720$ ).

## **5. DISCUSSÃO:**

Este é o primeiro trabalho realizado no Brasil, com o objetivo de pesquisar a prevalência de HPV e NIC em populações HIV-positivas, apesar de outros trabalhos, abordando a mesma temática, já terem sido realizados em diversos países no mundo, em populações bastante variadas do ponto de vista epidemiológico (SCHRAGER et al., 1989; FEINGOLD et al., 1990; MAIMAN et al., 1991; VERMUND et al., 1991; JOHNSON et al., 1992; KREISS et al., 1992; LAGA et al., 1992; MAGGWA et al., 1993; SMITH et al., 1993; JOHNSTONE et al., 1994; SECK et al., 1994; VERNON et al., 1994; WILLIAMS et al., 1994; SUN et al., 1995).

O número de casos novos de HIV/AIDS no Brasil no ano de 1997 atingiu o valor de 110.845, dos quais 25% (27.711 casos) são do sexo feminino. No mesmo ano, foram registrados 20.500 casos novos de câncer de colo uterino no país. Proporcionalmente, ao comparar-se as duas doenças encontra-se uma relação de 1:1,4, sendo que ambas representam atualmente duas das maiores causas de morte em mulheres com idade produtiva no país. Apesar da cidade de Santos representar apenas 2,2% do total de casos incidentes de HIV/AIDS no Brasil, observou-se que a caracterização epidemiológica da população em estudo reflete a situação atual da infecção, como um todo, no país.

## **Epidemiologia**

Do ponto de vista epidemiológico, na nossa amostra destacaram-se principalmente dois fatores de risco que diferenciam bem esta população quando comparada com as de outros países: os fatores sexuais e a uso de drogas. Em princípio, os fatores sexuais observados foram os seguintes: a maioria das pacientes não era casada (63,1%), tinha tido mais de 10 parceiros sexuais ao

longo da vida (33,3%), apesar de somente 18,4% viver da prostituição declarada, 71,6% começou vida sexual com menos de 17 anos e 53,2% havia engravidado antes dos 18 anos.

A situação em questão, que caracterizou esta população como de risco, tanto para a infecção pelo HIV, como pelo HPV/NIC, se modificou de acordo com a progressão do tempo de diagnóstico do HIV. Houve redução progressiva do número de parceiros sexuais, da frequência de relações sexuais, culminando ou não na opção de homossexualismo, ou em abstinência sexual, após em média 2,5 a 5 anos do diagnóstico do HIV. Entre as mulheres que mantiveram vida sexual ativa, a opção do condom esteve presente em 51% dos casos.

Eram portadores do HIV, 59,1% dos parceiros sexuais, propiciando a esta população o risco de contaminação do HIV por via sexual em 76,6% dos casos (acima da taxa nacional de 49%). Frequentemente apontada como modo de transmissão importante entre os homossexuais masculinos, o coito anal esteve presente em 52,5% dos relatos das pacientes, sem uso de preservativos em 78,4% dos casos, devendo portanto ser considerada como porta de entrada provável para o vírus HIV, também nas relações heterossexuais. Em nossa cultura, frequentemente o coito anal é utilizado como método contraceptivo alternativo, ou mesmo para iniciar a vida sexual sem perda da virgindade.

Quanto ao uso de drogas em geral, o tabagismo foi referido como um hábito regular em aproximadamente metade (44%) da população estudada, na mesma proporção que o uso de drogas durante a vida. Na análise univariada, houve correlação entre tabagismo e a presença de tipos de HPV de risco indeterminado, apesar da maioria dos autores ainda considerar a correlação como

controversa, merecedora de estudos mais detalhados.

Entre os parceiros sexuais a contaminação via droga injetável ocorreu em 34,8% dos casos, caracterizando o uso da via em 47,2% dos parceiros sexuais, em contraste com a via inalável, preferencial das mulheres (61,3%). Na amostra em estudo o uso de drogas e o tempo de uso se correlacionaram com a presença de infecção pelo HPV de baixo risco. Na análise multivariada, as usuárias de drogas injetáveis mostraram-se menos expostas ao aparecimento de alterações nas biópsias do que as usuárias de drogas inalantes, provavelmente porque neste grupo estudado, as UDI(s) são drogaditas “pesadas”, incapacitando-as para outras atividades, inclusive sexuais.

O modo de transmissão do HIV é um fator potencialmente importante na progressão das neoplasias cervicais (BRAUN, 1994). Alguns autores encontraram maior prevalência (30 - 51,4%) de lesões de alto grau em usuárias de drogas injetáveis se comparadas com mulheres contaminadas por via heterossexual (7 - 15,4%) (CARPENTER et al., 1991; CONTI et al., 1993). Provavelmente devido ao maior número de parceiros sexuais, e portanto maior exposição aos HPV de maior risco oncogênico, além da ação direta imunossupressiva das drogas.

Na casuística em estudo, como a maioria da população foi provavelmente contaminada pelo HIV por via sexual, não houve possibilidade de comparações entre os dois grupos, porém é importante ressaltar que o uso de drogas ao longo da vida foi freqüente (44%), devendo ser considerado como um fator de risco adicional para o desenvolvimento de NIC.

Idade menor que 30 anos tem sido apontada como um fator de risco dos mais importantes para infecção por HPV nos estudos epidemiológicos realizados



em mulheres em geral (STONE, 1989; BAUER et al., 1993; WHEELER et al., 1993). Na população em estudo observou-se que 87,3% tinham menos de 40 anos de idade, e 46,1% menos de 30 anos. Na análise univariada houve correlação entre idade jovem e positividade do PCR. Na multivariada, a idade jovem mostrou-se como um fator de risco importante para as alterações encontradas nas biópsias e resultados citológicos em geral, independente do tipo de HPV detectado.

### **Exames complementares**

MAIMAN et al. (1991) observaram que os esfregaços de Papanicolaou apresentavam taxas de falsos-negativos extremamente altas nas mulheres HIV-infectadas. Isto levou os autores a recomendarem o rastreamento colposcópico em intervalos regulares, uma vez que o Papanicolaou *per si* não parece confiável para a detecção da doença cervical. Por outro lado alguns autores afirmam que as zonas de transformação inflamadas e imaturas, com aparência de NIC de alto grau à colposcopia e à histologia, são freqüentes em mulheres infectadas com o HIV (KORN et al., 1994; TWEDDEL et al., 1994; WRIGHT et al., 1994).

A colposcopia é recomendada devido às altas prevalências de NIC confirmadas por biópsias em mulheres HIV-positivas, as quais apresentavam diagnóstico citológico de atipias leves (células escamosas de significância indeterminada) (WRIGHT e SUN, 1996). Outros fatores justificam o uso da colposcopia de rotina nas pacientes HIV-positivas; como, por exemplo, a alta incidência de DST, cervicites e corrimentos. Na população em estudo observou-se queixa de corrimento em 39,7% mulheres, 27% de alterações na vulvosscopia; 60,3% na colposcopia e 6,4% lesões perianais. Porém o uso da escala de Reid e

Scalzi (1985) na população em estudo não se mostrou confiável na predição da infecção por HPV, apresentando-se ao contrário, como um fator de proteção, provavelmente devido ao pequeno número (quatro) de pacientes com pontuação > 5, que foram submetidas à biópsias, a associação revelou-se espúria. Deve-se considerar também que esta escala propõe uma avaliação subjetiva, sujeita portanto a variações inter e intra-observador, fato este que pode resultar em erros classificatórios nos vários estudos nos quais o escore foi utilizado.

A presença de colpíte atrófica em 10,6% das colposcopias, sendo que em 80% delas foram detectados HPV pela PCR, revelou uma fragilidade da mucosa cervico-vaginal superior à esperada para a faixa etária em questão. Outros estudos são necessários para se avaliar se esta atrofia antecedeu o diagnóstico do HIV/AIDS, propiciando a penetração do HIV/HPV ou se esta apareceu após a instalação da doença. Porém, uma vez presente, a atrofia associada às freqüentes inflamações e DST locais, induz à maior descamação epitelial, proliferações reativas, com friabilidade tecidual à coleta do Papanicolaou, e maior exposição das camadas basais do epitélio, células-alvo da infecção pelo HPV.

Acredita-se que a presença constante (e/ou "shedding") do HPV anogenital nas mulheres HIV-positivas, em meio ao epitélio atrófico ou inflamado, com descamação freqüente, possa resultar num hiperdiagnóstico de atipias citológicas ou histológicas. É importante lembrar que a alta prevalência de HPV, com grande variabilidade de tipos, possam falsear os resultados finais. CREAGH et al. (1995) descrevem a dificuldade de se distinguir NIC I e II da infecção simples por HPV, devido à subjetividade dos critérios diagnósticos cito/histológicos e às reações proliferativas às inflamações, freqüentemente encontradas nesta população. Nos

esfregaços coletados foram detectadas 24,1% de metaplasias reativas ou atípicas (alterações celulares em epitélio pouco espesso). Na análise multivariada a presença de HPV de baixo risco foi um fator de risco mais significativo do que os de risco indeterminado para a presença de alterações colposcópicas.

Diversos autores tem descrito altas prevalências de alterações citológicas (5 - 43%) em mulheres HIV-positivas, maiores do que nos grupos-controle (2 - 24%) (SCHRAGER et al., 1989; FEINGOLD et al., 1990; VERMUND et al., 1991; KREISS et al., 1992; MAGGWA et al., 1993; SMITH et al., 1993; JOHNSTONE et al., 1994; SECK et al., 1994; WRIGHT et al., 1994b; KLEIN et al., 1994). Entretanto, apesar dos estudos acima descreverem lesões de baixo e alto grau em maior frequência nas pacientes HIV-positivas, os casos de câncer invasivo de colo são bastante infreqüentes, podendo evidenciar que a inclusão desta patologia como critério definidor de caso de AIDS pelo CDC (CENTER FOR DISEASES CONTROL, 1992), possa ter sido precipitada, e que necessite ser reavaliada a luz dos conhecimentos atuais.

Na amostra populacional em questão, segundo a citologia, das 141 lâminas estudadas em Santos, foram encontradas alterações em 24% (5,6% alto grau), valores estes concordantes com a literatura mundial. Segundo a confirmação do anatomopatológico, foram encontradas 13,5% lesões (9,9% baixo grau; 3,6% alto grau), níveis compatíveis com o estudo transversal controlado realizado por WRIGHT et al. (1994b), em Nova Iorque, no qual 20% das HIV-positivas eram portadoras de NIC (13% baixo grau e 7% alto grau). Segundo a análise multivariada, as alterações citológicas (em geral e de alto grau) são fatores de risco significantes e devem indicar biópsia dirigida por colposcopia em pacientes

HIV-positivas, devido à correlação com alterações nas biópsias de colo e vagina (tanto geral como de alto grau).

As diferenças nas prevalências das lesões de alto grau provavelmente decorrem da comparação epidemiológicas entre as duas populações, com respeito aos seguintes fatores: duração da imunodeficiência, tipo de HPV e o grau de lesão no momento em que a imunodeficiência tornou-se efetiva (PETRY et al., 1994). Também é importante ressaltar que o perfil dos hábitos sexuais na população em estudo foi se modificando desde o diagnóstico do HIV, modulando a influência do fator sexual ao longo do tempo no desenvolvimento das NIC.

Outras localizações também apresentaram lesões de alto grau ao anatomopatológico: vagina em 16,6% e vulva em 28,6%. São poucas as referências em literatura que descrevam lesões desta gravidade em pacientes nesta faixa etária, exceto estudos sobre a prevalência de NIV (entre 17 a 27%) em HIV-positivas (BYRNE et al., 1988; CROCCHIOLO et al., 1988; SPURETT et al., 1988). Estes resultados confirmam a hipótese de que do ponto de vista teórico, a lesão atípica genital tenha origem multicêntrica, uma vez que o meio imunodeficiente propicie a sua manifestação.

### **Biologia molecular**

Alguns poucos estudos foram realizados no Brasil a fim de conhecer a prevalência da infecção por HPV anogenital, através da biologia molecular, na população feminina (ELUF-NETO et al., 1994; CAVALCANTI et al., 1997; PEREIRA, 1997). Todos eles abordaram populações HIV-negativas, ainda que a prevalência encontrada - entre 17 e 75,6% - tenha se aproximado das taxas publicadas na

literatura mundial para populações semelhantes (LEY et al., 1991; SCHIFFMAN et al., 1993; IARC, 1995).

Na literatura mundial, diversos autores descreveram casos de infecções por HPV em mulheres HIV-infectadas (FEINGOLD et al., 1990; MAIMAN et al., 1991; JOHNSON et al., 1992; KREISS et al., 1992; LAGA et al., 1992; SMITH et al., 1993; VERNON et al., 1994; SECK et al., 1994; WILLIAMS et al., 1994; SUN et al., 1995).

Utilizando a técnica do PCR, houve variações na prevalência do vírus HPV genital entre 57 a 60% das mulheres, com prevalência cumulativa de 83% (SUN et al., 1997). WILLIAMS et al. (1994) detectaram o DNA do HPV em 57%, ou 30/53 mulheres HIV-positivas de São Francisco. SUN et al. (1995), encontraram positividade do HPV em 60%, ou 208/344 mulheres HIV-positivas. Neste estudo observou-se que tanto a infecção latente quanto a infecção por HPV clinicamente expressa, foram significativamente mais freqüentes no grupo de mulheres infectadas pelo HIV ( $p < 0,001$ ). SUN et al. (1997) detectaram, numa amostra inicial, 56% do DNA de HPV em mulheres soro-positivas para o HIV, sendo que após quatro amostras seqüenciais, a prevalência cumulativa passou a 83% no primeiro grupo e 62% no grupo-controle.

Na população em estudo, se forem consideradas por amostra coletada, em 269/412 (65,3%) houve positividade para o HPV; se consideradas por paciente, houve positividade anogenital para o HPV de 80,8%, ou 113/141, e se excluirmos os esfregaços positivos da região perianal (07), a prevalência genital do HPV cai para 75,2%, ou 106/141 mulheres. Estas taxas se aproximam mais dos resultados descritos por SUN et al. (1997) relativos a prevalência cumulativa, provavelmente devido às diferenças nas variáveis epidemiológicas específicas de cada população, principalmente com relação aos hábitos sexuais, via de contaminação do HIV, grau de imunodeficiência e uso de drogas.

Para esclarecer esta questão seriam necessários outros trabalhos que enfocassem a carga viral e a persistência do HPV genital na população HIV-positiva feminina. Fatores estes que são diferenciais na detecção da infecção genital por HPV, e na progressão para neoplasias intraepiteliais anogenitais. Alguns autores já alertaram para a maior persistência genital do vírus HPV em mulheres HIV-portadoras, principalmente de tipos oncogênicos (VERNON et al., 1994; SUN et al., 1997). Além da soro-positividade para o HIV, outros fatores de risco foram importantes para a persistência do HPV: contagem de CD4 < 200 (OR= 2.8; IC= 1.1 - 6.8), menos de 12 anos de instrução (OR=1.5; IC = 0.83 - 2.7) e história de uso de drogas (OR= 2.7; IC=1.3 - 4.3).

Na análise univariada houve correlação entre a positividade do PCR e idade jovem, mulheres não-casadas, história de verruga genital, recidivas, parceiros portadores de verrugas e vulvoscopia alterada. Porém na análise multivariada, confirmou-se o fator de risco estado civil não-casada como significativo para adquirir infecções pelo HPV (PCR positivo, indicando a alta incidência de infecção latente - mulheres portadoras de HPV entre as HIV-positivas). Os níveis de CD4 < 500 e mesmo de CD4 < 200 não se mostraram como um fator de risco, mas sim fatores de proteção para o aparecimento de alterações cito/histopatológicas. Apesar da maioria dos estudos mostrarem o contrário (PROVENCHER et al., 1988; LAGA et al., 1992; KLEIN et al., 1994; HO et al., 1994; WRIGHT et al., 1994), recentemente algumas publicações mais detalhadas, avaliando os tipos de HPV, não tem encontrado associação com os níveis de CD4 (TWEDDEL et al., 1994; WILLIAMS et al., 1994; SUN et al., 1995; CAPPIELLO et al., 1997), sugerindo a complexidade da interação entre os fatores. É importante ressaltar que a maioria dos estudos citados sobre contagem de CD4 não fazem referência ao uso de medicação anti-retroviral - dado

este que se mostrou presente na amostra populacional em estudo (44,7% das pacientes) e que dependendo da fase da infecção do HIV em que foi iniciada - pode modificar a resposta imune celular, e por conseguinte o aparecimento e progressão da infecção por HPV, mesmo em mulheres com baixos níveis de CD4. Outros marcadores de imunodeficiência deveriam ser correlacionados a posteriori, tais como a carga viral do HIV/HPV, posto que os níveis de CD4 mostraram-se marcadores de especificidade relativa. Na nossa amostra das oito pacientes com lesões de alto grau (vulva/vagina/colo) apenas uma utilizava medicação anti-retroviral.

SUN et al. (1995) propõe que parte dos efeitos promocionais da soropositividade do HIV no desenvolvimento das NIC ocorra independentemente da imunossupressão sistêmica ou ocorra em níveis leves. O mesmo autor associou os baixos níveis de CD4 com o aumento de infecção latente nas HIV-positivas. Como as células do sistema imune cervical (Langerhans, CD4, etc) são os primeiros alvos de infecções locais, acredita-se que a queda dos níveis sanguíneos reflita numa diminuição destas células também na região genital, determinando menor evolução para neoplasias, apesar da alta prevalência de infecções latentes por HPV.

A prevalência do vírus HPV na região perianal na amostra estudada foi a menos freqüente (52,6%) entre os três locais coletados, porém ainda assim considerada abaixo das cifras publicadas (77% nas HIV-positivas e 56% nas não-portadoras) (WILLIAMS et al., 1994). Com relação à tipagem encontrada, 60,7% dos esfregaços perianais continham tipos de alto risco. Na população em estudo encontrou-se 13,6% dos esfregaços positivos para o tipo 16 (em ordem de ocorrência, o terceiro tipo mais freqüente), contrariamente aos artigos publicados, nos quais o tipo 16 foi o mais freqüente. Dosagens de CD4 abaixo de  $500/\text{mm}^3$  aumentam o risco de infecção persistente por HPV e Neoplasia intraepitelial

perianal (PAIN). PAIN tem sido detectada em 15 a 32% das pessoas com HIV/AIDS em diferentes estudos (GROSS e BARRASSO, 1997).

Alguns autores acreditam ser a região perianal um reservatório para os vírus HPV (18% de positividade na população feminina em geral) (AYNAUD, 1997). FUGITA (1997), encontrou associação entre infecção por HPV anal com coito anal. O autor afirma que os microtraumatismos, a projeção física do vírus no canal anal e o efeito imunossupressor do esperma estejam envolvidos na associação.

Passíveis de disseminação para a cérvix e vagina através do coito anal é uma hipótese a ser considerada devido à frequência do hábito (52,5%) na população feminina em Santos. Observou-se que o coito anal foi um fator de risco para a infecção perianal por HPV em 73,1% (38/52) mulheres (OR= 1.84; IC= 0.73 - 4.68) e  $\chi^2 = 2.00$  ( $p = 0.156$ ). O uso de condom teve papel protetor para a transmissão perianal do HPV, com risco relativo de 1.12 (IC= 0.66 - 1.90). Entre as pacientes que negaram o hábito do coito anal, é possível que algumas tenham omitido o fato, ou ainda em se considerando as afirmativas como verdadeiras, que a contaminação perianal tenha ocorrido por outra via, como por exemplo a inserção anodigital.

### **Tipagem de papiloma vírus humano**

O grande número de tipos encontrados (41) nesta amostra ressalta a importância da tipagem dos HPVs em mulheres HIV-positivas. Na literatura não há referências de estudos realizados em populações semelhantes, com mesma metodologia, que relatem o número de tipos isolados. Posto que, até o momento atual na população geral já foram descritos mais de 70 tipos de HPVs, sendo que 30 deles já foram isolados a partir de lesões anogenitais (VILLA, 1997), acredita-se que sejam



necessários estudos mais profundos, afim de se conhecer os tipos aqui encontrados e classifica-los segundo o seu potencial oncogênico. É provável que alguns destes tipos novos, desconhecidos até então, que surgiram a partir deste estudo, esclareçam alguns pontos ainda obscuros das correlações entre os diversos tipos de HPV em populações HIV-positivas. Nestas pacientes, em função de um meio ambiente imunossuprimido, pode ocorrer uma facilitação de surgimento de novos tipos de HPV, através de trocas de material genômico, que posteriormente serão disseminados à população em geral, mantendo assim a virulência de alguns tipos sempre em detrimento de outros.

A associação de dois ou mais tipos de HPV ocorreu em 29,3% dos esfregaços coletados, em concordância com os resultados de outros autores que estudaram pacientes HIV-positivas (PETRY et al., 1994; TWEDDEL et al., 1994; VERNON et al., 1994; SUN et al., 1995; GROSS e BARRASSO, 1997). GROSS e BARRASSO (1997) afirmam que na população geral uma variedade ampla de tipos é mais freqüentemente encontrada nas lesões de baixo grau do que nas lesões de alto-grau ou câncer cervical. Acredita-se que exista uma ação sinérgica entre os vários tipos de vírus HPV, resultando na persistência da infecção local e na promoção e desencadeamento de processos (pré)neoplásicos anogenitais, principalmente devido à participação dos tipos de alto e de risco indeterminado.

Os tipos 16 e 18, conhecidos como de alto risco, foram diagnosticados em 30,5% dos esfregaços HPV-positivos nas mulheres em Santos, compatíveis com os resultados de SUN et al. (1995;1997), nos quais o tipo 18 ocorreu em 20% nos grupos soro-positivos para o HIV. No total da população em estudo, os tipos de risco indeterminado aparecem como maioria (54%) e os de alto risco resultaram em 34,8%. Concordantes com estes dados, os resultados de VERNON et al. (1994) mostraram

36,2% de tipos de alto risco em mulheres HIV-positivas, sem referência aos tipos de risco indeterminado.

Se comparados os tipos mais freqüentes, segundo a origem do esfregaço, nota-se que parece haver uma seleção natural de acordo com a progressão em direção ao colo uterino. Observou-se na amostra em estudo, que os tipos 16 e 18, estão presentes secundariamente nas regiões perianal e vaginal, porém se apresentam no colo como predominantes, além dos tipos 53 e 53 like e NI.

Este último pode ser representativo de um grupo, de tipo(s) novo(s) ainda não classificados, de subtipo(s) (variantes do mesmo tipo) ou mesmo decorrentes de erros classificatórios devido à dificuldade de interpretação ou desvios do padrão RLFP. Portanto, estudos que prossigam no seqüenciamento dos NI e comparando-os através da aplicação de outros métodos, como por exemplo a captura híbrida, poderão trazer contribuições importantes para o esclarecimento destas questões.

Conclui-se que provavelmente o meio ambiente cervical propicia ou dificulta a instalação de HPV de tipos mais oncogênicos, em função de um conjunto de fatores imunológicos locais, desde secreções de imunoglobulinas, níveis de CD4 locais, células de Langerhans e infecções concomitantes, mais evidentes em populações imunodeficientes.

Estudos de patologia demonstraram a participação bem definida de fatores imuno-moduladores e estimulantes do crescimento celular, atuando precocemente nas infecções por HPV (MEMAR et al., 1995). Devido aos mesmos fatores de risco ocorrerem nas duas infecções, muitas mulheres HIV-positivas podem apresentar infecção latente por HPV. Conforme a imunidade celular diminui a infecção por HPV torna-se clinicamente expressa (SPITZER et al., 1993).

LORINCZ et al.(1992) aventaram a hipótese de associação do HPV 18 com

cânceres de rápida evolução em pacientes imunocompetentes, nas quais o HPV do tipo 18 ocorreu em 26.8% dos carcinomas invasivos e 6,5% das lesões de alto grau. SUN et al. (1997) encontraram os tipos 16 e 18 entre os mais freqüentes em infecções persistentes em mulheres HIV-contaminadas, reiterando o risco para o desenvolvimento de NIC.

Nas biópsias realizadas em colo/vagina, sobressaíram-se nas cinco lesões de alto grau a predominância de tipos de alto risco: 18 (5/5), o tipo 16 (2/5), o tipo NI (1/5) e o tipo 68 (1/5). Entre as lesões de baixo grau, o tipo 6 foi o mais freqüentemente detectado (4/14) isolado ou associado com o tipo 18. O tipo NI foi isolado em 3/14 biópsias de lesões de baixo grau.

MIOTTI et al. (1996) estudando mulheres africanas HIV-positivas encontrou persistência dos tipos 16 e 18 em 70% das coletas genitais, um ano após o primeiro exame. Outros trabalhos relacionando a tipagem de HPV em mulheres HIV-contaminadas foram realizados, mas sem comparabilidade devido ao uso de técnicas diferentes, do tipo hibridização in situ (HO et al., 1994; TWEDDEL et al., 1994).

Quando analisadas separadamente como variáveis dependentes os resultados de citologia, biópsia, colposcopia e vulvoscopia, em relação aos tipos de HPV detectados, mostraram-se como fatores de risco significantes a infecção pelos tipos de baixo risco e indeterminado. Os tipos de HPV de alto risco, apesar de encontrados com elevadas freqüências nos resultados alterados de biópsias e citologias, parecem participar da infecção latente, atuando mais efetivamente na fase subclínica da infecção, em associação com o conjunto de fatores de risco adicionais que propiciem a evolução da lesão para alto grau, caso o tempo de vida da paciente HIV-positiva permitir a instalação da neoplasia.

Porém, erros classificatórios devem ser considerados, uma vez que os HPVs

de alto risco encontrem-se integrados ao genoma das células atípicas das lesões de alto grau, o isolamento viral torna-se mais difícil nesta fase da neoplasia. Outrossim, algumas deficiências na sensibilidade do método diagnóstico podem resultar em exames falso-negativos, levando, a crer erroneamente, que houvesse menor concentração dos HPV de alto risco nas lesões de alto grau na população estudada.

Na análise multivariada, ao estudar-se os fatores de risco para o aparecimento de lesões de alto grau nas biópsias confirmou-se a presença de tipos de HPV de baixo risco e indeterminado como significantes, porém os de alto risco foram extremamente significativos. Este resultado indica a importância da tipagem viral nas pacientes HIV-positivas e ainda quando detectados tipos de alto risco a conduta clínica deve ser mais determinante e cirúrgica do que em se tratando de pacientes HIV-negativas.

## **6. CONCLUSÕES:**

## **1. Quanto à caracterização epidemiológica das pacientes:**

- 1.1. O tempo de diagnóstico do HIV foi em média de 42 meses.
- 1.2. A faixa etária mais freqüente atingiu até 40 anos de idade (87,3%), quatro pacientes com mais de 50 anos.
- 1.3. A gravidez foi o fator desencadeante mais comum em 25,7% das pacientes com história anterior de verrugas genitais.
- 1.4. Com relação à vida sexual, 33,3% das mulheres relatou mais de 10 parceiros na vida, sendo que houve progressiva redução do número de parceiros com o passar do tempo de diagnóstico.
- 1.5. Com relação ao número de parceiros, 67,4% relataram parceiro (s) fixo(s).
- 1.6. O início da vida sexual ocorreu em média aos 16 anos e a primeira gestação com menos de 18 anos.
- 1.7. Em média, a vida sexual interrompeu-se entre 2,5 e 5 anos após o diagnóstico da infecção por HIV.
- 1.8. Três pacientes/141 declararam-se homossexuais.
- 1.9. Houve relato de coito anal em 52,5% das mulheres, e em 78,4% não houve utilização de preservativos.
- 1.10. Houve correlação positiva entre relação sexual anal sem preservativo e contaminação via sexual do HIV.
- 1.11. Em 51% das mulheres havia relato de uso de condom, com regularidade freqüente em 33,3% dos casos.
- 1.12. O tempo de uso do condom foi em média o mesmo tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV ( 3,5 anos).
- 1.13. Com relação ao modo de transmissão do HIV entre as mulheres, o mais

comum foi a via sexual exclusiva (76,6%), seguida de sexual/UDI (13,5%).

- 1.14. Entre os parceiros a contaminação da infecção pelo HIV prevaleceu devido a drogas injetáveis.
- 1.15. 44,7% das mulheres relataram uso de medicação anti-retroviral na época da consulta (3,6% triterapia).
- 1.16. Quanto ao tabagismo, a grande maioria das mulheres (44,7%) relatou ser fumante regular, em média há 14 anos, com frequência de 6 cigarros/dia.
- 1.17. Quanto às drogas, 44% das mulheres já haviam experimentado e 17,7% ainda utilizavam atualmente.
- 1.18. A droga mais frequentemente utilizada foi a cocaína em 46,8% dos relatos, com frequência de uso diário em 54,8% e inalável em 61,3%.
- 1.19. Entre os parceiros, a via injetável foi a mais frequente em 47,2% dos casos.
- 1.20. O tempo médio de uso de drogas foi de 2 anos.
- 1.21. 24,8% das pacientes afirmaram ter relacionamento com parceiros UDIs atualmente.

## **2. Quanto ao exame ginecológico das pacientes:**

- 2.1. O corrimento foi a queixa mais comum entre as mulheres (39,7%).
- 2.2. Houve positividade do PCR em região de colo/vagina em 75,9% das pacientes com queixa de lesão genital.
- 2.3. Na vulvoscopia observou-se alterações em 38 exames (84,2% com PCR positivo);

- 2.4. Na colposcopia, em 85 exames (75,3% com PCR positivo);
- 2.5. E em nove exames perianais (88,8% com PCR positivo).
- 2.6. Não houve correlação entre a pontuação do escore de REID & SCALZI (1985) e a gravidade da lesão.

### **3. Quanto aos resultados de exames coletados:**

- 3.1. Na citologia cervico-vaginal, houve suspeita da presença do HPV em 18,4% das lâminas; lesões de baixo grau em 15,6% e de alto grau em 5,6%.
- 3.2. Nas biópsias de vagina encontrou-se lesões de baixo grau em 83,3% e de alto grau em 16,6%.
- 3.3. Nas biópsias de vulva foram detectadas 71,4% lesões de baixo grau 28,6% de alto grau;
- 3.4. E nas de colo uterino 40,9% de baixo grau e 22,7% de alto grau.

### **4. Quanto aos resultados da biologia molecular:**

- 4.1. Por amostra (412) o DNA do PCR foi positivo em 65,3%.
- 4.2. Por paciente (141) houve positividade do HPV em 80,8% dos casos.
- 4.3. De acordo com a presença de HPV/local, encontrou-se maior frequência em vagina (65,7%), colo uterino (64,4%) e perianal (52,6%).
- 4.4. Quanto à tipagem, entre as 269 amostras positivas detectou-se em 55% delas um único tipo de HPV, em 27,5% - dois tipos; em 15,6% três tipos e em 1,9% quatro tipos.
- 4.5. Dos 41 tipos detectados, os mais frequentes foram o 16 e o 18 (30,5%), o tipo 61 e 53/53 like (24,4%) e os NI (18,7%).
- 4.6. Segundo o potencial oncogênico, encontrou-se 34,8% de tipos de alto



risco, 54% de risco indeterminado e 13,5% de baixo risco.

4.7. De acordo com a localização dos esfregaços, os tipos mais freqüentemente encontrados foram: vagina, o tipo NI (19,4%); colo, o tipo 16 (14,9%) e perianal, o tipo 53 e 53 like (19,7%).

4.8. Nas biópsias de vulva e vagina o tipo 6 foi o mais freqüente e nas de colo, os NI e o tipo 18.

### **5. Quanto aos resultados das análises uni e multivariadas:**

5.1. Na análise univariada houve correlação entre o DNA do PCR e idade jovem, estado civil não-casada, história de verrugas genitais, recidivas de verrugas genitais, parceiros portadores de verrugas e vulvoscopia.

5.2. O HPV de baixo risco mostrou correlações com história de verruga genital, localização das verrugas, recidivas de verrugas, parceiros portadores, uso de drogas, tempo de uso de drogas, vulvoscopia e colposcopia alteradas, lesões perianais, alterações na citologia e biópsia.

5.3. Os tipos de HPV de risco indeterminado correlacionaram-se com estado civil, coito anal, parceiros portadores de verrugas e tabagismo.

5.4. Os tipos de alto risco correlacionaram-se com idade menor que 30 anos, alterações na vulvoscopia e na biópsia.

5.5. Na análise multivariada observou-se correlação entre o DNA do HPV (PCR) com recidiva de verrugas genitais e estado civil não-casada.

5.6. Os tipos de baixo risco mostraram correlação apenas com história anterior de verruga genital; nos de risco indeterminado os parceiros portadores atuaram como um fator de proteção na transmissão do HPV, e com os tipos de HPV de alto risco não houveram correlações.

5.7. A idade menor que 30 anos foi o fator de risco mais significativo para a presença de alterações nas biópsias, independente do tipo de HPV envolvido.

5.8. O mesmo ocorreu para as alterações citológicas, porém a razão de riscos foi mais importante para as biópsias.

5.9. Os níveis de CD4 não foram considerados como fator de risco para alterações cito/histológicas.

5.10. Quanto às alterações colposcópicas, a presença de HPV de baixo risco foi de maior risco do que os tipos de risco indeterminado.

5.11. Nas alterações vulvoscópicas a idade menor que 30 anos foi o único fator de risco importante, principalmente na vigência de infecções por HPV de baixo risco e indeterminado.

5.12. Na análise multivariada para o aparecimento de biópsias alteradas foi considerado como fator de risco significativo as alterações citológicas e como fator protetor a escala de Reid e Scalzi.

5.13. Para as alterações de biópsia de alto grau, as alterações de citologia e os tipos de HPV foram considerados como fatores de risco significantes.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

ADELUSI, B.; OSUNKOYA, B.O.; FABIYI, A. Antibodies to *herpesvirus 2* in carcinoma of the cervix uteri in Ibadan, Nigeria. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **123**: 758-61, 1975.

ADLER, M.W. ABC of sexually transmitted diseases: genital warts and moluscum contagiosum. **Br. Med. J. (Clin. Res.)** **288**: 213-5, 1984.

ALSABTI, E.A.K. The imunostatus of untreated cervical carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, **9**: 6-11, 1980.

ANASTOS, K.; DEUENBERG, R.; SOLOMON, L.; REIN, S. Relationship of CD4 cell counts to cervical cytologic and gynaecologic infections in 150 HIV infected women. In: VIII International AIDS Conference. **Proceedings**. Amsterdam, 1992.

ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO ESTADO DE SÃO PAULO, São Paulo, Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados – SEADE, 1994.

AYNAUD, O. Le reservoir d'HPV: l'examen des organes externes. In: **Mise à jour en coloscopie et pathologie cervico-vaginale**. Paris, Hospital Salpêtrière, 1997.

BARRET, T.J.; SILBAR, J.D.; MCGINLEY, J. Genital warts: a venereal disease. **JAMA**, **154**: 333, 1954.

BAUER, H.M. et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. **JAMA**, **255**: 472-7, 1991.

BAUER, H.M. et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. **Sex. Transm. Dis.**, **20**: 274-8, 1993.

BECKER, T.M.; WHEELER, C.M.; MCGOUGH, N.S. Cervical papillomavirus infection and cervical dysplasia in hispanic, native american, and non-hispanic white women in New Mexico. **Am. J. Pub. Health**, **81**: 5, 1991.

BERGERON, C.; FERENCZY, A.; RICHART, R. Underwear: contamination by human papillomavirus. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **162**: 25, 1990.

BERNARD, H. et al. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. **J. Infect. Dis.**, **170**: 1077-85, 1994.

BOSCH, F.X. et al. Prevalence of Human Papillomavirus in cervical cancer : a worldwide perspective. **J. Natl. Cancer Inst.**, **87**: 796-802, 1995.

BRADBEER, C. Is infection with HIV a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia? (letter) **Lancet**, **2**:1277, 1987.

BRAUN, L.; DÜRST, M.; MIKUMO, R.; CROWLEY, A.; ROBINSON, M. Regulation of growth and gene expression in human papillomavirus-transformed keratinocytes by transforming growth factor- $\beta$ : implications for the control of papillomavirus infection. **Mol. Carcinogen.**, **6**: 100-11, 1992.

BRAUN, L. Role of human immunodeficiency virus infection in the pathogenesis of human papillomavirus-associated cervical neoplasia. **Am. J. Pathol.**, **144**: 209-14, 1994.

BRICHACEK, B.; DERDERIAN, C.; CHERMANN, J-C.; HIRSCH, I. HIV-1 infectivity of human carcinoma cell lines lacking CD4 receptors. **Cancer Lett.**, **63**:23-31, 1992.

BRINTON, L.A. et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, **79**: 23-30, 1987.

BRINTON, L.A. et al. The male factor in the etiology of cervical cancer among sexually monogamous women. **Int. J. Cancer**, **44**: 199-203, 1989a.

BRINTON, L.A. et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. **Am. J. Epidemiol.**, **130**: 486-96, 1989b.

BRINTON, L.A. **The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus.**  
In: MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.; SHAH, K.V.; MEHEUS, A. eds. New York. Oxford University Press, 1992. p. 3-23.

BYGBJERG, I.C. AIDS in a Danish surgeon (Zaire, 1976). **Lancet**, **1**: 925, 1983.

BYRNE, M.; TAYLOR-ROBINSON, D.; HARRIS, J.R.W. Cervical dysplasia and HIV infection (letter). **Lancet** **1**:239, 1988.

CAMPBELL, T. e KELLY, M. Women and AIDS in Zambia: a review of the psychosocial factors implicated in the transmission of HIV. **AIDS Care**, **7**: 365-73, 1995.

CAMPION, M.J. et al. **Colposcopia moderna. Un enfoque práctico**. Ed Am. Association for Colposcopy and Cervical Pathology. Georgia. 1991.

CAMPION, M.J.; GREENBERG, M.D.; KAZAMEL, T.I.G. Manifestações clínicas e história natural das infecções pelo papiloma vírus humano genital. In: LORINCZ, A.T. & REID, R., ed. **Papiloma vírus humano II. Clin. Obstet. Ginecol. Am. Norte**. Rio de Janeiro, Interlivros. 1996. p. 759-86.

CAPPIELLO, G. et al. HIV infection increases the risk of squamous intra-epithelial lesions in women with HPV infection: an analysis of HPV genotypes. **Int. J. Cancer**, **72**:982-6, 1997.

CARPENTER, C.C.J. et al. Human immunodeficiency virus infection in North America women: experience with 200 cases and a review of the literature. **Medicine**, **70**:

307; 25, 1991.

CAVALCANTI, S.M.B.; ZARDO, L.G.; OLIVEIRA, L.H.S. Infecções causadas por papiloma vírus humanos: correlação da colposcopia, citologia, histopatologia e hibridização in situ. **J. Bras. Patol.**, **33**: 62-9, 1997.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL. Risk for cervical disease in HIV-infected women. New York City. **MMWR**, **39**: 847-9, 1990.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR**, **41**: 1-19, 1992.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL. Sexually transmitted disease guidelines. **MMWR**, **42**: 90, 1993.

CHAN, W.K.; GLOSS, B.; BERNARD, H.U. Human papillomavirus 16 and genital cancer : are tests for the viral gene expression *in vitro* indicators for risk factors *in vivo*? **Ann. Acad. Med. Singapore**, **17**: 232-7, 1988.

CHEN, M. et al. Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression. **J. Virol.**, **68**: 1173-8, 1994.

CHUANG, T.; PERRY, H.O.; KURLAND, L.T. Condyloma acuminatum in Rochester,



Minnesota 1950-78. **Arch. Dermatol.**, **120**: 469-75, 1984.

CIVIC, D. E WILSON, D. Dry sex in Zimbabwe and implications for condom use. **Soc. Sci. Med.**, **42**:91-8, 1996.

CONTI, M. et al. HPV, HIV infection, and risk of cervical intraepithelial neoplasia in former intravenous drug abusers. **Gynecol. Oncol.**, **49**: 344-8, 1993.

CREAGH, T. et al. Pathologist variation in reporting cervical borderline abnormalities and cervical intraepithelial neoplasia. **J. Clin. Pathol.**, **48**: 59-60, 1995.

CROCCHIOLO, P. et al. Cervical dysplasia and HIV infection (letter). **Lancet**, **1**: 238, 1988.

DALLABETTA, G. HIV and STD(s): how are they linked? **Africa Health**, (nov.) 1994.

DEAN, A.G. et al. **EPIINFO version 6: a word processing, database and statistics program for epidemiology on microcomputers**. Stone Mountain, GA, US, 1994.

De HOVITZ, J.A. Natural history of HIV infection in women. In: MINKOFF, H.; De HOVITZ, J.A.; DUERR, A. ed. **HIV infection in women**. New York. Raven Press. 1995. p57-72.

DELIUS, H. e HOFMANN, B. Primer-directed sequencing of human papillomavirus

types. **Curr. Top. Microbiol. Immunol.**, **186**: 13-31, 1994.

DE PALO, G; STEFANON, B.; PILOTTI, S. Infecção pelo papiloma vírus. In: DE PALO, G., ed. **Colposcopia e patologia do trato genital inferior**. Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 1996. p.125-90.

DE PALO, G e VECCHIONE, A. Neoplasia intra-epitelial do colo uterino. In: DE PALO, G., ed. **Colposcopia e patologia do trato genital inferior**. Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 1996. p. 265-311.

Di PAOLO, J.A. et al. HSV-2 induced tumorigenicity in HPV-16 immortalized human genital keratinocytes. **Virology**, **177**: 777-9, 1990.

DESAINTEs, C.; HALLEZ, S.; VAN ALPHEN, P.; BURNY, A. Transcriptional activation of several heterologous promoters by the E6 protein of human papillomavirus type 16. **J. Virol.**,: 325-33, 1992.

DE VILLIERS, E.M. Heterogeneity of the human papillomavirus group. **J. Virol.**, **53**: 4898-903, 1989.

DE VILLIERS, E.M. Human pathogenic papillomavirus types: an update. **Curr. Top. Microbiol. Immunol.**, **186**: 1-12, 1994.

DHANWADA, K.R. et al. Characterization of human keratinocytes transformed by

high-risk human papillomavirus types 16 or 18 and herpes simplex virus type 2.

**J. Gen. Virol.**, **74**: 955-63, 1993.

DIXON, W.J. **BMDP statistical software manual**. University of California Press. California. 1992. vol 1.

DOWNS, A.M. e De VINCENZI, I. European study group in heterosexual transmission of HIV: probability of heterosexual transmission of HIV: relationship to number of unprotected sexual contacts. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, **11**:388-95, 1996.

DREW, WL.; BLAIR, M.; MILNER, R.E.; CONANT, M. Evaluation of the virus permeability of a new condom for women. **Sex. Transm. Dis.**, **17**:110-2, 1990.

ELLIS, J.R.M. et al. The association of an HPV-16 oncogene variant with HLA-B7 has implications for vaccine design in cervical cancer. **Nature Med.**, **1**: 464-70, 1995.

ELUF-NETO, J. et al. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. **Br. J. Cancer**, **69**: 114-9, 1994.

FALCHETTI, R. et al. *In vitro* effects of cocaine on cytokine secretion induced in murine splenic CD4 T cells by antigen-specific stimulation. **Cell Immunol.**, **164**: 57-64, 1995.

FEINGOLD, A.R. et al. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, **3**: 896-903, 1990.

FELDBLUM, P.J.; MORRISON, C.S.; RODDY, R.E.; CATES, W. The effectiveness of barrier methods in preventing the spread of HIV. **AIDS**, **9** (Suppl. A): 585-93, 1995.

FRANCO, E.L. Viral etiology of cervical cancer: a critique of the evidence. **Rev. Infect. Dis.**, **13**: 1195-1206, 1991.

FRANCO, E.L. Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia (editorial). **Natl. Cancer Inst.**, **87**: 779-80, 1995.

FRANCO, E.L. Epidemiologia das verrugas anogenitais e do câncer. In: LORINCZ, A.T. & REID, R., ed. **Papiloma vírus humano I. Clin. Obstet. Ginecol. Am. Norte**. Rio de Janeiro. Interlivros, 1996. vol 3, p. 581-606.

FUGITA, E. **Aspectos colposcópicos e histopatológicos do canal anal e do ânus de mulheres com infecção genital pelo papiloma vírus humano segundo a localização da lesão e o tipo de coito**. São Paulo, 1997. [Dissertação de Tese de Mestrado - Escola Paulista de Medicina].

FUNDAÇÃO SEADE. Mortalidade por neoplasma maligno (câncer) no estado de São

Paulo - **CONJUNTIVA DEMOGRÁFICA (23)**, 1993.

GENTILE, G.; FORMELLI, G.; COSTIGLIOLA, P.; BUSACCHI, P.; PELUSI, G. Cervical intraepithelial neoplasia in HIV seropositive patients. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.**, **14**: 246-8, 1993.

GISSMAN, L. e SCHWARTZ, E. Persistence and expression of HPV in genital cancer. **Ciba Found. Symp.**, **120**: 190, 1986.

GISSMANN, L. Respostas imunológicas à infecção pelo papiloma vírus humano. In: LORINCZ, A.T. & REID, R., ed. **Papiloma vírus humano I. Clin. Obstet. Ginecol. Am. Norte**. Rio de Janeiro, Interlivros. 1996. v. 3, p. 607-620.

GOLDSMITH, M.F. "Critical moment" at hand in HIV/AIDS pandemic, new global strategy to arrest its spread proposed. **JAMA**, **268**: 445-6, 1992a.

GOLDSMITH, M.F. Specific HIV-related problems of women gain more attention at a price - affecting more women. **JAMA**, **268**:1814, 1992b.

GONÇALVES, M.A.G. Câncer genital feminino e AIDS. **Femina**, **22**: 455-8, 1994.

GROSS, G. Lesions of the male and female external genitalia associated with human papillomaviruses. In: SYRJÄNEN, K.J., GISSMAN, I.; KOSS, L., ed. **Papillomaviruses and human diseases**. Heidelberg, Springer-Verlag, 1987.

GROSS, E.G. e BARRASSO, R., ed. **Human papilloma virus infection: a clinical atlas**. Berlin, Wiesbaden: Ullstein Mosby, 1997.

GUIMARÃES, M.D.C. Epidemiologia da AIDS/HIV no Brasil. In:Qualidade de vida: compromisso histórico da epidemiologia. Belo Horizonte, Ed. Coopmed/ABRASCO. 1994. p. 45-52.

HEAGY, W. et al. Decreased expression of human class II antigens monocytes from patients with acquired immune deficiency syndrome. **J. Clin. Invest.**, **74**: 2089-96, 1984.

HEARD, I.; BERGERON, C.; JEANNEL, D.; HENRION, R.; KAZATCHKINE, M.D. Papanicolaou smears in human immunodeficiency virus-seropositive women during follow-up. **Obstet. Gynecol.**, **86**:749, 1995.

HILDESHEIM, A. et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. **Sex. Transm. Dis.**, **20**:279-85, 1993.

HO, G.Y.F.; BURK, R.D.; FLEMING, I.; KLEIN, R.S. Risk of genital human papillomavirus infection in women with human immunodeficiency virus-induced immunosuppression. **Int. J. Cancer**, **56**: 788-92, 1994.

HO, G.Y.F. et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for

persistent cervical dysplasia. **J. Natl. Cancer Inst.**, **87**: 1365-71, 1995.

HOEGSBERG, B. et al. Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus among women with pelvic inflammatory disease. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **163**:1135-9, 1990.

HOOK, III E.W. e HANDSFIELD, H. Gonococcal infections. In: HOLMES, K.K., ed. **Sexually transmitted diseases**. New York, McGraw-Hill. 1990. p.149-65.

HOWLEY, P.M. On human papillomaviruses. **N. Engl. J. Med.**, **315**: 1089-90, 1986.

HOWLEY, P.M. Role of human papillomaviruses in human cancer. **Cancer Res.**, (Suppl., 51): 5019-22, 1991.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**: Lyon, WHO, 1995 (IARC - Monographs in Human papillomaviruses, vol. 64).

IMAN, N. et al. Hierarchical pattern of mucosal candida infection in HIV seropositive women. **Am. J. Med.**, **89**: 142-6, 1990.

IRWIN, L. e ELLERBROCK, T. Does pelvic inflammatory disease increase the risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1? (letter). **J. Infect. Dis.**, **172**:898-9, 1995.

- ISHIGURO, T.; SUGITACHI, I.; KATOH, K. T and B lymphocytes in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Gynecol. Oncol.**, **9**: 80-5, 1980.
- JACKSON, M.E.; CAMPO, M.S.; GAUKROGER, J.M. Cooperation between papillomavirus and chemical cofactors in oncogenesis. **Crit. Rev. Oncogen.**, **4**: 277-91, 1993.
- JENKINS, D.J.; TAY, S.K.; CAMPION, M.J. Histological and immunocytochemical study of cervical intraepithelial neoplasia associated with HPV 6 and HPV 16 injections. **J. Clin. Pathol.**, **39**: 1177, 1986.
- JENSON, A.B.; KURMAN, R.J.; LANCASTER, W.D. Tissue effects of and host response to human papillomavirus infection. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, **14**: 397, 1987.
- JOHNSON, A.M. et al. Transmission of HIV to sexual partners of infected men and women. **AIDS**, **3**: 367-72, 1989.
- JOHNSON, J.C.; BURNETT, A.F.; WILLET, G.D.; YOUNG, M.A.; DONIGER, J. High frequency of latent and clinical human papillomavirus cervical infections in immunocompromised human immunodeficiency virus-infected women. **Obstet. Gynecol.**, **79**: 321-7, 1992.



JOHNSON, M.A. e JOHNSTONE, F.D. **HIV infection in women**. Londres. Ed. Churchill Livingstone, 1993.

JOHNSTONE, F.D.; McGOOGAN, E.; SMART, G.E.; BRETTELE, R.P.; PRESCOTT, R.J. A population-based, controlled study of the relation between HIV infection and cervical neoplasia. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **101**: 986, 1994.

KIETLINSKA, Z. T and B lymphocyte counts and blast transformation in patients with stage I cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, **18**: 247-56, 1984.

KJAER, S.K. et al. Human papillomavirus, herpes simplex virus and other potential risk factors for cervical cancer in a high-risk area (Greenland) and a low-risk area (Denmark) - a second look. **Br. J. Cancer**, **67**: 830-7, 1993.

KLEIN, R.S.; HO, G.Y.; VERMUND, S.H.; FLEMING, I.; BURK, R.D. Risk factors for squamous intraepithelial lesions on Papanicolaou smear in women at risk for human immunodeficiency virus infection. **J. Infect. Dis.**, **170**: 1404-9, 1994.

KLOUMAN, E. et al. HIV and reproductive tract infections in a total village population in rural Kilimanjaro, Tanzania: women at increased risk. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, **14**: 163-8, 1997.

KOPERSZTYCH, S.; BEZKALLAH, M.T.; MIKI, S.S.; NASPITZ, C.K.; MENDES, N.F. Cell mediate in patients with carcinoma. **Cancer**, **38**: 149-54, 1976.

KORN, A.P.; AUTRY, M. DeREMER, P.A.; TAN, W. Sensitivity of Papanicolaou smear in human immunodeficiency virus-infected women. **Obstet. Gynaecol.**, **83**: 401, 1994.

KOUTSKY, L.A. et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. **New Engl. J. Med.**, **327**: 1272-8, 1992.

KREISS, J.K. et al. Human immunodeficiency virus, human papillomavirus, and cervical intraepithelial neoplasia in Nairobi prostitutes. **Sex. Trans. Dis.**, **19**: 54-9, 1992.

KURMAN, R.J. e SOLOMON, D. **The Betesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diseases: definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy.** New York, Springer-Verlag, 1994.

LAGA, M.; NZILA, N.; GOEMAN, J. The interrelationship of sexually transmitted diseases and HIV infection: implications for the control of both epidemics in Africa. **AIDS**, **5** (Suppl. 1): 55-63, 1991.

LAGA, M. et al. Genital papillomavirus infection and cervical dysplasia - opportunistic complications of HIV infection. **Int. J. Cancer**, **50**:45-8, 1992.

LAMPTEY, P. e POTTS, M. Targeting of prevention programs in Africa. In: LAMPTEY, P. e PIOT, P., ed. **AIDS Prevention Handbook**, Durham, Family Health International, 1990.

LATIF, A.S. et al. Genital ulcers and transmission of HIV among couples in Zimbabwe. **AIDS, 3**: 519-23, 1989.

LEHNER, T.; HUSSAIN, L.; WILSON, J.; CHAPMAN, M. Mucosal transmission of HIV. (letter) **Nature, 353**: 709, 1991.

LEVY, S. et al. Cellular immunity in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol., 130**:160-4, 1978.

LEY, C. et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. **J. Natl. Cancer Inst., 83**: 997-1003, 1991.

LORINCZ, A. et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. **Obstet. Gynecol., 79**: 328-37, 1992.

MAGGWA, B.N.; HUNTER, D.J.; MBUGUA, S.; TUKEI, P.; MATI, J.K. The relationship between HIV-infection and cervical intraepithelial among women attending 2 family planning clinics in Nairobi, Kenya. **AIDS, 7**:733-8, 1993.

MAIMAN, M. et al. Human deficiency virus infection and cervical neoplasia. **Gynecol. Oncol.**, **38**: 377-82, 1990.

MAIMAN, M. et al. Colposcopic evaluation of immunodeficiency virus seropositive women. **Obstet. Gynecol.**, **78**: 84-8, 1991.

MAIMAN, M. et al. Human deficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. **Cancer**, **71**: 404, 1993.

MANOS, M.M.; WRIGHT, D.T.; LEWIS, A. J.; BROKER, T.R. ; WOLLINSKY, S.M. The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of human papillomaviruses. In: FURTH, M. e GREAVES, M., eds. **Molecular diagnostic of Human Cancer**, Cancer Cells, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989. p. 209-14.

MAUDSLEY, D.J. e POUND, J.D. Modulation of MHC antigen expression by oncogenes. **Immunology Today**, **12**: 429-31, 1991.

McCANCE, D.J.; CAMPION, M.J.; BARAM, A.; SINGER, A. Risk of transmission of human papillomavirus by vagina specula. **Lancet**, **4**: 816, 1986.

MEDINA, J.; SALVATORE, C.A.; BASTOS, A.C. **Propedêutica ginecológica**: 3ª ed., São Paulo, Editora Manole, 1977.

MEISELS, A e FORTIN, R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina.

I.Cytologic patterns. **Acta Cytol.**, **20**: 505-9, 1976.

MEMAR, O.M.; ARANY, I.; TYRING, S.K . Skin-associated lymphoid tissue in human

immunodeficiency virus-1, human papillomavirus, and herpes simplex virus

infection. **J. Invest. Dermatol.**, **105**: 99s - 104s, 1995.

MENDELL, G.L et al. **Principles and practice of infectious disease**, 4th ed., New

York, Churchill Livingstone Inc., 1995.

MEYER, L.; GOULET, V.; MASSARI, V.; LEPOUTRE-TOULEMON, A. Surveillance of

sexually transmitted diseases in France: recent trends and incidence. **Genitourin.**

**Med.**, **70**: 15-21, 1994.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Câncer no Brasil: dados dos registros de base**

**populacional**. Rio de Janeiro, Instituto Nacional do Câncer (INCa), Coordenação

de programas de controle de Câncer (Pro-Onco), 1991.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. O número. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 28 nov. cad.

cotidiano, 1994.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Distribuição dos casos de AIDS segundo ano de

diagnóstico, faixa etária e razão por sexo./ Distribuição dos casos de AIDS em

indivíduos do sexo feminino com 13 anos ou mais de idade, segundo período de diagnóstico e categoria de exposição. **AIDS: Bol. Epidemiol. do Progr. Nac. Controle AIDS**, 8 (4). 1995.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Distribuição de casos de aids, segundo a categoria de exposição, período de diagnóstico e sexo./ Distribuição das incidências (taxa por 100.000 hab.), segundo o município com maiores números de casos de aids e período de diagnóstico. **AIDS: Bol. Epidemiol. do Progr. Nac. Controle Aids**, 10 (4) 1997a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1997**. Rio de Janeiro, Pro-Onco, 1997b.

MIOTTI, P.G. et al. Cervical abnormalities, human papillomavirus, and human immunodeficiency virus infections in women in Malawi. **J. Infect. Dis.**, **173**: 714-7, 1996.

MLISANA, K.P. et al. Syphilis in the "unbooked" pregnant women. **S. Afr. Med. J.**, **82**:18-20, 1992.

MOSCA, J.D. et al. *Herpes simplex virus* type-1 can reactivate transcription of latent human immunodeficiency virus. **Nature**, **325**: 67-70, 1987.

MOSHA, F. et al. A population-based study of syphilis and sexually transmitted disease syndromes in north-western Tanzania. I Prevalence and Incidence. **Genitourin. Med.**, **69**:415-20, 1993.

MUIR, C. et al., ed. **Cancer incidence in five continents**. Lyon, WHO, 1987. (IARC - Scientific Publications, vol. 88).

MUÑOZ, N. et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population case-control study in Colombia and Spain. **Int. J. Cancer**, **52**: 743-49, 1992.

NAGUIB, S.M.; LUNDIN, F.E.; DAVIS, H.J. Relation of various epidemiologic factors to cervical cancer as determined by a screening program. **Obstet. Gynecol.**, **28**: 451-9, 1966.

NUOVO, G.J.; FORDE, A.; MacCONNELL, P.; FAHRENWALD, R. *In situ* detection of PCR-amplified HIV-1 nucleic acids and tumor necrosis factor cDNA in cervical issues. **Am. J. Pathol.**, **143**: 40-8, 1993.

OLAITAN, A.; JOHNSON, M.A.; Mac LEAN, A.; POULTER, L.W. The distribution of immunocompetent cells in the genital tract of HIV-positive women. **AIDS**, **10**: 759-64, 1996.

ORIEL, J.D. Natural history of genital warts. **Br. J. Vener. Dis.**, **47**:1, 1971.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **La lutte contre les maladies sexuellement transmissibles.** Genebra, 1986.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Global AIDS surveillance. Part 1. **Weekly Epidemiol. Rec., 72 (48): 357-64, 1997a.**

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Global AIDS surveillance. Part 2. **Weekly Epidemiol. Rec., 72 (49): 365-72, 1997b.**

PATER, A.; BAYATPOUR, M.; PATER, M.M. Oncogenic transformation by human papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid in the presence of progesterone or progestins from oral contraceptives. **Am. J. Obstet. Gynecol., 162: 1099-1103, 1990.**

PEREIRA, S.R.M. **Diagnóstico da infecção pelo papiloma vírus humano. Estudo comparativo entre dados epidemiológicos, clínicos, citologia e histopatologia de biópsias dirigidas e provas de biologia molecular.** São Paulo, 1997. [Dissertação de Tese de Mestrado - Escola Paulista de Medicina].

PETRY, K.U. et al. I. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. **Int. J. Cancer, 57: 836-40, 1994.**

PLOURDE, P.J. et al. Human immunodeficiency virus type-1 seroconversion in women



- with genital ulcers. **J. Infect. Dis.**, **170**: 313-7, 1994.
- POLI, B. et al. Transforming growth factor b suppresses human immunodeficiency virus expression and replication in infected cells of the monocyte/macrophage lineage. **J. Exp. Med.**, **173**: 589-97, 1991.
- PROVENCHER, D. et al. HIV status and positive Papanicolaou screening: Identification of high-risk populations. **Gynecol. Oncol.**, **31**: 184-90, 1988.
- PUROLA, E. e SAVIA, E. Citology of ginecologic condyloma acuminatum. **Acta Cytol.**, **21**:26, 1977.
- REID, R. Aspectos biológicos e colposcópicas das patologias cervicais associadas ao papiloma vírus humano. In: WRIGHT, V.C., ed. **Colposcopia. Clin. Obstet. Ginecol. Am. do Norte**. Rio de Janeiro, Interlivros. 1993. vol 1. p. 125-54.
- REID, R.; LAVERTY, C.R.; COPPLESON, M.; ISARANGKUL, W.; HILLS, E. Noncondylomatous cervical wart virus infection. **Obstet. Gynecol.**, **55**: 476, 1980.
- REID, R. e SCALZI, P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **153**: 611-8, 1985

RICHART, R.M. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. **Obstet. Gynecol., 75:** 131, 1990.

RIOU, G. et al. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. **Lancet, 335:** 1171-4, 1990.

ROHAN, T. et al. PCR-detected genital human papillomavirus infection: prevalence and association with risk factors for cervical cancer. **Int. J. Cancer, 49:** 856-60, 1991.

ROYCE, R.A.; SENA, A.; CATES, W.; COHEN, M. Sexual transmission of HIV. **N. Engl. J. Med., 15:** 1072-8, 1997.

RUNYANGA, A.; PITTS, M.; McMASTER, J. The use of herbal and other agents to enhance sexual experience. **Soc. Sci. Med., 35:**1037-42, 1992.

RUNYANGA, A. e KASULE, J. The vaginal use of herbs/substances: an HIV transmission factor? **AIDS Care, 7:**639-45, 1995.

SAIKI, R.K. et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. **Science, 239:** 487-91, 1988.

SCHÄFER, A.; FRIEDMANN, W.; MIELKE, M.; SCHWARTLÄNDER, B.; KOCH, M.A. The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with

the human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **164**: 593-9, 1991.

SCHIFFMAN, M.H. et al. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia. Measuring cigarette smoke constituents in the cervix. **Cancer Res.**, **47**: 3886-8, 1987.

SCHIFFMAN, M.H. et al. A comparison of Southern blot hybridization and polymerase chain reaction methods for the detection of human papillomavirus DNA. **J. Clin. Microbiol.**, **29**:573-7, 1991.

SCHIFFMAN, M.H. et al. Epidemiological evidence showing that Human Papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. **J. Natl. Cancer Inst.**, **85**: 958-64, 1993.

SCHIFFMAN, M.H. **Human pathogenic papillomaviruses**. In: Zur HAUSEN, H., ed. Berlin, Springer-Verlag. 1994. p. 55-81.

SCHIFFMAN, M.H. New epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia (editorial). **J. Natl. Cancer Inst.**, **87**:1345-47, 1995.

SCHNEIDER, A. e ZAHM, D. Novos métodos coadjuvantes para o rastreamento do câncer cervical. In: LORINCZ, A.T. & REID, R., ed. **Papiloma vírus humano I**. **Clin. Obstet. Ginecol. Am. Norte**. Rio de Janeiro, Interlivros.1996. v. 3. p.637-52.

SCHRAGER, L.K. et al. Cervical and vaginal squamous cells abnormalities in women infected with immunodeficiency virus. **J. Acquired. Immun. Defic. Syndr.**, **2**: 570-5, 1989.

SECK, A.C. et al. Cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection among Senegalese women seropositive for HIV-1 or HIV-2 or seronegative for HIV. **Int. J. STD AIDS**, **5**: 189-93, 1994.

SEDLACEK, T.V.; CUNNANE, M.; CARPINIELLO, V. Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **154**: 494, 1986.

SEDLACEK, T.V. et al. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **161**: 55, 1989.

SILVERMAN, N.A.; ALEXANDER, J.C.; HOLLINSHEAD, A.C.; CHRETIEN, P.B. Correlation of tumor burden with in vitro lymphocyte reactivity and antibodies to *herpesvirus* tumor-associated antigens in head and neck squamous carcinoma. **Cancer**, **37**: 135-40, 1976.

SMITH, E.M.; JOHNSON, S.R.; CRIPE, T.P.; PIGNATARI, S.; TUREK, L. Perinatal vertical transmission of human papillomavirus and subsequent development of respiratory tract papillomatosis. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, **100**: 479, 1991.

SMITH, J.R. et al. Is HIV infection associated with an increase in the prevalence o

- cervical neoplasia? **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **100**: 149-53, 1993.
- SOTO-RAMIREZ, L.E. et al. HIV-1 Langerhans' cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV. **Science**, **271**: 1291-3, 1996.
- SOUEN, J.S.; KOPERSZTICH, S.; LEVY, S. Avaliação da imunocompetência em pacientes portadoras de carcinoma cervico-uterino. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, **4**: 78-81, 1982.
- SPINA, M. e TIRELLI, U. Human immunodeficiency virus as a risk factor in miscellaneous cancers. **Curr. Opin. Oncol.**, **4**: 907-10, 1992.
- SPINILLO, A. et al. Prevalence, diagnosis and treatment of lower genital neoplasia in women with immunodeficiency virus infection. **Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.**, **43**:235-41, 1992.
- SPITZER, M.; BRENNESEL, D.; SELTZER, V.L.; SILVER, L.; LOX, M.S. Is human papillomavirus-related disease an independent risk factor for human immunodeficiency virus infection? **Gynecol. Oncol.**, **49**: 243-6, 1993.
- SPURETT, B.; JONES, D.S.; STEWART, G. Cervical dysplasia and HIV infection. **Lancet**, **1**: 238, 1988.
- STONE, K.M. Epidemiologic aspects of genital HPV infection. **Clin. Obstet. Gynecol.**,

**32: 112-6, 1989.**

SUN, X-W et al. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. **Obstet. Gynecol.** **85:680-6, 1995.**

SUN, X-W. et al. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. **N. Engl. J. Med.**, **337: 1343-9, 1997.**

SYRJANEN, K. Displasias e Câncer de colo: é possível a prevenção? In:VI Congresso Brasileiro de DST/AIDS/ I Congresso Pan Americano de DST/AIDS (Anais), Porto Alegre, 1996.

TEOKHAROV, B.A. Non-gonococcal infection of the female genitalia. **Br. J. Vener. Dis.**, **45: 334-40, 1969.**

THAM, K.M. et al. Diagnostic sensitivity of polymerase chain reaction and Southern blot hybridization for the detection of human papillomavirus DNA in biopsy specimens from cervical lesions. **Am. J. Clin. Pathol.**, **95:638-46, 1991.**

TOMAS, D.B. An epidemiologic study of carcinoma in situ and squamous dysplasia of the uterine cervix. **Am. J. Epidemiol.**, **98: 10-28, 1973.**

TOWBIN, H.; STAEBELIN, T.; GORDON, J. Eletrophoretic transfer of proteins from polyacrilamide gels to nitrocellulose sheets: Procedure and some applications.

**Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76:** 4350-4, 1979.

TWEDDEL, G.; HELLER, P.; CUNNANE, M.; MULTHAUPT, H.; ROTH, K. The correlation between HIV seropositivity, cervical dysplasia, and HPV subtypes 6/11, 16/18, 31/33/35. **Gynecol. Oncol., 52:** 161-4, 1994.

VAN DE PERRE, P. et al. Detection of HIV p17 antigen in lymphocytes but not epithelial cells from cervicovaginal secretions of women seropositive for HIV: implications for heterosexual transmission of the virus. **Genitourin. Med., 64:** 30-3, 1988.

VAN DE PITT, J.; VERWILGHEN, R.; ZACHEE, P. AIDS and cryptococcosis (Zaire, 1977). **Lancet, 1:** 925-6, 1983.

VESTERGAARD, B. F.; HORNSLETH, A.; PEDERSEN, S.N. Occurrence of herpes and adenovirus antibodies in patients with carcinoma of the cervix uteri. **Cancer, 30:** 68-74, 1972.

VERMUND, S.H. et al. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. **Am. J. Obstet. Gynaecol., 165:** 392-400, 1991.

VERNON, S.D.; HART, C.E.; REEVES, W.C.; ICENOGLE, J.P. The HIV-1 *tat* protein

- enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription. **Virus Res.**, **27**: 133-45, 1993.
- VERNON, S.D. et al. A longitudinal study of human papillomavirus DNA detection in human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative women. **J. Infect. Dis.**, **169**: 1108-12, 1994.
- VIEIRA, L.F. Câncer de colo uterino – prevenção e diagnóstico precoce. In: HALBE, H.W., ed. **Tratado de ginecologia**. São Paulo, Ed. Roca, 1987. p. 1544 – 47.
- VILLA, L.L. Human papillomaviruses and cervical cancer. **Adv. Cancer Res.**, **71**: 321-41, 1997.
- VONKA, V. et al. Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and *herpes simplex type-2 virus*. I. Epidemiological characteristics. **Int. J. Cancer**, **33**: 49-60, 1984.
- WHEELER, C.M. et al. Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal women attending the University of New Mexico student health center. **Sex. Transm. Dis.**, **20**: 286-9, 1993.
- WILLIAMS, A.B. et al. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. **Obstet. Gynecol.**, **83**: 205-11, 1994.



WINKELSTEIN, W. Smoking and cervical cancer: current status - a review. **Am. J. Epidemiol.**, **131**: 945-57, 1990.

WOODWORTH, C.D.; NOTAVIO, V.; Di PAOLO, J.A. Transforming growth factors beta 1 and 2 transcriptionally regulate human papillomavirus (HPV) type 16 early gene expression in HPV immortalized genital cells. **J. Virol.**, **64**: 4767-75, 1990.

WRIGHT, V.C., ed. **Colposcopia. Clin. Obstet. Ginecol. Am. Norte.** Rio de Janeiro, InterLivros. 1993. p.127-9.

WRIGHT, T.C. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop eletrosurgical excision. **Gynecol. Oncol.**, **55**: 253-8, 1994a.

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

WRIGHT, T.C. e SUN, X.W. Infecção pelo papiloma vírus anogenital e neoplasia nas mulheres imunodeficientes. In: LORINCZ, A.T. & REID, R., ed. **Papiloma vírus humano II. Clin. Obstet. Ginecol. da Am. Norte.** Rio de Janeiro, Interlivros, 1996. v. 4, p. 837-69

ZARCONE, R. et al. HPV and HIV: HPV-DNA identification of colposcytologic smears in HIV positive females through in situ hybridization technique. **Clin. Exp. Obst. Gyn.**, **21**: 160-3, 1994.

Zur HAUSEN, H. Viruses in human cancers. **Science**, **254**: 1167-72, 1991a.

Zur HAUSEN, H. Human papillomavirus in the pathogenesis of anogenital cancer. **Virology**, **184**: 9-13, 1991b.

Zur HAUSEN, H. *Herpes simplex virus* in human genital cancer. **Int. Rev. Exp. Pathol.**, **25**: 307-26, 1983.

Zur HAUSEN, H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.**, **122**:3-13, 1996.

**8.ANEXOS**

**QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE DADOS COLETADOS PARA O TRABALHO SOBRE DINÂMICA DE TRANSMISSÃO E PREVALÊNCIA DO HPV/HIV em Santos, SP.**

DATA ...../...../19..... - FICHA NÚMERO .....

Nº DA AMOSTRA ..... - ..... - .....  
 ..... - ..... - .....  
 ..... - ..... - .....

**IDENTIFICAÇÃO**

Nome:.....

Data de nascimento:...../...../19..... Raça B ( 1 ) N ( 2 ) A ( 3 )

Profissão:..... COD.....

Nível de instrução: ( 1 ) 1º Grau ( 2 ) 2º Grau ( 3 ) 3º Grau ( 4 ) Analfabeto

Procedência: ( 1 ) Marília ( 2 ) Fora de Marília ( 3 ) Santos ( 4 ) fora de Santos

Estado conjugal: ( 1 ) Solt ( 2 ) Cas ( 3 ) Viuv ( 3 ) Desq ( 4 ) Outro.....

Endereço completo:.....

.....

Fone comercial:..... Recado:..... Residência:.....

1 - HPV. Você sabe o que é ou conhece uma verruga? ( 1 ) S ( 2 ) N

.2 - Você alguma vez já se examinou por baixo? ( 1 ) S ( 2 ) N

3 - Você já teve uma verruga genital? ( 1 ) S ( 2 ) N

4 - Como você soube que tinha verruga genital? ( 1 ) Informação do parceiro  
 ( 2 ) Se examinou ( 3 ) Teve algum sintoma ( 4 ) Não teve ( 5 ) Outro.....

5 - Onde apareceu a 1º verruga? ( 1 ) Prox. clitoris ( 2 ) Prox. entrada vagina ( 3 ) No ânus ( 4 )  
 Nos peq. lábios ( 5 ) Não teve/ou nega  
 ( 6 ) Outros.....

6 - Você sabe como pega? ( 1 ) S ( 2 ) N

7 - Em caso positivo. Como pega? ( 1 ) Relação sexual ( 2 ) Relação Sexual com Mulher ( 3 ) Relação  
 Sexual com Homem ( 4 ) Locais contaminados ( 5 ) Roupas contaminadas ( 6 ) Não sabe  
 ( 7 ) Outro.....

8 - Quantas vezes você teve verrugas genitais?(1)Uma (2)Duas (3)Três (4)Mais de 3 (5) Nenhuma

9 - O aparecimento da verruga tem ou teve a ver com algum acontecimento? ( 1 ) Após menstruação  
 ( 2 ) Após relação sexual com quem tem verruga ( 3 ) Após relação com quem não tem verruga  
 ( 4 ) Com corrimento ( 5 ) Não teve ( 6 ) Outro.....

10 - Você sabe se alguma pessoa do seu relacionamento já teve dessas verrugas genitais?  
 (1) Sim. especificar..... (2) N (3) Não sei

11 - Vida sexual. Você já teve relação sexual? (1)S (2)N (se não teve relação sexual passe para a pergunta nº 37)

12 Quantos parceiros sexuais você já teve durante sua vida?  
 ( 1 ) 1 ( 2 ) 2 - 3 ( 3 ) 4 - 6 ( 4 ) 7 - 9 ( 5 ) ≥ 10

13 - Quantos parceiros sexuais você teve nos últimos 6 meses?  
 ( 1 ) 1 ( 2 ) 2 - 3 ( 3 ) 4 - 6 ( 4 ) 7 - 9 ( 5 ) ≥ 10

14 - Quantos parceiros sexuais você teve nas últimas 4 semanas?

( 1 ) 1            ( 2 ) 2 - 3            ( 3 ) 4 - 6            ( 4 ) 7 - 9            ( 5 )  $\geq$  10

15 - Estes parceiros foram? ( 1 ) Casuais    ( 2 ) Regulares

16 - Atualmente quantos parceiros você tem?

( 1 ) 1            ( 2 ) 2 - 3            ( 3 ) 4 - 6            ( 4 ) 7 - 9            ( 5 )  $\geq$  10

17 - Quando foi sua última relação sexual? (1) Há 1 ou 2 dias (2) Há 1 semana (3) Há 1 mês (4) de 1 a 6 meses (5) Há mais de 6 meses (6) Outro.....

18 - Qual a frequência de relações sexuais normalmente, ao longo da sua vida? (1) não tem (2) menos de 1 vez por mês (3) 1 - 2 vezes por mês (4) 1 vez por semana (5) 2 - 3 vezes por semana (6) todo dia (7) Mais de 1 vez ao dia

19 - Qual a sua frequência de relações sexuais nos últimos 6 meses? (1) Não teve (2) Menos de 1 vez por mês (3) 1 - 2 vezes por mês (4) 1 vez por semana (5) 2 - 3 vezes por semana (6) todo dia (7) Mais de uma vez ao dia

20 - Qual a sua frequência de relações sexuais nas últimas 4 semanas? (1) Não teve (2) Menos de 1 vez por mês (3) 1 - 2 vezes por mês (4) 1 vez por semana (5) 2 - 3 vezes por semana (6) todo dia (7) Mais de uma vez ao dia

21 - Você já fez sexo anal? (1) Sim (2) Não

22 - Usa camisinha no sexo anal? (1) Sempre (2) Quase sempre (3) Às vezes (4) Nunca

23 - Com quantos parceiros já fez sexo anal? (1) Um (2) dois (3) Três (4) > de Três (5) Com todos (6) Não fez

24 - Você já recebeu algum tipo de pagamento (dinheiro, presentes, viagem, etc) para fazer sexo? (1) S (2) Não

25 - DST. Você sabe se algum parceiro seu tem ou teve alguma doença venérea? (1) S (2) N (3) Não sei

26 - Sabe qual doença? ( 1 ) Sífilis ( 2 ) Lesão Ulcerada ( 3 ) AIDS ( 4 ) Portador de HIV (5)Gonorréia ( 6 ) Corrimto ( 7 ) Uretrites ( 8 ) Condiloma ( 9 ) Não sei ( 10 ) Não teve ( 11 ) Outra.....

27 - O seu parceiro já teve verrugas genitais? ( 1 ) S ( 2 ) N ( 3 ) Não sei

28 - Quantas vezes? ( 1 ) Uma ( 2 ) Duas ( 3 ) Três ( 4 ) Mais de 3 ( 5 ) Nenhuma

29 - Você já teve alguma doença venérea? ( 1 ) S ( 2 ) N ( 3 ) Não sei

30 - Sabe qual doença? ( 1 ) Sífilis ( 2 ) Lesão Ulcerada ( 3 ) AIDS ( 4 ) Portador de HIV (5)Gonorréia ( 6 ) Corrimto ( 7 ) Uretrites ( 8 ) Condiloma ( 9 ) Não sei ( 10 ) Não teve ( 11 ) Outra.....

31 - **História ginecológica.**

33 - Você teve verruga na gravidez? ( 1 ) S ( 2 ) N ( 3 ) Em uma ( 4 ) Em todas

34 - Como você evita a gravidez? ( 1 ) Pílula ( 2 ) Preservativo ( 3 ) Coito interrompido ( 4 ) DIU ( 5 ) Laqueadura ( 6 ) Não evita ( 7 ) Outro.....

35 - Há quanto tempo você usa este método contraceptivo ? *Especificar*.....

36 - Mesmo usando outro método, você usa camisinha? (1)Sempre (2)Quase Sempre (3) às vezes (4) Nunca

37 - **História pregressa:** Você tem ou teve alguma doença ? ( 1 ) S ( 2 ) N ( 3 ) Não sei

38 - Sabe dizer qual? ( 1 ) Doença crônica ( 2 ) da Infância ( 3 ) de Família ( 4 ) do Sexo ( 5 ) Não sei ( 6 ) Não tenho ( 7 ) Outra.....  
(8) Portador de HIV (9) AIDS

39 - Em caso positivo para HIV/AIDS, você sabe como adquiriu o vírus HIV? (1) Sim. *Especificar*..... parceiro ..... (2) Não

40 - Você já recebeu transfusão sanguínea? (1)Sim (2)Não

41 - Caso positivo, em que ano?.....

42 - Faz uso de algum medicamento para o HIV/AIDS? ( 1 ) S ( 2 ) N ( 3 ) Não lembra Qual?.....

43 - **História Social.** Você fuma ou já fumou?

( 1 ) - Nunca fumou

( 2 ) - Fumante irregular ( < 1 cigarro / dia durante 1 ano, no mínimo)

( 3 ) - Fumante Regular ( 1 cigarro ao dia durante 1 ano, no mínimo )

( 4 ) - Ex-fumante ( só se parou até há 1 ano ) \*Menos de 1 ano = fumante regular

44- Com que idade começou a fumar regularmente ? *especificar* .....

45 - Com que idade você parou de fumar ? *especificar*.....

46 - Quantos cigarros você fuma ou fumava por dia ? *especificar*.....

47 - Você usa drogas ? ( 1 ) S ( 2 ) N ( 3 ) Nunca usou

48 - Você já usou drogas ? ( 1 ) Sim. *especificar*..... ( 2 ) N

49 - Por quanto tempo ? *especificar*.....

50 - Com que frequência usa(va) cada tipo de drogas? *especificar*.....

51 - Qual a via de uso da droga? *especificar*.....

52 - Já compartilhou seringas ? ( 1 ) S ( 2 ) N

53 - E seu parceiro atual, usa drogas? ( 1 ) S ( 2 ) N ( 3 ) Não sei

54 - Se houve outros parceiros, algum deles usava drogas ? ( 1 ) S ( 2 ) N ( 3 ) Não sei

55 - Qual a via de uso? *especificar*.....

QP =

QD/HMA

- 56- Corrimento ( 1 ) S ( 2 ) N  
 57 - Ardência ao urinar ( 1 ) S ( 2 ) N  
 58 - Prurido vulvar ( 1 ) S ( 2 ) N  
 59 - Dor na vulva ( 1 ) S ( 2 ) N  
 60- Lesão genital ( 1 ) S ( 2 ) N  
 61 - Localização: ( 1 ) Próximo ao clítoris ( 2 ) Próximo a entrada da vagina  
 ( 3 ) No ânus ( 4 ) Nos pequenos lábios  
 ( 5 ) Não tem ( 6 ) Outra.....

ANTECEDENTES PESSOAIS

- 62 - Infecção urinária: ( 1 ) Não teve ( 2 ) Uma vez ( 3 ) Duas vezes  
 (4) > de duas vezes

63- História pregressa (medicação e alergias medicamentosas)

.....  
 .....

ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS

- 64 - Início da atividade sexual: idade.....anos  
 65 - Idade da primeira gravidez : .....anos G.....P.....A.....(prov) (esp).  
 66 - UM ...../...../.....  
 67 - Tipo menstrual.....ritmo.....volume.....  
 68 - Dispareunia: ( 1 ) S ( 2 ) N  
 69 - Sinusorragia: ( 1 ) S ( 2 ) N  
 70 - Odor: ( 1 ) S ( 2 ) N

EXAME GINECOLÓGICO:VULVOSCOPIA - ASPECTOS (sem ácido acético)

- 71 - sem alterações ( 1 ) S ( 2 ) N  
 72 - hipertrofia papilar difusa inespecífica ( 1 ) S ( 2 ) N  
 73 - hipertrofia papilar com eixo vascular central (com base única) ( 1 ) S ( 2 ) N  
 74 - lesão vegetante (condilomatosa) ( 1 ) Sim ( 2 ) Única ( 3 ) Múltiplas ( 4 ) Não  
 75 - Outras lesões: especificar.....

adenomegalias inguinais? sim ( ) não ( )

COLPOSCOPIA - ASPECTOS

- 76 - Vagina (alterações): (1) não (2) sim.

Descrever (tipo de lesão, localização e tamanho).....

Corrimento .....

## 77- Colo

Junção escamo-colunar: ( ) não visualizada ( ) visualizada em LA .....  
 LP .....

- 78 - Endocérvice : (1) relevo endocervical papilar simples  
 (2) relevo endocervical hipertrófico  
 (3) com formação polipóide

(4) não visibilizado

79 - Muco endocervical (1)cristalino (2)opalescente (3)hemático (4)catarral (5)ausente

80 - Lesão: única ( ) múltipla ( ) número de lesões (.... ....)

81 - A(s) lesão(ões) é(são) identificada(s) antes da aplicação do ácido acético ?

( ) Não ( ) Sim Especifique:

Lesão A: ( ) Leucoplasia ( ) Erosão ( ) Úlcera ( ) Outras.....  
 Lesão B: ( ) Leucoplasia ( ) Erosão ( ) Úlcera ( ) Outras.....  
 Lesão C: ( ) Leucoplasia ( ) Erosão ( ) Úlcera ( ) Outras.....  
 Lesão D: ( ) Leucoplasia ( ) Erosão ( ) Úlcera ( ) Outras.....

**82 - APÓS APLICAÇÃO DO ÁCIDO ACÉTICO:**

Descreva as lesões de acordo com as alterações de tabela A - anexa (marcar com X na célula):

Lesão homogênea = um único aspecto em toda a lesão

Lesão heterogênea = associação de imagens numa única lesão contínua

Alterações/ Lesões		I			II			III			IV		
homog enea	hetero genea	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
a													
b													
c													
d													
e													

83 - Tamanho aproximado do colo uterino (em cm<sup>2</sup>) e da(s) lesão(ões) de colo (em cm<sup>2</sup>) - cod 82:

Colo (.....) Lesão a (.....)  
 Lesão b (.....)  
 Lesão c (.....)  
 Lesão d (.....)  
 Lesão e (.....)

84 - Localização das lesões (em relação à junção escamo-colunar) - cod 82:

Lesão a: ( ) afastada da JEC ( ) perijuncional. Entre..... e .....H ( ) intracervical  
 Lesão b: ( ) afastada da JEC ( ) perijuncional. Entre..... e .....H ( ) intracervical  
 Lesão c: ( ) afastada da JEC ( ) perijuncional. Entre..... e .....H ( ) intracervical  
 Lesão d: ( ) afastada da JEC ( ) perijuncional. Entre..... e .....H ( ) intracervical  
 Lesão e: ( ) afastada da JEC ( ) perijuncional. Entre..... e .....H ( ) intracervical

85 - Colpite (1) Micropapilar (2) Difusa (3) Focal (4) Mista (5) Atrófica

86 - Lesão perianal: (1) Não (2) Sim ( ) única ( ) múltipla

87 - EXAME GINECOLÓGICO: (1) lesão clínica (2) lesão subclínica (3) não visualizada

88 - CITOLOGIA TRÍPLICE: (1) Coletada (2) Não coletada



89 - BIÓPSIA: ( 1 ) Coletada. Localização (cod 81 e 82)..... ( 2 ) Não coletada

90 - PCR PARA HPV: ( 1 ) Coletada. vagina ( ) colo( ) perianal ( ) ( 2 ) Não coletada

### **EXAME CLÍNICO**

#### **AIDS (CLASSIFICAÇÃO DO CDC - 1993) :**

Preencher no caso de positividade do teste anti-HIV:

De acordo com tabela B (em anexo)

91 -

	A	B	C
I			
II			
III			

Preencher a tabela acima (com X) de acordo com as seguintes especificações:

92 - Níveis de CD4 sanguíneo:

( I ) > 500/mm<sup>3</sup>

( II ) entre 200 e 500/mm<sup>3</sup>

( III ) < 200/mm<sup>3</sup>

93 - Categorias clínicas:

(A) = assintomático, primo-infecção ou linfadenopatia generalizada persistente;

(B) = sintomático, sem critérios A ou C;

(C) = AIDS.

#### **Tabela A -**

**( REID e SCALZI, 1985)**

**Se existe um epitélio aceto-branco, aplique os critérios de Reid para a área mais significativa:**

#### **I -Margens periféricas da lesão:**

( 0 ) contorno condilomatoso ou micropapilar, bordos difusos, margens irregulares, lesões denteadas ou anguladas, lesões satélites acetobranças que se estendem mais além da zona de transformação:

( 1 ) lesões regulares com limites precisos e suaves, margens periféricas bem delimitadas;

( 2 ) limites que se confundem e se separam, bordos internos entre as áreas.

#### **II - Coloração precisa do acetobranqueamento**

( 0 ) brilhante, branco-neve, homogênea;

( 1 ) coloração intermediária. Epitélio cinza-branco, branco-sujo, brilhante .

( 2 ) opaco, branco-ostra.

#### **III - Padrão vascular:**

( 0 ) uniforme, de calibre fino, presente ao acaso com padrões pouco definidos;

( 1 ) ausência de vasos superficiais;

( 2 ) pontilhado ou mosaico definido. Vasos individualmente dilatados e que se encontram em padrões bem definidos e claramente demarcados.

#### **IV - Reação à tintura de Iodo**

( 0 ) Iodo positiva ou negativa leve;

( 1 ) Tingimento parcial do iodo, irregular como carcaça de tartaruga;

( 2 ) Significativamente negativa (Schiller positivo). Cor amarelo-mostarda.

**Tabela B****- Categoria A:**

Um ou mais critérios abaixo listados num adulto ou adolescente infectado pelo HIV, se não existirem qualquer critério das categorias B e C.

- (1) infecção assintomática pelo HIV;
- (2) linfadenopatia generalizada persistente ( linfonodos de > de 1 cm, território extra-inguinal, por mais de 3 meses);
- (3) primo-infecção sintomática (síndrome mononucleósica com febre, artralgia, mialgia, rash cutâneo, e às vezes, manifestações neurológicas)

**- Categoria B:**

Manifestações clínicas num adulto ou adolescente infectado pelo HIV, não fazendo parte da Categoria C e que responda no mínimo à uma das condições abaixo:

- elas são relacionadas ao HIV ou indicativas de déficit imunitário;
- elas têm evolução clínica ou resposta terapêutica complicada pela infecção pelo HIV.

As patologias seguintes fazem parte da Categoria B, mas a lista não é restritiva:

- (1) angiomatose bacilar;
- (2) candidíase orofaríngea;
- (3) candidíase vaginal persistente, frequente ou que responde mal ao tratamento;
- (4) displasia do colo (moderada ou grave);
- (5) carcinoma *in situ*;
- (6) síndrome constitucional (febre > 38,5°C; ou diarreia > 1 mês);
- (7) leucoplasia cabeluda da língua;
- (8) Zona recorrente ou invadindo mais de um dermatomo;
- (9) púrpura trombocitopênica idiopática;
- (10) salpingite, em particular com abscessos tubo-ovarianos;
- (11) neuropatias periféricas.

**- Categoria C:**

Esta categoria corresponde à definição de AIDS no adulto. Desde que um indivíduo tenha apresentado uma das patologias desta lista, ele é classificado definitivamente na Categoria C.

- (1) candidíase brônquica, traqueal ou pulmonar;
- (2) candidíase de esôfago;
- (3) câncer invasivo de colo uterino;
- (4) coccidioomicose disseminada ou extrapulmonar;
- (5) cryptococose extrapulmonar;
- (6) cryptosporidiose intestinal superior à 1 mês;
- (7) infecção por citomegalovírus (outras localizações que não fígado, baço ou gânglios);
- (8) retinite por citomegalovírus (com alteração da visão);
- (9) encefalopatia por HIV;
- (10) infecções herpéticas, úlceras crônicas > 1 mês, ou brônquicas, pulmonar ou esofageana;
- (11) histoplasmose disseminada ou extrapulmonar;
- (12) isosporidiose intestinal crônica (> 1 mês);
- (13) sarcoma de Kaposi;
- (14) linfoma de Burkitt;
- (15) linfoma imunoblástico;
- (16) linfoma cerebral primário;
- (17) infecção por *Mycobacterium avium* ou *Kansasii*, disseminada ou extrapulmonar;
- (18) infecção por *Micobacterium tuberculosis* (pulmonar ou extrapulmonar);
- (19) infecção por *Micobacteria*, identificada ou não, disseminada ou extrapulmonar;
- (20) pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
- (21) pneumopatia bacteriana recorrente;
- (22) leuco-encefalopatia multifocal progressiva;
- (23) septicemia por *Salmonella não typhi* recorrente;
- (24) toxoplasmose cerebral;
- (25) síndrome caquética devido ao HIV.

## **RECOMENDAÇÕES DO CDC PARA O RASTREAMENTO DOS ESFREGAÇOS DE PAPANICOLAOU EM MULHERES HIV-INFECTADAS**

1. Mulheres infectadas pelo HIV devem receber a recomendação de submeter-se a um exame ginecológico completo, inclusive com esfregaço Pap, como parte da sua avaliação clínica inicial.
2. Se o esfregaço Pap inicial estiver dentro dos valores normais, pelo menos um esfregaço Pap adicional deve ser obtido em aproximadamente 6 meses, para detectar a possibilidade de resultados falso-negativos no esfregaço inicial.
3. Se o esfregaço repetido for normal, mulheres infectadas pelo HIV devem receber a recomendação de realizar anualmente um esfregaço Pap.
4. Se o esfregaço Pap inicial e subsequente mostrarem inflamação grave com alterações celulares escamosas reativas, deve ser coletado um outro esfregaço Pap no período de 3 meses.
5. Se o esfregaço Pap inicial ou o de acompanhamento mostrar SIL (ou equivalentes), a mulher deve ser encaminhada para um exame colposcópico do trato genital inferior e, quando indicado, realizar as biópsias direcionadas colposcopicamente.

**Fonte: CDC: Sexually transmitted diseases guidelines. MMWR 42:90, 1993.**