

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Fabyola Jorge Cruz

**PERSISTÊNCIA DA INFECÇÃO PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM
MULHERES HIV-POSITIVO**

Belo Horizonte
2013

Fabyola Jorge Cruz

**PERSISTÊNCIA DA INFECÇÃO PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM
MULHERES HIV-POSITIVO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher, do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Prof. Dr. Victor Hugo de Melo.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Chefe

Prof. Cezar Alencar de Lima Rezende

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher

Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral

Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Prof. Selmo Geber

Prof. Fernando Marcos dos Reis

Ao meu marido, Juan,
pela compreensão e companheirismo
em todos os momentos.

Às minhas filhas, Júlia e Luísa,
sempre lindas, amor incondicional.

A minha mãe, Abka,
cujo incentivo e valorização da educação
desde a minha infância me fez estar sempre
em busca de novos conhecimentos.

Ao meu pai, Vicente,
que mesmo não estando entre nós
tenho certeza de que está torcendo pelo meu sucesso.

Minha eterna saudade!

Aos meus irmãos, Vicente Humberto, Ângela, Heloisa, Vicente Júnior e Fabrycia,
pelo sempre respeito e valorização minha
como pessoa e como profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Victor Hugo de Melo, pelos ensinamentos contínuos, paciência e dedicação e por me permitir fazer parte do grupo de pesquisa “A mulher e o HIV”.

À Dr^a Maria Inês de Miranda Lima, por acreditar no meu potencial e por estar sempre disponível em todos os momentos de minha vida.

À Dr^a. Ângela Cristina Labanca de Araújo, pela ajuda imprescindível na conclusão desta tese.

Ao colega Gustavo Alvarenga, por ter compartilhado o trabalho com seriedade e competência.

Aos colegas do Grupo HIV, pela ajuda semanal no atendimento às pacientes e pela colaboração na pesquisa.

Aos professores da Faculdade de Medicina, disciplinas Epidemiologia, Imuno-histoquímica, Estatística, em especial ao professor Enrico, pelos ensinamentos.

Ao estatístico André, que esteve sempre disponível.

Aos funcionários do Centro de Treinamento e Referência – Doenças Infecto-parasitárias (CTR-DIP) e ambulatório Jenny Faria, sempre dispostos a colaborar.

À equipe do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), em especial à Nara de Oliveira Carvalho, pela colaboração na pesquisa do papilomavírus humano (HPV).

Às pacientes, sem as quais este trabalho não teria sido possível.

**“O verdadeiro homem mede a sua força
quando se defronta com o obstáculo”.**

Antoine de Saint-Exupéry.

RESUMO

Introdução: a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV) oncogênico é imprescindível na progressão para a neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de alto grau e câncer cervical invasivo. Na imunossupressão por alguma causa, como nas mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), a persistência do HPV é mais elevada e está associada à NIC. **Objetivos:** detectar a persistência da infecção pelo HPV de alto risco em mulheres HIV-positivo; avaliar os possíveis fatores associados a essa persistência; avaliar a prevalência da infecção pelo HPV em mulheres HIV-positivo e possíveis fatores associados à prevalência do HPV de alto risco; avaliar a prevalência e incidência de NIC em mulheres HIV-positivo. **Métodos:** análise transversal e estudo de coorte em mulheres HIV-positivo atendidas no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz no período de 1997 a 2012. A reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção do HPV foi realizada à entrada das pacientes no estudo e no seguimento. A probabilidade das variáveis sociodemográficas, de comportamento e marcadores de progressão do HIV terem efeito na prevalência e na persistência do HPV de alto risco foi avaliada por regressão logística. O nível de significância para as análises foi de 0,05. **Resultados:** na análise transversal, das 532 mulheres a prevalência global foi de 68,2%, sendo o HPV 6 o mais prevalente, seguido pelo HPV 16. A prevalência de NIC na primeira consulta foi de 17,4% (N=93), sendo 12,2% (N=65) de NIC 1, 4,3% (N=23) NIC 2 e 0,9% (N=5) NIC 3. A prevalência do HPV diferiu nas mulheres com ou sem NIC na consulta basal. A prevalência foi de 63,7% nas mulheres sem NIC e o tipo de HPV mais prevalente o 6. Nas mulheres com NIC a prevalência foi de 88,1%, e o HPV 16 o mais prevalente. A carga viral ≥ 400 cópias/mL associou-se à prevalência do HPV de alto risco com *odds ratio* (OR) de 2,09 (intervalo de confiança - IC 95% de 1,41 a 3,11). A incidência de NIC foi de 3,5 por 100 pessoas-ano de seguimento. A idade <30 anos (OR de 0,29 e IC 95% de 0,15 a 0,57 para a idade ≥ 30 anos e valor $p < 0,005$); o estado civil solteira, separada, divorciada ou viúva (OR de 2,46 e IC a 95% de 1,30 a 4,63, e $p = 0,005$); e a contagem de CD4 < 200 células/mm³ (OR de 2,78 e IC de 1,16 a 6,67 e valor $p = 0,021$) associaram-se à persistência do HPV de alto risco. **Conclusões:** as mulheres HIV-positivo apresentaram elevada persistência do HPV, e o tipo 16 foi o mais persistente; a idade <30 anos, o estado civil solteira, separada, divorciada ou viúva e a contagem de CD4 baixa (< 200 células/mm³) associaram-se à persistência do HPV de alto risco; as mulheres HIV-positivo apresentaram elevada prevalência do HPV, e o tipo 16 foi mais prevalente; a carga viral alta do HIV associou-se à prevalência do HPV de alto risco; a incidência de NIC foi baixa e a NIC de alto grau e o câncer invasor foram infrequentes.

Palavras-chave: Vírus da imunodeficiência humana. Papilomavírus humano. Neoplasia intraepitelial cervical. Reação em cadeia de polimerase.

ABSTRACT

Introduction: persistent infection by human papillomavirus (HPV) is essential in oncogenic progression to cervical intraepithelial neoplasia (CIN) high-grade and invasive cervical cancer. In immunosuppression from any cause, as in women infected with human immunodeficiency virus (HIV), the persistence of HPV is higher and is associated with the CIN. **Objectives:** To detect the persistence of high-risk HPV infection in HIV-positive women; evaluate the possible factors associated with this persistence; evaluate the prevalence of HPV infection in HIV-positive women and possible factors associated with the prevalence of high-risk HPV and to evaluate the prevalence and incidence of CIN in HIV-positive women. **Methods:** A cross-sectional analysis and cohort study in HIV-positive women treated at the Center for Training and Reference Infectious and Parasitic Diseases Orestes Diniz from 1997 to 2012. The polymerase chain reaction (PCR) for HPV detection was performed to the input of the patients in the study and follow-up. The probability of sociodemographic, and behavioral markers of HIV progression have effect on the prevalence and persistence of high-risk HPV was assessed by logistic regression. The significance level for the analyzes was 0.05. **Results:** In cross-sectional analysis, from 532 women overall prevalence was 68.2%, and HPV 6 was the most prevalent, followed by HPV 16. The prevalence of CIN in the first consultation was 17.4% (N = 93) and 12.2% (N = 65) of CIN 1, 4.3% (N = 23) CIN 2 and 0.9% (N = 5) CIN 3. HPV prevalence differed in women with or without CIN on the baseline assessment. The prevalence was 63.7% in women without CIN and HPV type 6 was the most prevalent. In women with CIN prevalence was 88.1%, and HPV 16 was the most prevalent. The viral load ≥ 400 copies / mL was associated with the prevalence of HPV high risk with an odds ratio (OR) of 2.09 (confidence interval - CI 95% 1.41 to 3.11). The incidence of CIN was 3.5 per 100 person-years of follow up. Age <30 years (OR 0.29, 95% CI 0.15 to 0.57 for age ≥ 30 years, $p < 0.005$), marital status unmarried, separated, divorced or widowed (OR of 2.46, 95% CI 1.30 to 4.63, $p = 0.005$), and CD4 count <200 cells/mm³ (OR of 2.78 and CI 1.16 to 6.67 and p value = 0.021) were associated with persistent high-risk HPV. **Conclusions:** HIV-positive women had higher HPV persistence, and type 16 was the most persistent, age <30 years, marital status unmarried, separated, divorced or widowed and low CD4 count (<200 cells/mm³) associated to the persistence of high-risk HPV, HIV-positive women had a high prevalence of HPV and type 16 was more prevalent, the high HIV viral load was associated with the prevalence of high-risk HPV, the incidence of CIN was low and high-grade CIN and invasive cancer were infrequent.

Key words: Human immunodeficiency virus. Human papillomavirus. Cervical intraepithelial neoplasia. Polymerase chain reaction.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	<i>American Congress of Obstetricians and Gynecologists</i>
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARV	Antirretroviral
ASC-US	Atipias em células escamosas de significado indeterminado
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTR-DIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio-padrão
DST	Doença sexualmente transmissível
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
HAART	Terapia antirretroviral altamente potente
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno leucocitário humano
HPV	Papilomavírus Humano
HSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RH	<i>Relative Hazards</i>
RNA	Ácido ribonucleico
RR	Risco relativo
SI	Sem informação
SIL	Lesão intraepitelial escamosa
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1 - História natural do câncer cervical, após a infecção genital pelo HPV.....	19
FIGURA 2 - Desenho do estudo.....	32

Quadros

QUADRO 1 - Efeito estimado da relação entre persistência do HPV e neoplasia cervical.....	27
QUADRO 2 - Classificação da infecção pelo HPV.....	38
QUADRO 3 - Definição e categorias das variáveis comportamentais ou laboratoriais de progressão para o HIV	39
QUADRO 4 - Definição e categorias das variáveis sociodemográficas.....	39

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Frequência de mulheres segundo o resultado da PCR na entrada do estudo.....	41
TABELA 2 - Distribuição da frequência das variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão para o HIV.....	42
TABELA 3 - Prevalência do HPV na consulta inicial.....	44
TABELA 4 - Prevalência de NIC por biópsia do colo uterino na consulta inicial.....	45
TABELA 5 - Distribuição da prevalência dos tipos de HPV em casos com ou sem NIC no início do estudo.....	46
TABELA 6 - Análise comparativa univariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e a prevalência do HPV de alto risco.....	47
TABELA 7 - Análise comparativa multivariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e a prevalência do HPV de alto risco.....	48
TABELA 8 - Análise comparativa univariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e a prevalência do HPV 16.....	49
TABELA 9 - Análise comparativa multivariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e o HPV 16.....	50
TABELA 10 - Incidência de NIC pessoas-ano de acompanhamento.....	50
TABELA 11 - Classificação do HPV baseada no diagnóstico de HPV basal e no seguimento.....	51
TABELA 12 - Tempo de persistência para algum tipo de persistência, persistência para o HPV de alto e baixo risco e para tipo específico.....	52
TABELA 13 - Análise comparativa univariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e a persistência de algum tipo de HPV.....	53

TABELA 14 - Análise comparativa univariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e a persistência do HPV de alto risco.....	54
TABELA 15 - Análise comparativa multivariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e persistência de algum HPV e o HPV de alto risco.....	55

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 Papilomavírus humano (HPV).....	17
2.1.1 História natural do HPV.....	18
2.1.2 Persistência do HPV.....	20
2.1.3 Fatores que influenciam a persistência do HPV e a progressão para o câncer cervical.....	21
2.1.4 HIV, HPV e persistência do HPV.....	23
2.1.5 HIV, persistência do HPV e NIC.....	25
2.2 Rastreamento do câncer cervical em mulheres infectadas pelo HIV....	28
3 OBJETIVOS.....	30
3.1 Objetivo primário.....	30
3.2 Objetivos secundários.....	30
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	31
4.1 Considerações éticas.....	31
4.2 Desenho do estudo.....	31
4.3 Local do estudo.....	32
4.4 Período do estudo.....	32
4.5 Pacientes.....	32
4.5.1 Critérios de inclusão.....	33
4.5.2 Critérios de exclusão.....	33
4.6 Métodos.....	33
4.6.1 Acompanhamento das pacientes.....	33
4.6.2 Exames.....	34
4.6.3 Variável de medida de exposição e resultado.....	37

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

4.7 Método estatístico.....	40
4.7.1 Cálculo da amostra.....	40
4.7.2 Análise dos dados.....	40
5 RESULTADOS.....	41
5.1 Análise descritiva.....	41
5.2 Prevalência do HPV e de NIC.....	43
5.3 Incidência de NIC.....	50
5.4 Persistência do HPV.....	51
6 DISCUSSÃO.....	56
6.1 Prevalência do HPV.....	56
6.2 Prevalência e incidência de NIC.....	59
6.3 Persistência do HPV.....	60
7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	63
7.1 Coleta de dados.....	63
7.2 Perda de seguimento.....	63
7.3 Coleta da PCR.....	63
8 COMENTÁRIOS.....	65
9 CONCLUSÕES.....	66
REFERÊNCIAS.....	67
ANEXOS E APÊNDICES.....	76

1 INTRODUÇÃO

Desde 1974, quando o papilomavírus humano (HPV) foi pela primeira vez associado às neoplasias, outros estudos demonstraram ser a infecção por esse vírus o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino (ZUR HAUSEN, 2009). Os tipos de HPV 16 e 18 são encontrados em aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical (CLIFFORD *et al.*, 2003).

No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) de novos casos de câncer de colo uterino em 2012 foi de 17.540 casos; e de mortes em 2010 de 4.986 casos. É o segundo tumor mais frequente na população feminina e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (INCA, 2012). Nos Estados Unidos, a estimativa de novos casos de câncer de colo uterino em 2012 foi de 12.170 casos e de 4.220 mortes (SIEGEL *et al.*, 2012).

A infecção pelo HPV é comum, porém muitas infecções são transitórias e se resolvem espontaneamente. Por outro lado, a infecção persistente pelo HPV oncogênico é imprescindível na progressão para neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de alto grau e o câncer cervical invasivo (BOSCH *et al.*, 2002; KOSHIOL *et al.*, 2008).

Vários fatores influenciam na persistência do HPV, incluindo os ambientais ou exógenos, os associados ao hospedeiro e os virais. As mulheres em idade avançada (CASTLE *et al.*, 2005; LAI *et al.*, 2008), a coinfeção por *Chlamydia trachomatis* (SAMOFF *et al.*, 2005; SILINS *et al.*, 2005), a imunossupressão, como nas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (AHDIEH *et al.*, 2001; BRANCA *et al.*, 2003; D'SOUZA *et al.*, 2007; MINKOFF *et al.*, 2004), o tabagismo (GIULIANO *et al.*, 2002; MAUCORT *et al.*, 2010) e os fatores virais (GAGNON *et al.*, 2004; MAUCORT *et al.*, 2010; MUÑOZ *et al.*, 2009) têm sido consistentemente associados à persistência do HPV.

O grupo de pesquisa “A mulher e o HIV” da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) tem pesquisado por mais de 10 anos mulheres HIV-positivo, correlacionando-as à detecção de HPV e ao surgimento de NIC. O presente estudo consiste em uma coorte de mulheres infectadas pelo HIV e avaliou a prevalência do HPV, a prevalência e a incidência de NIC e a persistência do HPV.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Papilomavírus humano (HPV)

Mais de 100 tipos de HPV já foram descritos. Cerca de 40 infectam as mucosas, inclusive o epitélio anogenital (CDC, 2012a).

A infecção pelo HPV é, atualmente, a doença sexualmente transmissível mais comum em todo o mundo (de SANJOSÉ *et al.*, 2007). A incidência da infecção cervical em todo o mundo é de aproximadamente 10% e o risco de exposição à infecção é de 50 a 80%. A incidência e a prevalência variam com a idade, a frequência do teste e a localização geográfica (HATHAWAY, 2012).

A prevalência do HPV é mais alta em mulheres jovens e sexualmente ativas e, com avanço da idade, há declínio da prevalência (de SANJOSÉ *et al.*, 2007). O estudo ATHENA mostrou a diminuição da prevalência com a idade: 30,5% de 21 a 24 anos; 7,6% de 40 a 44 anos; e 5% com mais de 70 anos (WRIGHT *et al.*, 2012). Em outras pesquisas, contudo, há ainda um pico de prevalência na peri e pós-menopausa (de SANJOSÉ *et al.*, 2007).

Os fatores de risco da infecção pelo HPV são similares aos de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST). Eles incluem o número de parceiros sexuais, novos parceiros, coitarca precoce, DST prévia, imunossupressão (HIV, transplantadas ou uso crônico de corticoide), outras neoplasias associadas ao HPV e baixo nível socioeconômico. As mulheres de baixo nível socioeconômico têm menos acesso aos cuidados de saúde e rastreamento e ainda mais comumente estão expostas ao fumo. O uso de contraceptivo hormonal aumenta o risco do câncer de colo, mas não é claro se aumenta a infecção pelo HPV (HATHAWAY *et al.*, 2012).

Vários testes diagnósticos são utilizados para a detecção do HPV: hibridização do ácido nucleico (*southern blot*, hibridização *in situ*, hibridização *dot blot*);

amplificação de sinal (cervista, captura híbrida 2) e amplificação do ácido nucleico (reação em cadeia da polimerase – PCR -, PCR em tempo real, COBAS e outros) (ABREU *et al.*, 2012). O uso da pesquisa do ácido desoxirribonucleico (DNA) do HPV tem sido proposto como alternativa no rastreamento do câncer cervical, com a vantagem de ser mais sensível do que a citologia (ARBYN *et al.*, 2012; PATANWALA *et al.*, 2012).

Os tipos de HPV mais frequentemente encontrados no câncer cervical são: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58; outros quatro tipos são menos encontrados, HPV 39, 51, 56, 59. O risco de câncer é mais alto para a infecção pelo HPV 16 do que para outros tipos de alto risco. O HPV 68 foi classificado como provavelmente carcinogênico a humanos. Além disso, os tipos de HPV de alto risco foram classificados como possivelmente carcinogênicos: HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82. Outros tipos têm evidência limitada em humanos, HPV 30, 34, 69, 85, 97. Os HPVs 6 e 11 não são carcinogênicos em humanos (BOUVARD *et al.*, 2009).

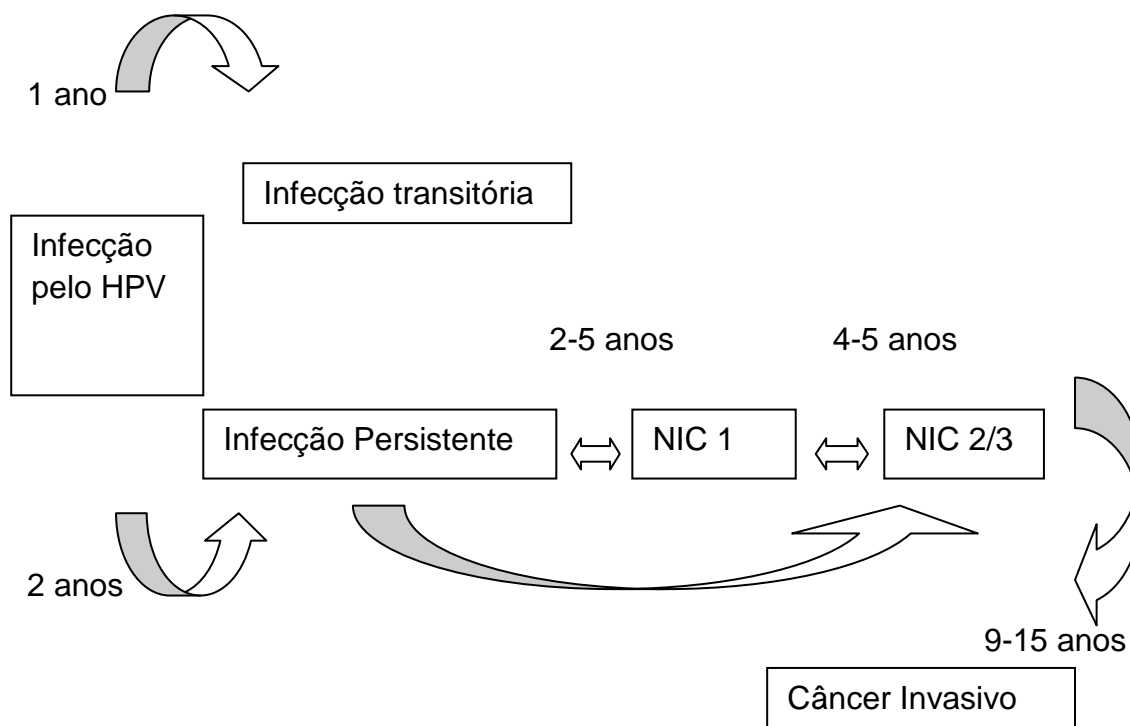
2.1.1 História natural do HPV

A maioria das infecções pelo HPV é transitória e assintomática. A infecção pelo HPV 16 tende a persistir por mais tempo do que a infecção por outros tipos desse vírus, mas grande parte das infecções se torna indetectável com dois anos (MUÑOZ *et al.*, 2009; RICHARDSON *et al.*, 2003). Muitas mulheres com HPV transitório podem desenvolver células atípicas de significado indeterminado (ASC-US) ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL). Somente 10% das mulheres infectadas pelo HPV desenvolvem infecção persistente. As que apresentam infecção persistente pelo HPV de alto risco têm mais chances de desenvolver as lesões precursoras do câncer cervical e o câncer (CDC, 2012b).

Muitos HPVs de alto risco clareiam em seis a 18 meses e as infecções de baixo risco em quatro a 13 meses (HATHAWAY, 2012; RICHARDSON *et al.*, 2003; ROSITCH *et al.*, 2012). A duração da infecção foi mais longa para os HPVs 31, 33 e 16 (ROSITCH *et al.*, 2012).

A FIG. 1 é uma representação esquemática da história natural do desenvolvimento do câncer cervical ao longo do tempo, após a infecção genital pelo HPV.

FIGURA 1 – História natural do câncer cervical, após a infecção genital pelo HPV



Fonte: modificado de Pagliusi *et al.* (2004).

A NIC 1 tem alta taxa de regressão; 60% resolvem sem tratamento e 10% progridem para NIC 2 ou 3. Por outro lado, a NIC 2 progride para a NIC 3 em 22% dos casos. A infecção pelo HPV pode, ainda, evoluir diretamente para NIC 2 ou 3, sem passar pela NIC 1 (PAGLIUSI *et al.*, 2004).

O mecanismo do HPV na carcinogênese está relacionado à persistência do HPV e à integração desse vírus ao DNA celular. Há aumento das proteínas virais E6 e E7, que são capazes de seletivamente degradar as proteínas p53 e RB, as quais são reguladoras negativas celulares (BOSCH *et al.*, 2002).

Embora muitas mulheres adquiram a infecção pelo HPV, a maioria não progride para o câncer cervical. Há cofatores que podem estar envolvidos no processo da doença. Os cofatores em potencial são: exógenos (contraceptivos hormonais, tabagismo, paridade e a coinfeção com outras DSTs), virais (infecções por tipos específicos, coinfeções por outros tipos de HPV, variantes do HPV e carga viral) e do hospedeiro (hormônios endógenos, fatores genéticos e outros fatores relacionado à resposta imune) (MUÑOZ *et al.*, 2006).

2.1.2 Persistência do HPV

A persistência do HPV é comumente definida como dois ou mais testes de DNA positivos para HPV, realizados em dois diferentes momentos (ELLERBROCK *et al.*, 2000; HAWES *et al.*, 2006; KJAER *et al.*, 2002). Outro investigador avaliou a persistência do HPV usando o tempo de *clearance* (MUÑOZ *et al.*, 2009).

O risco de NIC 2-3 é mais elevado se o HPV de alto risco é detectado em duas visitas consecutivas do que se a infecção é positiva somente em um único momento (MUÑOZ *et al.*, 2009). No estudo de Kjaer *et al.* (2002), a detecção do mesmo tipo de HPV em dois momentos esteve associada à lesão intraepitelial de alto grau na cérvix uterina.

A persistência do HPV foi forte e consistentemente associada à neoplasia intraepitelial de alto grau (KOSHIOL *et al.*, 2008; MUÑOZ *et al.*, 2009) e ao câncer cervical, sobretudo se estava presente uma longa duração da infecção pelo HPV (>12 meses) e amplo intervalo da positividade de dois testes do DNA do HPV (>6 meses ou >12 meses) (KOSHIOL *et al.*, 2008).

A persistência do HPV em diversos estudos varia de 16 a 88% para algum HPV, de 18 a 90% para o HPV de alto risco e de 50 a 100% para o HPV 16 (ROSITCH *et al.*, 2012). A persistência tipo específico (mesmo tipo de HPV em dois momentos diferentes) ocorreu em 33% dos casos em uma coorte na Colômbia (MUÑOZ *et al.*, 2009) e em 13% no estudo de Plummer *et al.* (2007).

Estudos têm avaliado o uso repetido do teste do HPV no rastreamento do câncer cervical em associação com a colpocitologia oncótica, realizando-se a colposcopia somente se o HPV estiver persistente ou se a colpocitologia estiver alterada (DILLNER *et al.*, 2008). Comparado com o rastreamento por citologia isolada, a associação da citologia com a pesquisa do DNA do HPV resulta em aumento de 35% na sensibilidade para detectar NIC 3 e câncer cervical, sem redução estatisticamente significativa no valor preditivo positivo (NAUCLER *et al.*, 2009). Ambos os testes são mais específicos e de menos sensibilidade em mulheres com mais de 30 anos (KULASINGAM *et al.*, 2002).

A repetição do teste de DNA do HPV mostra benefício para o rastreamento do câncer cervical (MARKS *et al.*, 2012; ROSITCH *et al.*, 2012). Independentemente do método utilizado (captura híbrida ou PCR), a detecção repetida de algum HPV de alto risco ou de HPV de alto risco tipo-específico, com 12 ou 24 meses de intervalo, aumentou a especificidade duas vezes, mas diminuiu 20% ou menos da sensibilidade na detecção de NIC 2 ou 3, comparada com um único teste de DNA do HPV de alto risco positivo (MARKS *et al.*, 2012).

2.1.3 Fatores que influenciam a persistência do HPV e a progressão para o câncer cervical

Na população regularmente rastreada, o câncer cervical raramente irá se desenvolver, mesmo diante de infecção persistente pelo HPV, pois as lesões precursoras de alto grau são precocemente detectadas e tratadas (CDC, 2012b).

A idade tem sido associada à persistência do HPV (CASTLE *et al.*, 2005; LAI *et al.*, 2008). Castle *et al.* (2005) referem que mais de 50% das infecções foram persistentes em mulheres com idade maior ou igual a 65 anos. Quando avaliada a persistência do HPV 16 nessa mesma faixa etária, a percentagem foi de 70% (CASTLE *et al.*, 2005). Já para Muñoz *et al.* (2009), as mulheres mais jovens (menos de 30 anos) tiveram tempo mais longo de infecção pelo HPV 16.

Na imunossupressão por alguma causa, como nas mulheres infectadas pelo HIV, a persistência do HPV é mais elevada (AHDIEH *et al.*, 2001; BRANCA *et al.*, 2003; D'SOUZA *et al.*, 2007; MINKOFF *et al.*, 2004).

Estudo prospectivo demonstrou que, nas mulheres tabagistas, a duração da infecção pelo HPV aumenta e a probabilidade de clareamento da infecção pelo vírus oncogênico diminui, quando comparadas com as que nunca fumaram (GIULIANO *et al.*, 2002). Além disso, as mulheres em uso de mais de 20 cigarros por dia têm probabilidade aumentada de persistência do HPV, comparadas com as que fumam 10 ou menos cigarros/dia (*odds ratio* - OR=1,43; Intervalo de Confiança - IC a 95%:1,02-2,01) (MAUCORT *et al.*, 2010).

A multiparidade está associada à lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e câncer cervical em mulheres expostas ao HPV de alto risco (HILDESHEIM *et al.*, 2001). As mudanças hormonais induzidas pela gravidez poderiam manter a zona de transformação do colo uterino na ectocérvice (ectopia), facilitando a direta exposição do HPV e outros cofatores (MUÑOZ *et al.*, 2002). Contudo, em outro estudo, a multiparidade não esteve associada à persistência do HPV no seguimento em curto prazo (MAUCORT *et al.*, 2010).

O uso de contraceptivos orais por longo tempo aumenta o risco de carcinoma cervical em mulheres que são positivas para o DNA do HPV no colo uterino (MORENO *et al.*, 2002). Em curto prazo, entretanto, o uso de contraceptivo oral não esteve associado à persistência do HPV (MAUCORT *et al.*, 2010).

As coinfeções cervicais, como a *Chlamydia trachomatis*, parecem estar associadas ao câncer cervical. Um possível mecanismo seria a inflamação induzida por esse microrganismo, que resultaria no impedimento da capacidade de clarear a infecção pelo HPV na cérvice uterina (SAMOFF *et al.*, 2005; SILINS *et al.*, 2005).

Pesquisas têm também sugerido o papel de fatores virais (carga viral e variantes moleculares) na persistência e progressão do HPV. A carga viral do HPV foi considerada o mais importante fator de persistência do HPV no estudo de Muñoz

et al. (2009). Todas as infecções pelo HPV com baixa carga viral clarearam em dois anos de seguimento, enquanto as com carga viral alta persistiram por mais tempo. Entretanto, no seguimento de cinco anos a maioria das infecções pelo HPV tinha clareado. O polimorfismo viral nos tipos de HPV 33 e 35 associou-se à infecção persistente pelo HPV (GAGNON *et al.*, 2004).

Os tipos de HPV de alto risco são mais persistentes do que os tipos de baixo risco oncogênico (RALSTON *et al.*, 2009; ROSA *et al.*, 2008).

O fato de a infecção pelo HPV nem sempre progredir para neoplasia também sugere que variações interpessoais do sistema imune possam ter papel no *clearance* da infecção pelo HPV e/ou na sua aquisição. Tais mecanismos podem estar vinculados ao antígeno leucocitário humano (HLA) (WANG; HILDESHEIM, 2003).

2.1.4 HIV, HPV e persistência do HPV

A infecção pelo HPV pode ser um cofator na aquisição do HIV. Estudo de revisão recente demonstrou que o risco de aquisição do HIV por mulheres dobrou com a infecção pelo HPV prevalente, por algum tipo e também pelo tipo de HPV de alto ou baixo risco (HOULIHAN *et al.*, 2012).

A infecção pelo HIV está fortemente associada à alta prevalência, incidência e persistência de infecção pelo HPV e relacionada à mais alta prevalência, incidência, persistência e progressão para lesões intraepiteliais escamosas (de VUYST *et al.*, 2008). A prevalência global do HPV em mulheres HIV-positivo, conforme Clifford, Gonçalves e Franceschi (2006), foi de 36,3% para algum tipo de HPV. Os seis tipos de alto risco mais comuns foram: 16, 58, 18, 52, 31 e 33. O tipo de HPV 16 foi também o mais comum nas mulheres com alteração na citologia. A prevalência do HPV em mulheres HIV-positivo atendidas no Hospital das Clínicas da UFMG, em Belo Horizonte, foi de 68,1% (ARAÚJO *et al.*, 2012).

A prevalência de algum HPV de alto risco na Europa (HEARD *et al.*, 2013) em mulheres HIV-positivo, foi mais elevada naquelas com imunossupressão ou com

alterações na citologia cervical, sendo 34,9% se a citologia era normal, 77,2% se a citologia apresentava ASCUS/LSIL e 90,8% se HSIL. O HPV 16 foi o mais prevalente.

A infecção pelo HPV persistente ocorre mais frequentemente em mulheres HIV-positivo comparada às HIV-negativo. A persistência de algum tipo de HPV ocorreu em 24% em mulheres HIV-positivo e em 4% nas HIV-negativo (AHDIEH *et al.*, 2000) e a detecção persistente de tipos de HPV de alto risco também ocorreu mais nas HIV-positivo do que nas HIV-negativo (61% vs. 35%, respectivamente; $p < 0,01$). A persistência de algum tipo de HPV foi constatada em 61% nas mulheres com HIV e em 23% nas sem HIV; e a persistência do HPV 16 e 18 em 13% em mulheres HIV-positivo e em 2% nas HIV-negativo segundo Ellerbrock *et al.* (2000). Del Mistro *et al.* (2004) salientaram que a persistência de algum tipo de HPV aconteceu em 21% dos casos; e a persistência do mesmo tipo de HPV em 41,5%, sendo o HPV de alto risco em 71% e de baixo risco em 29%. Para Minkoff *et al.* (1998), a persistência do HPV de alto risco foi de 18%.

Autores têm associado a persistência do HPV à contagem de linfócitos T CD4+. Ahdieh *et al.* (2001) obtiveram persistência do HPV 1,9 vez mais nas mulheres com a contagem de células de CD4+ abaixo de 200 células/mm, comparadas com as que apresentavam contagem de células CD4+ acima de 500 células/mm³. A prevalência da infecção persistente pelo HPV pode variar de acordo com a contagem de células CD4+, sendo 33, 24 e 19%, de acordo com CD4+ menos de 200, entre 200-500 e mais de 500 células/mm³ (GOLDIE *et al.*, 2001). Outro estudo encontrou associação entre a contagem de células CD4+ se o HPV foi incidente e não no HPV persistente (STRICKLER *et al.*, 2005). Outra pesquisa envolvendo mulheres HIV-positivo e negativo revelou incidência do *clearance* do HPV 0,29 e 0,10, respectivamente, naquelas com contagem de células CD4+ acima de 200 e nas que apresentaram contagem de células CD4+ inferior a 200 (AHDIEH *et al.*, 2000).

Permanece controverso se o uso da terapia antirretroviral (ARV) tem impacto na evolução das anormalidades cervicais. Segundo Fife *et al.* (2009), com o uso da terapia antirretroviral altamente potente (HAART) houve declínio na detecção do

HPV de 66 para 49%, após 96 semanas de seguimento de 146 mulheres infectadas pelo HIV. Outro estudo, entretanto, mostrou que a HAART não reduziu a prevalência e a persistência da infecção pelo HPV (DEL MISTRO *et al.*, 2004; LILLO *et al.*, 2001) de alto risco ou influenciou na história natural das lesões cervicais, comparando mulheres tratadas com as não tratadas (LILLO *et al.*, 2001).

A infecção pelo HPV persiste em elevada proporção de pacientes recebendo HAART (CONLEY *et al.*, 2002; de SANJOSÉ; PALEFSKY, 2002; LILLO *et al.*, 2001). Embora os regimes de antirretrovirais tenham claro efeito em restituir a capacidade imune em termos de aumento da contagem de células CD4+, não parece ser suficiente para influenciar na persistência do HPV de alto risco.

A persistência do HPV em mulheres HIV-positivo tem sido também associada à carga viral alta do HPV (FONTAINE *et al.*, 2008).

A mediana da duração da infecção pelo HPV é mais longa para a maioria dos tipos de HPV, individualmente, em mulheres HIV-positivo comparadas com as HIV-negativo (KOSHIOL *et al.*, 2006).

2.1.5 HIV, persistência do HPV e NIC

A incidência de lesão intraepitelial escamosa (SIL) é mais alta nas mulheres HIV-positivo quando comparas com as HIV-negativo (ELLERBROCK *et al.*, 2000; 2 - MASSAD *et al.*, 2008a). Ellerbrock *et al.* (2000) apuraram incidência de SIL de 8,3 e 1,8 casos por 100 pessoas-ano no seguimento de HIV-positivo e negativo, respectivamente ($p < 0,001$). Na publicação de Massad *et al.* (2008a) foi apresentada coorte de 2.623 mulheres com média de tempo de seguimento de 8,4 anos. Esses autores encontraram incidência de anormalidade no exame citológico em mulheres HIV-positivo de 179 casos por 1.000 pessoas-ano de seguimento; e nas mulheres HIV-negativo a incidência foi de 75 casos por 1.000 pessoas-ano de seguimento.

A incidência de SIL em mulheres HIV-positivo está correlacionada ao *status* do HPV no início do estudo, sendo mais elevada se o DNA do HPV é positivo. A incidência de SIL varia de 5 a 15% em diferentes estudos (ELLERBROCK *et al.*, 2000; KELLER *et al.*, 2012) se o HPV é negativo na primeira consulta; e é em torno de 54% na presença basal de HPV do tipo 16 ou 18 (ELLERBROCK *et al.* 2000).

A incidência da NIC em mulheres HIV-positivo está também associada a outros fatores. Pesquisa realizada no Hospital das Clínicas da UFMG (Belo Horizonte) concluiu que as mulheres que tiveram a primeira relação sexual com idade ≤ 18 anos (risco relativo - RR = 2,57; IC de 95%=1,24-5,35) e as que nunca usaram antirretrovirais ou que usaram somente na gravidez (RR=2,34; IC 95%=1,31-4,19) exibiram alto risco de desenvolverem NIC (ARAÚJO *et al.*, 2012).

A persistência do HPV está associada à SIL do colo uterino em mulheres HIV-positivo, com RR que varia de 1,0 para LSIL a 47,1 para HSIL, conforme demonstrado em vários estudos, apresentados no QUADRO 1. Em todos os estudos o HPV foi detectado pela técnica de PCR; e o *status* de HPV basal aceito foi o de HPV-positivo ou negativo (HAWES *et al.*, 2006; KOSHIOL *et al.*, 2008).

QUADRO 1 – Efeito estimado da relação entre persistência do HPV e neoplasia cervical

Autor	Exame basal	Exame final	Tipo do HPV	Mínimo de persistência do HPV	Referência HPV	N	Medida efeito IC 95%
Ahdieh <i>et al.</i> (2000)	Alguma lesão	NIC	Todos	6-12	Misto	107	RR 9,3 2,1-40,6
Gagnon <i>et al.</i> (2005)	Normal	SIL	31	6-12	Transitório	35	RR 2,0 0,9-4,4
Aho <i>et al.</i> (2004)	Normal	SIL	52	6-12	Transitório	44	RR 2,8 0,8-10,4
Aho <i>et al.</i> (2004)	Normal	LSIL	52	6-12	Transitório	29	RR 2,6 0,1-49,7
Aho <i>et al.</i> (2004)	Normal	HSIL	52	6-12	Transitório	42	RR 2,7 0,7-9,8
Moscick <i>et al.</i> (2004)	Alguma lesão	HSIL	Todos	NA	Negativo	256	HR 1,3 1,1-1,5
Del Mistro <i>et al.</i> (2004)	Alguma lesão	LSIL	Todos	>12	Negativo	123	RR 1,7 1,1-2,5
Del Mistro <i>et al.</i> (2004)	Alguma lesão	LSIL	Todos	>12	Transitório	103	RR 1,0 0,7-1,4
Del Mistro <i>et al.</i> (2004)	Alguma lesão	LSIL	Todos	>12	Misto	148	RR 1,3 0,99-1,8
Del Mistro <i>et al.</i> (2004)	Alguma lesão	HSIL	Todos	>12	Negativo	172	RR 17,5 2,49-123,3
Del Mistro <i>et al.</i> (2004)	Alguma lesão	HSIL	Todos	>12	Transitório	155	RR 2,8 1,1-7,1
Del Mistro <i>et al.</i> (2004)	Alguma lesão	HSIL	Todos	>12	Misto	201	RR 5,7 2,4-13,7
Del Mistro <i>et al.</i> (2004)	Alguma lesão	HSIL	Todos	>12	Negativo	106	RR 18,1 2,6-125
Del Mistro <i>et al.</i> (2004)	Alguma lesão	HSIL	Todos	>12	Transitório	90	RR 2 0,9-4,7
Del Mistro <i>et al.</i> (2004)	Alguma lesão	HSIL	Todos	>12	Misto	119	RR 5,2 0,9-4,7
Ellerbrock <i>et al.</i> (2000)	Algum ASC-US	SIL	Algum não 16/18	6-12	Misto	512	RH 7,6 1,9-30,3
Ellerbrock <i>et al.</i> (2000)	Algum ASC-US	SIL	16/18	6-12	Misto	512	RH 11,6 2,7-50,7
Ellerbrock <i>et al.</i> (2000)	Algum ASC-US	SIL	Algum não 16/18	6-12	Misto	223	RH 8,9 (1,2-66,2)
Ellerbrock <i>et al.</i> (2000)	Algum ASC-US	SIL	16/18	6-12	Misto	223	RH 11 1,4-88,7
Hawes <i>et al.</i> (2006)	Algum ASC-US	HSIL	Oncogênico	4	Negativo	246	HR 47,1 16,3-135,9

ASC-US= atipias em células escamosas de significado indeterminado; HSIL= lesão intraepitelial escamosa de alto grau; IC= intervalo de confiança; LSIL= lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; NIC= neoplasia intraepitelial cervical; RH= *relative hazards*; SIL= lesão intraepitelial escamosa; RR= risco relativo (modificado de HAWES *et al.*, 2006; KOSHIOL *et al.*, 2008).

No seguimento de 30 meses do estudo de Ellerbrock *et al.* (2000), os fatores de riscos significativos para SIL incidente foram: a infecção pelo HIV (RR 3,2; 95% de IC-1,7-6,1), a detecção do DNA do HPV transitório (RR 5,5; 95% de IC-1,4-21,9), a persistência do DNA do HPV de outros tipos, não HPV 16 ou 18 (RR 7,6; 95% de IC-1,9-30,3), a detecção de DNA do HPV 16 ou 18 (RR 11,6; 95% de IC-2,7-50,7) e a idade jovem (<37,5 anos; RR 2,1; 95% de IC-1,3-3,4).

A imunossupressão tem sido investigada se está associada ao desenvolvimento de HSIL em mulheres HIV-positivo. Entretanto, essa associação não foi comprovada (ELLERBROCK *et al.*, 2000; HAWES *et al.*, 2006).

A infecção persistente pelo HPV é considerada o fator de risco independente mais importante para SIL (DELMAS *et al.*, 2000; HAWES *et al.*, 2006).

2.2 Rastreamento do câncer cervical em mulheres infectadas pelo HIV

As mulheres infectadas pelo HIV que recebem rastreamento regular e seguimento recomendado após o tratamento não têm alta incidência de câncer cervical quando comparadas com as HIV-negativo (MASSAD *et al.*, 2004; MASSAD *et al.*, 2009). Por isso, devem ter rastreamento por citologia cervical duas vezes no primeiro ano após o diagnóstico de HIV e, se o resultado for normal, passam a ser rastreadas anualmente (ACOG, 2009; KAPLAN *et al.*, 2009).

O uso do teste do HPV em situações de citologia alterada ainda não está estabelecido. As mulheres infectadas pelo HIV com alterações citológicas leves, colposcopia satisfatória e sem evidência de NIC de alto grau devem ter citologia repetida com seis e 12 meses (WRIGHT *et al.*, 2007). A incidência de SIL foi mais elevada (39% vs. 25%) se a citologia no início do estudo foi de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) comparado com a citologia cervical normal (ELLERBROCK *et al.*, 2000).

As mulheres com infecção pelo HIV e relato de NIC de alto grau antes ou no momento da histerectomia são de alto risco de anormalidades na citologia vaginal

subsequente, comparada com a população geral, assim justificando o controle com a citologia (PARAMSOTHY *et al.*, 2004).

As adolescentes com HIV têm incidência de displasia cervical no rastreamento mais alta que as HIV-negativo (MASSAD *et al.*, 2008b; MOSCICKI *et al.*, 2004; WILLIAMS *et al.*, 2009), mas a incidência de anormalidades de alto grau (HSIL, NIC 2 e 3) parece ser baixa (MASSAD *et al.*, 2008b).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Detectar a persistência da infecção pelo HPV de alto risco em mulheres HIV-positivo.

3.2 Objetivos secundários

- Identificar os possíveis fatores associados à persistência do HPV de alto risco em mulheres HIV-positivo.
- Estabelecer a prevalência da infecção pelo HPV em mulheres HIV-positivo e possíveis fatores associados à prevalência do HPV de alto risco.
- Indicar a prevalência e incidência de NIC em mulheres HIV-positivo.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Considerações éticas

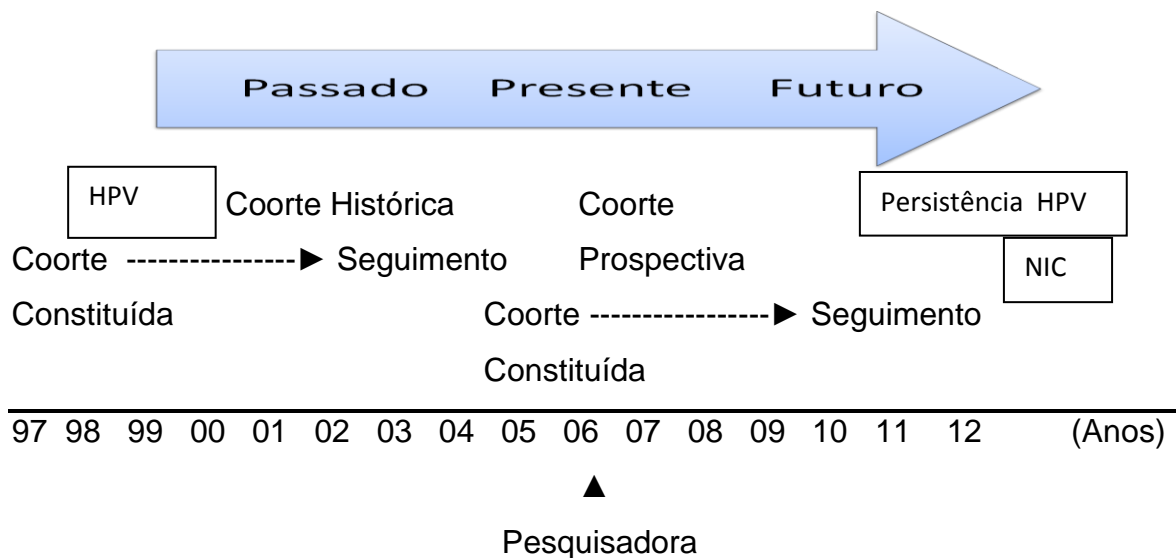
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (ANEXO A). As pacientes foram orientadas e convidadas a participar da pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

4.2 Desenho do estudo

A pesquisa tem dois componentes principais:

- Estudo transversal: os dados foram avaliados no momento da entrada da paciente no estudo.
- Estudo de coorte histórica e prospectiva: na coorte histórica, os dados foram coletados retrospectivamente nos prontuários de pacientes infectadas pelo HIV que tinham sido atendidas no Centro de Treinamento e Referência para Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP) Orestes Diniz (Prefeitura de Belo Horizonte e Hospital das Clínicas da UFMG). Na coorte prospectiva, os dados foram coletados a partir da data da entrada das pacientes atendidas no CTR-DIP Orestes Diniz ou no ambulatório Jenny Faria, do Hospital das Clínicas da UFMG. Todas as mulheres eram infectadas pelo HIV e realizaram o teste de biologia molecular na primeira consulta ginecológica e em consulta subsequente.

FIGURA 2 - Desenho do estudo



Modificado de Fletcher e Fletcher (2008).

4.3 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no ambulatório de ginecologia do CTR-DIP Orestes Diniz e no Ambulatório Jenny Faria.

4.4 Período do estudo

- Estudo transversal: junho de 1997 a agosto de 2012.
- Coorte histórica: a pesquisa retrospectiva compreendeu pacientes atendidas de junho de 1997 a dezembro de 2006.
- Coorte prospectiva: o período de entrada na pesquisa teve início em janeiro de 2007 a outubro de 2012

4.5 Pacientes

Pacientes HIV-positivo atendidas no setor de ginecologia do CTR-DIP e no Ambulatório Jenny Faria, onde fazem acompanhamento clínico e exames ginecológicos de rotina.

Inicialmente, as pacientes, após o adequado esclarecimento sobre os procedimentos a serem executados na pesquisa, foram solicitadas a assinar o TCLE (APÊNDICE A). O questionário de pesquisa padronizado foi feito na consulta inicial e nas avaliações subsequentes (APÊNDICE B).

Na pesquisa retrospectiva de prontuários foi utilizado formulário para coleta de dados da coorte histórica (APÊNDICE C).

4.5.1 Critérios de inclusão

- Mulheres HIV-positivo, com infecção determinada pelo teste *enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA) ou similar e confirmada por *western blot*.
- As que aceitaram participar do estudo, assinando o TCLE, respondendo à entrevista inicial e subsequente e que permitiram o exame físico.
- Ter realizado exame físico, colpocitológico e pesquisa do DNA do HPV em consulta inicial (estudo transversal). Para a coorte (persistência do HPV) a pesquisa do DNA do HPV deve ainda ter sido feita no seguimento.

4.5.2 Critérios de exclusão

- Pacientes hysterectomizadas e gestantes.
- Não concordaram em participar do estudo.
- Pacientes com história de câncer cervical
- Para a coorte (incidência de NIC), as pacientes com citologia ou biópsia cervical com NIC, na primeira consulta, foram excluídas.

4.6 Métodos

4.6.1 Acompanhamento das pacientes

Foi realizada nova avaliação citocolposcópica e obtida amostra cervical para PCR do HPV a cada seis meses ou mais. Na ocorrência de alteração colposcópica,

procedeu-se à biópsia do colo uterino, independentemente do resultado citológico.

4.6.2 Exames

Os seguintes exames foram realizados em todas as pacientes:

A) Teste de triagem sorológica para o vírus da imunodeficiência humana

Todas as pacientes apresentaram teste sorológico positivo para HIV segundo a Portaria nº 488, de 17 de junho de 1998, da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

B) Coleta de material para colpocitologia oncótica

Para a coleta de material para colpocitologia oncótica, foram utilizadas a espátula de Ayre e a escova (*"citobrush"*). Os laudos foram emitidos segundo a classificação de Bethesda.

C) Colposcopia

Foi aplicada solução de ácido acético a 3% sobre o colo uterino com o objetivo de pesquisar áreas acetobranças. Após a primeira avaliação, o colo foi corado com o teste de Schiller e observada a presença ou não de área iodo-negativa. A seguir, usaram-se o bissulfito de sódio a 5% para descolorir o colo e a colposcopia. A classificação colposcópica considerada foi a internacional (ANEXO B).

D) Biópsia do colo uterino

Diante de lesão suspeita de NIC foi realizada biópsia sob visão colposcópica, utilizando-se a pinça de Gaylor-Medina. O material de biópsia foi fixado em formol a 10%, processado para estudo histopatológico de rotina e corado pela hematoxilina-eosina. Os exames foram feitos no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG.

A análise e descrição histopatológica foram baseadas na classificação proposta por Richart (1973) e a terminologia para a descrição histopatológica das lesões precursoras do câncer cervical segundo a orientação de Wright *et al.* (1994), baseada na classificação de Richart (ANEXO C).

E) Técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR)

Foi coletado raspado da cérvix com a espátula e armazenado em recipiente contendo soro fisiológico. As amostras foram enviadas ao Laboratório de Genética e Biologia Molecular do Núcleo de Ações e pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da UFMG e conservadas em geladeira até o seu processamento (no máximo 24 horas após a entrega). A extração do DNA foi obtida mediante as seguintes etapas: o DNA de todas as amostras foi submetido primeiramente à amplificação para o gene da globina, que é utilizado para avaliar a qualidade do DNA extraído; para a detecção do HPV, o DNA extraído é amplificado por meio de PCR e *nested* PCR, usando-se os conjuntos de iniciadores MY09/MY11 e GP5+/GP6+; para a genotipagem por PCR, foram realizadas reações independentes para cada tipo de HPV.

Na análise das sequências a escolha da região a ser analisada é baseada nos polimorfismos encontrados na região amplificada (L1) mediante alinhamento da sequência nucleotídica dos principais tipos virais identificados até o momento, cujas sequências estão disponíveis no *site* ICTVdB (<http://www.ictvdb.rothamsted.ac.uk/>). Cada sequência é editada, sendo selecionada a região de interesse, que será alinhada às sequências de referência disponíveis e comparada por consulta ao *GeneBank*, banco de dados *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast> -, possibilitando a identificação do genótipo viral.

Os testes de biologia molecular para detecção do HPV foram realizados de diferentes formas ao longo da coorte:

- 1997 a 2006: a PCR para o HPV era disponibilizada somente para as mulheres que chegavam ao ambulatório pela primeira vez. Pela PCR para

o HPV era realizada a detecção e a tipagem dos seguintes vírus: 6, 11, 16, 18, 31, 33 e 35.

- 2006 a 2008: entre outubro de 2006 e fevereiro de 2008 era realizada primeiro a PCR para os tipos: 6, 11, 16, 18, 31, 33 e 35 e, caso houvesse tipos virais diferentes dos citados anteriormente, era realizado o sequenciamento. Entretanto, quando a paciente apresentasse mais de um tipo viral no sequenciamento (mistura de sequências) e os tipos virais presentes fossem diferentes dos tipos identificados pelas sete sondas disponíveis, o diagnóstico liberado era: HPV-positivo, sem tipagem definida.
- 2008: a partir de março de 2008 passou-se a realizar em primeiro lugar o sequenciamento. Caso houvesse múltiplos tipos de HPV impedindo o diagnóstico do tipo viral, era realizada a PCR para 11 tipos virais. Foram acrescentados mais quatro tipos virais (39, 45, 56 e 58) no processo da PCR. Desta forma, a PCR, quando era realizada, detectava 11 tipos virais: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 56 e 58.

Em todos os casos em que não foi possível a amplificação do DNA pelo gene da globina, o resultado foi de reação inibidora, não sendo possível a análise da presença ou não do HPV.

F) Contagem de linfócitos T CD4+

As dosagens de linfócitos T CD4+ foram feitas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG. Foi considerado o resultado do exame mais próximo da consulta.

A contagem de linfócitos T CD4+ foi realizada a partir de anticorpos monoclonais para uso comercial e de citometria de fluxo. O número absoluto dos linfócitos T CD4+ é calculado baseado na contagem total de linfócitos. Foram criados dois cortes para cada categoria de linfócitos T CD4+: <200 células/mm³; e ≥200 células /mm³.

G) Carga viral: os testes utilizados

- Nuclisens HIV-1 ácido ribonucleico (RNA) QT, tecnologia amplificação de sequências de base de ácidos nucleicos (NASBA) do fabricante Organon - Teknika, com limite de detecção de 400 cópias/mL e 80 cópias/mL.
- Quantiplex HIV RNA 3,0, tecnologia bDNA (*“branched chain deoxyribonucleic acid”*) utiliza moléculas de DNA ramificadas, do fabricante Bayer, com limite inferior de detecção de 50 cópias/mL e superior de, no máximo, 500.000 cópias/mL (BAYER, 2000).

Os dois testes foram realizados no Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da UFMG ou pela Fundação Ezequiel Dias (Instituto Octávio Magalhães), Divisão de Epidemiologia e Controle de Doenças, Laboratório de Virologia.

4.6.3 Variável de medida de exposição e resultado

A exposição foi medida pela existência ou não do HPV no colo uterino por teste de biologia molecular. A variável resposta foi a persistência do HPV.

A infecção pelo HPV foi classificada de acordo com a presença ou ausência do HPV na consulta inicial e no seguimento. Conforme descrito no QUADRO 2, as possibilidades a serem consideradas no seguimento das infecções pelo HPV por detecção do DNA (método de PCR) são: HPV persistente, HPV transitório, HPV incidente e HPV-negativo. Desta forma:

- Um exame positivo para o HPV em dois ou mais momentos - a infecção foi classificada como HPV persistente. O tempo mínimo de duração da infecção pelo DNA do HPV para ser considerado persistente deve ser de seis meses.
- Um exame negativo para o HPV e no seguimento um exame positivo para o HPV - a infecção foi considerada HPV incidente. Contudo, as infecções incidentes foram consideradas persistentes se detectado o HPV em dois ou mais momentos.

- Um exame positivo para o HPV e no seguimento um exame negativo para o HPV - a infecção apresentou *clearance* e foi considerada HPV transitório.
- Um exame negativo para o HPV e, no seguimento, exames negativos para o HPV - foi considerado HPV-negativo.

QUADRO 2 – Classificação da infecção pelo HPV

Variável HPV Primeira consulta	Variável HPV Seguimento	Classificação
Positivo	Positivo	HPV Persistente
Positivo	Negativo	HPV transitório
Negativo	Positivo	HPV incidente
Negativo	Negativo	HPV-negativo

O HPV foi categorizado nas análises em persistente (HPV persistente) e não persistente (HPV transitório, HPV incidente e HPV-negativo).

A infecção pelo HPV foi ainda classificada como de alto risco e de baixo risco. Em caso de infecção pelo HPV concomitante de alto e baixo risco, a infecção pelo HPV foi considerada de alto risco.

Os tipos de HPVs considerados de alto risco foram: HPV-16, 18, 26, 31, 33, 35, 39,45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 70, 73 e 82 (BOUVARD *et al.*, 2009).

Ainda foram estudadas outras variáveis de exposição: comportamentais, laboratoriais de progressão para o HIV e sociodemográficas (QUADROS 3 e 4). Optou-se pela categorização das seguintes variáveis contínuas: idade, número de parceiros sexuais, escolaridade, sexarca, contagem de linfócitos T CD4 e carga viral.

QUADRO 3 – Definição e categorias das variáveis comportamentais ou laboratoriais de progressão para o HIV

Variável	Definição	Categorias
Sexarca	Idade de início da primeira relação sexual	≤ 18 anos >18 anos
Número de parceiros sexuais	Número de parceiros sexuais por toda a vida	>3 ≤3
Uso de antirretrovirais	Uso de ARV, independente do tipo de medicação ou tempo de uso	Não usa Usa
Indicador de AIDS	Classificação do CDC	AIDS Não AIDS
Tabagismo	Uso de cigarros independente do tempo de uso	Fuma/ex-tabagista Nunca fumou
Contracepção	Uso de método contraceptivo no momento da entrevista	Não condom Condom
Contagem de linfócitos TCD4	Contagem de linfócitos por células/mm ³ , mais próximo da entrevista	<200 ≥200
Carga viral	Contagem de carga viral (cópias/mL), mais próximo da entrevista	≥400 <400

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida; CDC: *Center for Disease Control and Prevention*.

QUADRO 4 – Definição e categorias das variáveis sociodemográficas

Variáveis	Definição	Categorias
Idade	Número de anos completos na entrevista	≥30 anos <30 anos
Estado civil	Existência ou não de relacionamento estável no momento da entrevista	Solteira, separada, divorciada ou viúva União estável/casada
Escolaridade	Número de anos de educação regulamentar	≤7 >7
Ocupação	Trabalha dentro ou fora do lar	Fora do lar, Do lar

4.7 Método estatístico

4.7.1 Cálculo da amostra

Considerando-se a proporção de persistência de HPV de alto risco em mulheres HIV-positivo de 18% (MINKOFF *et al.*, 1998), margem de erro de 5% e intervalo de confiança de 95%, é necessária amostra de 226 pacientes.

4.7.2 Análise dos dados

O teste do qui-quadrado foi utilizado para verificar a associação entre todas as variáveis independentes (sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV) com a variável resposta (prevalência e persistência do HPV). A análise de regressão logística foi realizada para estimar a OR e o IC a 95%. O critério utilizado para a inclusão na análise multivariada foram as variáveis que resultaram $p < 0,25$ na análise univariada.

A incidência da NIC foi expressa como o número de novos casos pelo total de pessoas-ano em risco (soma do período de tempo de observação de cada pessoa avaliada por todo ou parte do período de tempo).

O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi empregado para comparar a duração da persistência (Tempo mediano) do HPV de alto e baixo risco.

Neste estudo denominou-se de significativo o nível de significância inferior a 0,05.

O *software* utilizado na análise foi R versão 2.15.0.

5 RESULTADOS

5.1 Análise descritiva

O total de 548 pacientes foi recrutado no período de 23 de junho de 1997 a 25 de outubro de 2012. A pesquisa do DNA do HPV pela PCR foi realizada em todas as mulheres, mas 16 delas não participaram do estudo: em 10 a amostra foi inibidora, em uma o material foi inadequado e em cinco o resultado não foi demonstrado. Assim, 532 mulheres fizeram parte do estudo (TAB. 1).

TABELA 1 – Frequência de mulheres segundo o resultado da PCR na entrada do estudo

População	N	%
Total de mulheres atendidas e PCR coletada	548	100%
HPV-positivo	363	66,3
HPV-negativo	169	30,8
PCR inibidora	10	1,8
PCR material inadequado	1	0,2
PCR sem informação	5	0,9
Total de mulheres estudadas	532	97,1%

Das pacientes analisadas, a maioria tinha 30 anos ou mais, eram solteiras, separadas, viúvas ou divorciadas, usavam ARVs, iniciaram a atividade sexual com 18 anos ou menos, tiveram até três parceiros em toda a vida, não fumavam e não trabalhavam fora do lar. Além disso, estudaram por até sete anos e usavam condom associado ou não a outro método. A TAB. 2 mostra a frequência dessas variáveis.

TABELA 2 – Distribuição da frequência das variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão para o HIV

Variáveis	N	%
Sociodemográficas		
Idade		
≥30 anos	374	70,3
<30 anos	148	27,8
Sem informação	10	1,9
Estado civil		
Solteira/separada/divorciada/viúva	292	54,9
União estável/casada	181	34,0
Sem informação	59	11,1
Escolaridade		
≤7	280	52,6
>7	211	39,7
Sem informação	41	7,7
Ocupação		
Do lar	263	49,4
Fora do lar	232	43,6
Sem informação	37	7,0
Comportamental		
Sexarca		
≤18 anos	362	68,1
>18 anos	147	27,6
Sem informação	23	4,3
Número de parceiros sexuais		
>3	206	38,7
≤3	273	51,3
Sem informação	53	10,0
Uso de drogas injetáveis		
Nunca	498	93,6
Usa/ex – usuária	11	2,1
Sem informação	23	4,3
Contágio		
Sexual	464	87,2
Hemoderivados	1	0,2
Drogas injetáveis	2	0,4
Sem informação	65	12,2
Uso de ARV		
Usa	352	66,2
Não usa	178	33,5
Sem informação	2	0,4
Indicativo de AIDS		
AIDS	207	38,9
Não AIDS	282	53,0
Sem informação	43	8,1

Continua

Variáveis	N	%
Tabagismo		
Fuma/ex-tabagista	192	36,1
Nunca fumaram	283	53,2
Sem informação	57	10,7
Contracepção		
Condom	242	45,5
Não condom	160	30,1
Sem atividade sexual	79	14,8
Sem informação	51	9,6
Progressão do HIV		
TCD4		
<200	80	15,0
≥200	422	79,3
Sem informação	30	5,6
Carga viral do HIV		
<400	204	38,3
≥400	280	52,6
Sem informação	48	9,0

5.2 Prevalência do HPV e de NIC

Uma análise transversal de todas as 532 pacientes foi realizada com o objetivo de buscar a prevalência do HPV na consulta inicial. A prevalência global foi de 68,2%, sendo que o HPV 6 foi o mais prevalente, seguido pelo HPV 16 (TAB. 3). A prevalência de NIC na primeira consulta foi de 17,4% (N=93), sendo 12,2% (N=65) de NIC 1; 4,3% (N=23) de NIC 2; e 0,9% (N=5) de NIC 3 (TAB. 4).

TABELA 3 – Prevalência do HPV na consulta inicial

HPV Basal	Positivo		Negativo		SI*	
	N	%	N	%	N	%
Algum HPV	363	68,2	169	31,8	-	-
HPV alto risco	235	44,2	248	46,6	49	9,2
HPV baixo risco	79	14,8	404	76	49	9,2
HPV 6	141	26,5	387	72,7	4	0,8
HPV 16	133	25,0	395	74,2	4	0,8
HPV 35	80	15,0	448	84,2	4	0,8
HPV 11	67	12,6	461	86,6	4	0,8
HPV 33	64	12,0	464	87,2	4	0,8
HPV 31	34	6,4	494	92,8	4	0,8
HPV 18	16	3,0	512	96,2	4	0,8
HPV 56	11	2,1	259	48,7	262	49,2
HPV 58	9	1,7	260	48,9	263	49,4
HPV 62	5	0,9	264	49,7	263	49,4
HPV 45	4	0,8	265	49,8	263	49,4
HPV 81	4	0,8	265	49,8	263	49,4
HPV 32	3	0,6	266	50,0	263	49,4
HPV 72	3	0,6	266	50,0	263	49,4
HPV 85	3	0,6	266	50,0	263	49,4
HPV 52	2	0,4	267	50,2	263	49,4
HPV 61	2	0,4	267	50,2	263	49,4
HPV 66	2	0,4	267	50,2	263	49,4
HPV 67	2	0,4	267	50,2	263	49,4
HPV 2	1	0,2	268	50,4	263	49,4
HPV 23	1	0,2	268	50,4	263	49,4
HPV 39	1	0,2	268	50,4	263	49,4
HPV 40	1	0,2	268	50,4	263	49,4
HPV 59	1	0,2	268	50,4	263	49,4
HPV 68	1	0,2	268	50,4	263	49,4
HPV 70	1	0,2	268	50,4	263	49,4
HPV 73	1	0,2	268	50,4	263	49,4
HPV 86	1	0,2	268	50,4	263	49,4
HPV 89	1	0,2	268	50,4	263	49,4
HPV 90	1	0,2	268	50,4	263	49,4
HPV 102	1	0,2	268	50,4	263	49,4
Múltiplos tipos	145	27,3	150	28,2	237	44,5

*SI: sem informação.

TABELA 4 – Prevalência de NIC por biópsia do colo uterino na consulta inicial

Histopatologia	Prevalência	
	N	%
Normal	13	2,4
Cervicite	48	9,0
HPV	39	7,3
NIC 1	65	12,2
NIC 2	23	4,3
NIC 3	5	0,9
Aguardando resultado	6	1,1
Biópsia não realizada	322	60,5
Sem informação	11	2,1
Total	532	100

A prevalência do HPV diferiu nas mulheres com (93 pacientes) ou sem NIC (422 pacientes) na consulta basal. A prevalência foi de 63,7% nas mulheres sem NIC para algum HPV; e o HPV 6 foi o mais prevalente (26,1%). Nas mulheres com NIC a prevalência do HPV de algum tipo foi de 88,1%; e o HPV 16 foi o mais prevalente (38,7%). O HPV de alto risco esteve associado à NIC com OR de 4,49 (IC 95% de 2,62-7,70). O tipo de HPV 18 teve o maior efeito na chance de ocorrência de NIC com OR 11,08 (IC 95% de 3,75-32,74) (TAB. 5).

TABELA 5 – Distribuição de frequência dos tipos de HPV em pacientes com ou sem NIC no início do estudo

HPV		NIC				OR*	IC a 95%		P
		Sim		Não					
		N	%	N	%				
Algum tipo	Positivo	82	(23,4)	269	(76,6)	4,24	2,19	8,20	0,000
	Negativo	11	(6,7)	153	(93,3)	1			
Alto risco	Positivo	66	(29,1)	161	(70,9)	4,49	2,62	7,70	0,000
	Negativo	20	(8,4)	219	(91,6)	1			
Baixo risco	Positivo	9	(12,0)	66	(88,0)	0,56	0,27	1,17	0,116
	Negativo	77	(19,7)	314	(80,3)	1			
HPV6	Positivo	28	(20,4)	109	(79,6)	1,22	0,75	2,00	0,428
	Negativo	65	(17,4)	309	(82,6)	1			
HPV16	Positivo	36	(27,7)	94	(72,3)	2,18	1,35	3,50	0,001
	Negativo	57	(15,0)	324	(85,0)	1			
HPV35	Positivo	20	(25,6)	58	(74,4)	1,70	0,96	3,00	0,065
	Negativo	73	(16,9)	360	(83,1)	1			
HPV11	Positivo	21	(32,3)	44	(67,7)	2,48	1,39	4,42	0,002
	Negativo	72	(16,1)	374	(83,9)	1			
HPV33	Positivo	21	(33,9)	41	(66,1)	2,68	1,50	4,81	0,001
	Negativo	72	(16,0)	377	(84,4)	1			
HPV31	Positivo	12	(35,3)	22	(64,7)	2,67	1,27	5,61	0,010
	Negativo	81	(17,0)	396	(83,0)	1			
HPV18	Positivo	11	(68,8)	5	(31,3)	11,08	3,75	32,74	0,000
	Negativo	82	(16,6)	413	(83,4)	1			
HPV56	Positivo	5	(50,0)	5	(50,0)	7,27	1,99	26,58	0,001
	Negativo	30	(12,1)	218	(87,9)	1			
HPV58	Positivo	2	(25,0)	6	(75,0)	2,26	0,44	11,69	0,286
	Negativo	32	(12,9)	217	(87,1)	1			

*Estimado por teste do qui-quadrado

Os fatores sociodemográficos, comportamentais e de progressão do HIV foram analisados buscando-se associação com a prevalência do HPV de alto risco. Os fatores idade, estado civil, uso de ARV, contagem de células CD4, carga viral, tabagismo e ocupação foram associados à prevalência do HPV de alto risco

(TAB. 6) na análise univariada, com $p < 0,25$. Para realizar a análise multivariada, esses fatores foram selecionados. Entretanto, somente a carga viral ≥ 400 cópias/mL foi significativamente associada à prevalência do HPV de alto risco na análise multivariada, com OR de 2,09 (IC 95% de 1,41 a 3,11) (TAB. 7).

TABELA 6 – Análise comparativa univariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e a prevalência do HPV de alto risco

Variáveis	HPV de alto risco						IC a 95%	P
	Sim		Não		OR			
	N	(%)	N	(%)				
Idade	≥ 30	152	(45,1)	185	(54,9)	0,56	0,37	0,004
	< 30	81	(59,6)	55	(40,4)	1	0,84	
Estado civil	Solteira	139	(52,5)	126	(47,5)	1,48	1,00	0,049
	Casada	70	(42,7)	94	(57,3)	1	2,19	
ARV	Não Uso	83	(52,2)	76	(47,8)	1,25	0,86	0,246
	Uso	150	(46,6)	172	(53,4)	1	1,83	
CD4	< 200	47	(62,7)	28	(37,3)	2,01	1,21	0,007
	≥ 200	173	(45,5)	207	(54,5)	1	3,34	
CDC	Sim	94	(48,7)	99	(51,3)	0,91	0,62	0,602
	Não	127	(51,2)	121	(48,8)	1	1,32	
Carga viral	≥ 400	142	(56,6)	109	(43,4)	2,22	1,51	0,000
	< 400	70	(37,0)	119	(63,0)	1	3,26	
Sexarca	≤ 18	168	(50,6)	164	(49,4)	1,11	0,74	0,624
	> 18	62	(48,1)	67	(51,9)	1	1,66	
Número de parceiros	> 3	89	(48,1)	96	(51,9)	0,86	0,58	0,421
	≤ 3	129	(52,0)	119	(48,0)	1	1,25	
Tabagismo	Sim	77	(45,0)	94	(55,0)	0,74	0,50	0,129
	Não	136	(52,5)	123	(47,5)	1	1,09	
Ocupação	Fora do lar	97	(46,4)	112	(53,6)	0,77	0,53	0,169
	Do lar	127	(52,9)	113	(47,1)	1	1,12	
Escolaridade	≤ 7	126	(49,0)	131	(51,0)	0,89	0,61	0,554
	> 7	97	(51,9)	90	(48,1)	1	1,30	
Contracepção	Não condom	75	(52,4)	68	(47,6)	1,28	0,84	0,472
	Condom	102	(46,4)	118	(53,6)	1	1,95	
	Sem atividade	32	(45,7)	38	(54,3)	0,97	0,57	

TABELA 7 – Análise comparativa multivariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e a prevalência do HPV de alto risco (Modelo Final)

Resposta	Variáveis	OR	IC a	95%	P
	Carga Viral ≥ 400	2,09	1,41	3,11	0,000
	CD4 < 200	1,69	0,99	2,89	0,053

O tipo de HPV 16 foi analisado individualmente e comparado às variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV. Os fatores estado civil, CD4, ocupação, escolaridade e contracepção foram associados à prevalência do HPV 16 na análise univariada (TAB. 8), com $p < 0,25$. Na análise multivariada, o estado civil solteira, separada, divorciada ou viúva foi significativamente associado à detecção do DNA do HPV 16, com OR de 1,93 (IC 95% de 1,20 a 3,11). Além disso, a imunossupressão (linfócitos CD4 < 200 células/mm³) também foi associada à detecção do DNA do HPV 16, com OR de 2,06 (IC 95% de 1,20 a 3,54) (TAB. 9).

TABELA 8 - Análise comparativa univariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e a prevalência do HPV 16

Variáveis		HPV 16		OR	IC a 95%	P
		Sim N (%)	Não N (%)			
Idade	≥30	93 (24,9)	277 (74,9)	0,94	0,61 1,45	0,774
	<30	39 (26,4)	109 (73,6)	1		
Estado civil	Solteira ^a	85 (29,3)	205 (70,7)	1,92	1,21 3,03	0,005
	Casada ^b	32 (17,8)	148 (82,2)	1		
ARV	Não Uso	41 (23,2)	136 (76,8)	0,86	0,56 1,31	0,467
	Uso	91 (26,1)	258 (73,9)	1		
CD4	<200	29 (37,7)	48 (62,3)	2,05	1,22 3,42	0,006
	≥200	96 (22,8)	325 (77,2)	1		
CDC	Sim	57 (27,9)	147 (72,1)	1,19	0,79 1,79	0,401
	Não	69 (24,6)	212 (75,4)	1		
Carga viral	≥400	72 (26,1)	204 (73,9)	1,12	0,73 1,70	0,606
	<400	49 (24,0)	155 (76,0)	1		
Sexarca	≤18	88 (24,5)	271 (75,5)	0,78	0,51 1,20	0,251
	>18	43 (29,5)	103 (70,5)	1		
Número de parceiros	>3	48 (23,6)	155 (73,4)	0,80	0,53 1,21	0,292
	≤3	76 (27,9)	196 (72,1)	1		
Tabagismo	Sim	48 (25,3)	142 (74,7)	0,94	0,62 1,43	0,763
	Não	75 (26,5)	208 (73,5)	1		
Ocupação	Fora do lar	53 (23,2)	175 (76,8)	0,76	0,51 1,14	0,185
	Do lar	75 (28,5)	188 (71,5)	1		
Escolaridade	≤7	79 (28,3)	200 (71,7)	1,32	0,87 1,99	0,193
	>7	48 (23,1)	160 (76,9)	1		
Contracepção	Não Condom	48 (30,4)	110 (69,6)	1,62	1,02 2,56	0,117
	Condom	51 (21,2)	189 (78,8)	1		
	Sem atividade	19 (24,1)	60 (75,9)	1,17	0,64 2,14	

^aInclui solteira, separada, divorciada e viúva; ^bInclui casada e união estável.

TABELA 9 - Análise comparativa multivariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e o HPV 16 (MODELO FINAL)

Resposta	Variáveis	OR	IC a	95%	P
HPV 16	Estado civil*	1,93	1,20	3,11	0,006
	CD4 < 200	2,06	1,20	3,54	0,008

*Solteira, separada, divorciada e viúva.

5.3 Incidência de NIC

Para calcular a incidência de NIC, foram excluídas as pacientes que não retornaram e aquelas que retornaram, mas apresentaram NIC na citologia ou biópsia na primeira consulta. Assim, das 532 pacientes analisadas, 143 não retornaram, 24 retornaram mas não há informação de citologia ou biópsia cervical, e 82 tiveram NIC na citologia ou na biópsia na primeira consulta. Desta forma, 283 pacientes foram avaliadas.

O período de acompanhamento foi de junho de 1997 a outubro de 2012 e o tempo mediano de acompanhamento de 3,15 anos. A média de consultas foi cerca de 4.

A incidência de NIC foi de 3,5 por 100 pessoas-ano de acompanhamento. A NIC 1 foi a mais frequente (86,5%) dos novos casos. A histopatologia confirmou um caso de câncer de colo uterino (TAB. 10).

TABELA 10 – Incidência de NIC pessoas-ano de acompanhamento

Histopatologia	Incidência N	Incidência pessoas-ano
NIC 1	32	0,030
NIC 2	4	0,004
NIC 3	1	0,001
Câncer invasor	1	0,001
Total NIC	37	0,035

5.4 Persistência do HPV

Das 532 pacientes, 240 foram excluídas por apresentarem exame de pesquisa de DNA do HPV válida em somente uma consulta. Assim, 292 foram estudadas no período de abril de 1998 a outubro de 2012: o total de 1.176 consultas e a média de quatro consultas (desvio-padrão de 2,26 consultas) por paciente. O tempo mediano de acompanhamento foi de 3,28 anos (variou de 0,27 a 13,83 anos).

A infecção pelo HPV foi classificada em: persistente, transitória, incidente e negativa. A infecção persistente ocorreu em 179 (61,3%) mulheres, sendo pelo HPV de alto risco em 95 e de baixo risco em 39. Em 45 mulheres a infecção foi persistente por algum HPV sem tipagem definida. A infecção transitória ou incidente acometeu 68 mulheres e a infecção negativa pelo HPV em 45 (TAB. 11).

TABELA 11 – Classificação do HPV baseada no diagnóstico de HPV basal e no seguimento

Classificação do HPV	HPV basal/seguimento	N(%)
Persistente		179 (61,3)
Alto risco	(+)/(+)	95 (32,5)
Baixo risco	(+)/(+)	39 (13,3)
Tipagem não definida	(+)/(+)	45 (15,4)
Transitória -	(+)/(-)	68 (23,3)
Incidente	(-)/(+)	
Negativa	(-)/(-)	45 (15,4)
Total		292 (100)

A duração da persistência do HPV foi avaliada para algum tipo, para os tipos de alto e de baixo risco e para cada tipo de HPV individualmente (TAB. 12). A mediana da duração para algum tipo de HPV foi de 3,13 anos e para o de alto e baixo risco foi de 2,76 e 1,78 anos, respectivamente.

TABELA 12 – Tempo de persistência para algum tipo de persistência, persistência para o HPV de alto e baixo risco e para tipo específico

HPVs	Persistência		Tempo de persistência							
	Sim N (%)	Não* N (%)	Média	DP	Mín.	1 ^a Q	2 ^a Q	3 ^a Q	Máx.	
Algum tipo	179 (61,3)	113 (38,7)	3,94	2,93	0,50	1,91	3,13	4,91	13,14	
Alto risco	95 (38,5)	152 (61,5)	3,59	2,89	0,50	1,49	2,76	4,87	12,67	
Baixo risco	39 (15,8)	208 (84,2)	2,46	2,04	0,50	1,29	1,78	2,96	11,93	
HPV6	23 (8,6)	245 (91,4)	3,66	1,61	0,84	2,46	3,74	4,87	6,44	
HPV16	25 (9,3)	244 (90,7)	3,35	2,28	0,50	1,06	4,10	4,90	8,00	
HPV11	5 (1,9)	261 (98,1)	4,84	3,50	2,17	2,46	3,26	5,72	10,59	
HPV33	16 (6,0)	252 (94,0)	3,24	2,91	0,55	1,66	2,54	4,18	12,67	
HPV31	12 (4,5)	254 (95,5)	2,09	1,18	0,52	1,19	1,98	2,95	4,35	
HPV35	8 (3,0)	259 (97,0)	2,21	1,74	0,50	0,61	1,96	3,46	5,12	
HPV18	4 (1,5)	262 (98,5)	2,69	3,06	0,75	0,77	1,40	4,60	7,19	
HPV56	8 (4,6)	167 (95,4)	1,83	1,35	0,50	0,68	1,47	2,74	4,33	
HPV58	7 (4,0)	166 (96,0)	1,56	0,95	0,54	0,83	1,53	1,97	3,26	

* Inclui HPV-negativo, incidente ou transitório; DP: desvio-padrão; 1^aQ: primeiro quartil; 2^aQ: segundo quartil; 3^aQ: terceiro quartil.

Realizando o teste de Mann-Whitney, pode-se afirmar que o tempo mediano de persistência do HPV de alto risco é maior que do HPV de baixo risco (p-valor=0,0302).

Os fatores sociodemográficos, comportamentais e de progressão do HIV foram analisados buscando-se associação com a persistência de algum tipo de HPV. Na análise univariada, a idade, estado civil, CD4, carga viral e número de parceiros foram associados à persistência de algum tipo de HPV (TAB. 13), com $p < 0,25$. Na análise multivariada a idade < 30 anos e o estado civil solteira, separada, divorciada, ou viúva foram associados à persistência de algum tipo de HPV (TAB. 15).

TABELA 13 - Análise comparativa univariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e a persistência de algum tipo de HPV

Variáveis	Persistência Algu m Tipo			OR	IC a 95%		P
	Sim N (%)	Não [*] N (%)					
Idade	≥30	121 (67,6)	86 (76,1)	0,65	0,38	1,11	0,119
	<30	58 (32,4)	27 (23,9)	1			
Estado Civil	Solteira ^a	109 (70,8)	45 (45,0)	2,96	1,75	5,00	0,000
	Casada ^b	45 (29,2)	55 (55,0)	1			
ARV	Não Uso	73 (41,2)	39 (34,5)	1,33	0,81	2,17	0,251
	Uso	104 (58,8)	74 (65,5)	1			
CD4	<200	27 (15,5)	11 (9,9)	1,67	0,79	3,52	0,174
	≥200	147 (84,5)	100 (90,1)				
Carga viral	≥400	106 (62,4)	60 (55,0)	1,35	0,83	2,20	0,225
	<400	64 (37,6)	49 (45,0)	1			
Sexarca	≤18	122 (70,1)	76 (69,1)	1,05	0,62	1,76	0,855
	>18	52 (29,9)	34 (30,9)	1			
Número de parceiros	>3	73 (44,8)	34 (32,7)	1,67	1,00	2,78	0,049
	≤3	90 (55,2)	70 (67,3)	1			
Tabagismo	Sim	63 (38,4)	46 (43,4)	0,81	0,49	1,33	0,415
	Não	101 (61,6)	60 (56,6)	1			
Ocupação	Fora do lar	80 (47,3)	48 (46,6)	1,03	0,63	1,68	0,906
	Do lar	89 (52,7)	55 (53,4)	1			
Escolaridade	≤7	95 (56,5)	57 (54,3)	1,09	0,67	1,79	0,714
	>7	73 (43,5)	48 (45,7)	1			
Contracepção	Não Condom	52 (60,5)	34 (39,5)	1,00	0,57	1,73	0,974
	Condom	84 (60,4)	55 (39,6)	1			
	Sem Atividade	24 (58,5)	17 (41,5)	0,92	0,45	1,87	

^aInclui solteira, separada, divorciada e viúva; ^bInclui casada e união estável; ^{*} Inclui HPV-negativo, incidente ou transitório

Os fatores sociodemográficos, comportamentais e de progressão do HIV foram analisados buscando-se associação com a persistência do HPV de alto risco. Na análise univariada, a idade, estado civil, ARV, CD4, carga viral, sexarca, número

de parceiros, tabagismo e escolaridade foram associados à persistência do HPV de alto risco (TAB. 14), com $p < 0,25$. Na análise multivariada, a idade < 30 anos, o estado civil solteira, separada, divorciada ou viúva e a contagem de CD4 < 200 células/mm³ foram associados à persistência do HPV de alto risco (TAB. 15).

TABELA 14 - Análise comparativa univariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e a persistência do HPV de alto risco

Variáveis	Persistência Alto Risco			OR	IC a 95%	P	
	Sim N (%)	Não* N (%)					
Idade	≥30	59 (62,1)	118 (77,6)	0,47	0,27	0,83	0,008
	<30	36 (37,9)	34 (22,4)	1			
Estado civil	Solteira ^a	53 (68,8)	68 (50,7)	2,14	1,19	3,86	0,011
	Casada ^b	24 (31,2)	66 (49,3)	1			
ARV	Não Uso	43 (45,7)	51 (33,8)	1,65	0,98	2,80	0,061
	Uso	51 (54,3)	100 (66,4)	1			
CD4	<200	15 (16,7)	14 (9,3)	1,94	0,89	4,24	0,092
	≥200	75 (83,3)	136 (90,7)	1			
Carga viral	≥400	60 (67,4)	76 (51,7)	1,93	1,12	3,35	0,018
	<400	29 (32,6)	71 (48,3)	1			
Sexarca	≤18	70 (74,5)	97 (66,4)	1,47	0,83	2,62	0,187
	>18	24 (25,5)	49 (33,6)	1			
Número de parceiros	>3	39 (44,8)	49 (35,3)	1,49	0,86	2,58	0,151
	≤3	48 (55,2)	90 (64,7)	1			
Tabagismo	Sim	25 (28,7)	64 (45,7)	0,48	0,27	0,85	0,011
	Não	62 (71,3)	76 (54,3)	1			
Ocupação	Fora do lar	46 (50,5)	65 (46,4)	1,18	0,70	2,00	0,540
	Do lar	45 (49,5)	75 (53,6)	1			
Escolaridade	≤7	55 (61,8)	74 (53,2)	1,42	0,83	2,44	0,203
	>7	34 (38,2)	65 (46,8)	1			
Contracepção	Não condom	31 (41,3)	44 (58,7)	1,18	0,65	2,14	0,603
	Condom	43 (37,4)	72 (62,6)	1			
	Sem atividade	11 (31,4)	24 (68,6)	0,77	0,34	1,72	

^aInclui solteira, separada, divorciada e viúva; ^bInclui casada e união estável; * Inclui HPV-negativo, incidente ou transitório.

TABELA 15 - Análise comparativa multivariada entre as variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão do HIV e persistência de algum HPV e o HPV de alto risco (MODELO FINAL)

Respostas	Variáveis	OR	(IC a	95%)	P
Persistência algum tipo	Idade ≥30	0,44	0,23	0,81	0,009
	Estado civil*	3,20	1,85	5,55	0,000
	CD4 < 200	2,37	1,03	5,44	0,041
Persistência HPV alto risco	Idade ≥30	0,29	0,15	0,57	0,000
	Estado Civil*	2,46	1,30	4,63	0,005
	CD4 < 200	2,78	1,16	6,67	0,021

*Solteira, separada, divorciada, ou viúva.

6 DISCUSSÃO

6.1 Prevalência do HPV

As mulheres HIV-positivo apresentam alta prevalência da infecção pelo HPV comparada por inúmeras publicações prévias (ARAÚJO *et al.*, 2012; CERQUEIRA *et al.*, 2007; CLIFFORD; GONÇALVES; FRANCESCHI, 2006; DUERR *et al.*, 2001; ELLERBROCK *et al.*, 2000; GINGELMAIER *et al.*, 2007; HEARD *et al.*, 2013; LEVI *et al.*, 2002; MELO *et al.*, 2003; MINKOFF *et al.*, 2008; PALEFSKY *et al.*, 1999; SCHUMAN *et al.*, 2003; SUN *et al.*, 1997; TORNESELLO *et al.*, 2008). A prevalência do HPV varia de 34 a 98% nesses diferentes estudos para algum tipo de HPV. No nosso estudo a prevalência do HPV foi elevada, de 68,2%, sendo compatível com os dados da literatura.

A distribuição dos tipos de HPV pode variar por região geográfica (CLIFFORD; GONÇALVES; FRANCESCHI, 2006; MCKENZIE *et al.*, 2010; PALEFSKY *et al.*, 1999), com ou sem alterações cervicais (CERQUEIRA *et al.*, 2007; CLIFFORD *et al.*, 2003; HEARD *et al.*, 2013; PARHAM *et al.*, 2006) e pelo método utilizado (VIDELA *et al.*, 2009). Na presente investigação, o HPV 6 foi o mais prevalente, seguido do HPV 16. Nas pacientes com NIC o HPV 16 foi o mais prevalente. O tipo de HPV 16 também foi o mais frequente diante de alterações cervicais em outros estudos, sobretudo HSIL (HEARD *et al.*, 2013; LILLO *et al.*, 2001; TORNESELLO *et al.*, 2008). Entretanto, outros tipos de HPV, que não o 16 ou 18, foram mais comuns nas mulheres HIV-positivo (MCKENZIE *et al.*, 2010; TORNESELLO *et al.*, 2008; VIDELA *et al.*, 2009).

Em diferentes trabalhos, os HPVs 51, 52, 53, 58 e 56 têm sido mais prevalentes que o HPV 16; e o HPV 59 foi mais prevalente que o 18, em mulheres HIV-positivo com displasia cervical (MCKENZIE *et al.*, 2010). Em outra pesquisa, os tipos de HPVs encontrados em mulheres com ou sem HIV foram semelhantes (predomínio do HPV 16), exceto o tipo 62, o qual foi mais prevalente nas mulheres HIV-positivo (RIVA *et al.*, 2007).

Dos fatores sociodemográficos avaliados, a idade jovem (<30 anos) tem sido associada à elevada prevalência do HPV (CERQUEIRA *et al.*, 2007; GRINSZTEJN *et al.*, 2009; PALEFSKY *et al.*, 1999). Entretanto, na análise multivariada não foi demonstrada associação da idade com a prevalência do HPV de alto risco, o que foi compatível com outros achados (FIFE *et al.*, 2009; HEARD *et al.*, 2013). Neste estudo, as seguintes variáveis sociodemográficas e de comportamento não foram estatisticamente associadas à detecção do DNA do HPV: escolaridade, ocupação, número de parceiros sexuais durante a vida, tabagismo e método contraceptivo no momento da consulta. O estado civil solteira, separada, divorciada e viúva foi associado à detecção do tipo de HPV 16. O tabagismo correlacionou-se com a prevalência do HPV no estudo de Palefsky *et al.* (1999) e no de Minkoff *et al.* (2001). Em relação a outras variáveis sociodemográficas e de comportamento, Fife *et al.* (2009) não referiram significância estatística relacionada à prevalência do HPV em mulheres HIV-positivo.

A contagem de linfócitos CD4 baixa (<200) foi associada à prevalência do HPV 16; e a carga viral do HIV ≥ 400 foi associada à prevalência do HPV de alto risco. Para Cerqueira *et al.* (2007), a imunossupressão correlacionou-se à prevalência de alterações citológicas, mas não à infecção pelo HPV. Contudo, a maioria dos autores tem ligado a imunossupressão à prevalência do HPV (HEARD *et al.*, 2013; KELLER *et al.*, 2012; MINKOFF *et al.*, 1998; PALEFSKY *et al.*, 1999; STRICKLER *et al.*, 2005). A carga viral alta do HIV também foi associada à detecção de DNA do HPV em outros trabalhos (CERQUEIRA *et al.*, 2007; PALEFSKY *et al.*, 1999; STRICKLER *et al.*, 2005; TORNESELLO *et al.*, 2008). A contagem de linfócitos CD4 baixa e a carga viral alta podem ser importantes na ativação da replicação do HPV (PALEFSKY *et al.*, 1999).

O HIV associado à imunossupressão ($CD4 < 200$ células/mm³) pode explicar as diferenças na detecção da infecção pelo HPV e no surgimento de SIL entre as mulheres HIV-positivo e negativo (FERENCZY *et al.*, 2003; HARRIS *et al.*, 2005; PALEFSKY *et al.*, 1999). Contudo, a prevalência do HPV pode ser mais alta nas HIV-positivo, mesmo naquelas com imunidade preservada, do que nas HIV-negativo (STRICKLER *et al.*, 2005). Palefsky *et al.* (1999) sugerem que a

detecção do HPV nas mulheres HIV-positivo reflete persistência ou reativação de determinado tipo de HPV preexistente em vez de recente aquisição de um novo tipo, em concordância com os achados de Strickler *et al.* (2005).

Na presente investigação não se registrou associação do uso de ARV com a prevalência do HPV de alto risco. Mas na literatura é controverso se o uso da terapia antirretroviral tem impacto na prevalência da infecção pelo HPV e na evolução das anormalidades cervicais. Segundo Fife *et al.* (2009), com o uso da HAART houve declínio na detecção do HPV. Acredita-se, ainda, que a redução da carga viral do HIV e a restauração da imunidade do hospedeiro podem retardar a progressão para NIC.

Uma possível explicação para a associação entre a diminuição da carga viral do HIV e a regressão das anormalidades citológicas é o efeito direto da terapia antirretroviral sobre o HPV (MINKOFF *et al.*, 2001). Outras pesquisas, entretanto, mostraram que a HAART não reduziu a prevalência da infecção pelo HPV (DEL MISTRO *et al.*, 2004; LILLO *et al.*, 2001; TORNESELLO *et al.*, 2008) nem influenciou na história natural das lesões cervicais, comparando mulheres tratadas com as não tratadas (LILLO *et al.*, 2001).

O uso da terapia antirretroviral não foi associado ao HPV ou à detecção de anormalidades cervicais também no estudo de Cerqueira *et al.* (2007). A terapia ARV provavelmente reduz o risco de SIL, por restaurar ou pelo menos preservar a função imune (AHDIEH *et al.*, 2004; DELMAS *et al.*, 2000; HEARD *et al.*, 2002; MINKOFF *et al.*, 2001; MOGTOMO *et al.*, 2009; TAYLOR *et al.*, 2004). Entretanto, não foi encontrado benefício dessa terapia na redução do risco de progressão ou na probabilidade de regressão da SIL na coorte de Schuman *et al.* (2003).

Outros autores também não apuraram associação do uso da terapia antirretroviral com a redução da SIL (DAVIS *et al.*, 2001; ELLERBROCK *et al.*, 2000; GINGELMAIER *et al.*, 2007; LEHTOVIRTA; PAAVONEN; HEIKINHEIMO, 2008). Embora essa terapia promova aumento da imunidade contra o HPV, outros fatores não influenciados por essa terapia podem interferir na progressão das lesões cervicais.

6.2 Prevalência e incidência de NIC

A prevalência e a incidência de anormalidades na citologia de mulheres HIV-positivo é elevada, comparada com as HIV-negativo (DUERR *et al.*, 2001; ELLERBROCK *et al.*, 2000; MASSAD *et al.*, 1999; MASSAD *et al.*, 2008a; SCHUMAN *et al.*, 2003). No entanto, a citologia HSIL é infrequente (DELMAS *et al.*, 2000; DUERR *et al.*, 2001; LILLO *et al.*, 2001; MASSAD *et al.*, 1999; MASSAD *et al.*, 2008a) e o câncer cervical é incomum (DUERR *et al.*, 2001; LEHTOVIRTA *et al.*, 2006). Massad *et al.* (1999) salientaram que a prevalência de citologia cervical alterada foi de 38,3%, sendo 20,9% de ASC-US, 14,9% de LSIL e 2,3% de HSIL. Obteve-se prevalência de NIC de 17,4%, sendo a maioria de NIC 1 (12,2%), na histopatologia.

No nosso estudo, a incidência de NIC foi relativamente baixa (3,5 casos por 100 pessoas-ano de seguimento), quando comparada com o ressaltado por Ellerbrock *et al.* (2000), Massad *et al.* (2008a) e Schuman *et al.* (2003). Nessas pesquisas, a incidência de SIL em mulheres HIV-positivo, no exame de citologia cervical, variou de 8,3 casos por 100 pessoas-ano de seguimento a 179 casos por 1.000 pessoas-ano de seguimento (ELLERBROCK *et al.*, 2000; MASSAD *et al.*, 2008a; SCHUMAN *et al.*, 2003). A diferença da incidência aqui registrada pode ser explicada pelo uso de diferentes critérios na metodologia entre os estudos, como o uso de resultados de citologia (ELLERBROCK *et al.*, 2000; HARRIS *et al.*, 2005; HAWES *et al.*, 2006; MINKOFF *et al.*, 2001; SCHUMAN *et al.*, 2003), em vez do estudo histopatológico (utilizado no presente trabalho) considerado padrão-ouro para o diagnóstico das lesões cervicais.

Quanto ao grau da lesão, 86,5% das pacientes que tiveram NIC I incidente e houve um caso de câncer invasor detectado na histologia cervical. Em concordância com o nosso estudo, outros também enfatizaram que a HSIL e o câncer invasor são infrequentes (DELMAS *et al.*, 2000; DUERR *et al.*, 2001; ELLERBROCK *et al.*, 2000; LEHTOVIRTA *et al.*, 2006; LILLO *et al.*, 2001; MASSAD *et al.*, 1999; MASSAD *et al.*, 2008a) em mulheres HIV-positivo. Pode-se concluir que a adequada avaliação com citologia cervical e colposcopia tem contribuído para a baixa frequência de lesões cervicais graves.

6.3 Persistência do HPV

As mulheres HIV-positivo manifestam elevada persistência do HPV, observada em diversas pesquisas (AHDIEH *et al.*, 2000; ELLERBROCK *et al.*, 2000; GINGELMAIER *et al.*, 2007; HAWES *et al.*, 2006; HEARD *et al.*, 2013; MINKOFF *et al.*, 1998; MINKOFF *et al.*, 2001; SUN *et al.*, 1997; VIDELA *et al.*, 2009).

A persistência do HPV tem sido analisada sob diferentes enfoques: para algum tipo de HPV (AHDIEH *et al.*, 2000; SUN *et al.*, 1997), para o HPV de alto risco (ELLERBROCK *et al.*, 2000; HAWES *et al.*, 2006; HEARD *et al.*, 2013; MINKOFF *et al.*, 1998; MINKOFF *et al.*, 2001) e para o HPV do mesmo tipo (AHDIEH *et al.*, 2001; AHO *et al.*, 2004; GAGNON *et al.*, 2004; SUN *et al.*, 1997) ou HPV não tipados ou outros tipos (HAWES *et al.*, 2006).

A persistência do HPV pode ainda ser avaliada por diferentes métodos, como a PCR (AHDIEH *et al.*, 2001; AHO *et al.*, 2004; DEL MISTRO *et al.*, 2004; MINKOFF *et al.*, 2001; SUN *et al.*, 1997) ou a captura híbrida (HEARD *et al.*, 2013) e em pacientes com (DEL MISTRO *et al.*, 2004; LILLO *et al.*, 2001) ou sem alterações cervicais (AHO *et al.*, 2004). Por isso, nesses trabalhos, a persistência do HPV variou de 13 a 86%. No presente estudo, a persistência para algum HPV foi de 61,3% e para o HPV de alto risco foi de 32,5% com o uso da PCR e incluindo pacientes com ou sem alterações cervicais. Essa alta persistência do HPV em mulheres HIV-positivo pode ser atribuída à incapacidade de controle da replicação e expressão do HPV pelo sistema imune.

A distribuição dos tipos de HPV mais persistentes varia entre os autores. O tipo de HPV 16 e associados (31, 33, 35 ou 58) foram encontrados em 14,1% das infecções persistentes, por Sun *et al.* (1997). O HPV 16 foi o mais persistente no nosso estudo.

Dos fatores sociodemográficos avaliados, a idade jovem (<30 anos) associou-se à elevada persistência do HPV, em concordância com Minkoff *et al.* (2001). Contradizendo nossos achados, outras pesquisas ou não constataram associação com a idade na persistência do HPV em tipos específicos nas mulheres HIV-positivo (AHO *et al.*, 2004; GAGNON *et al.*, 2004) ou concluíram que a idade elevada (≥ 35 anos) correlacionou-se à persistência do HPV (AHDIEH *et al.*, 2001). As seguintes variáveis sociodemográficas e de comportamento não foram estatisticamente associadas à persistência do DNA do HPV na presente investigação: escolaridade, ocupação, número de parceiros sexuais durante a vida, tabagismo e método contraceptivo no momento da consulta. Minkoff *et al.* (2001) associaram o tabagismo à persistência do HPV, provavelmente por causa da elevada incidência do HPV nesse grupo avaliado.

Outros estudos, entretanto, não associaram alguns desses fatores sociodemográficos à persistência do HPV (FIFE *et al.*, 2009; MINKOFF *et al.*, 2001). Fife *et al.* (2009) correlacionaram a raça latina ao achado de positividade para o HPV em todas as visitas. O estado civil solteira, separada, divorciada ou viúva na nossa pesquisa foi relacionado à persistência de algum HPV e à persistência do HPV de alto risco em mulheres HIV-positivo. Estudos comparando mulheres HIV-positivo e negativo evidenciaram, ainda, associação da persistência do HPV com o estado civil não casada e o uso de drogas injetáveis (SUN *et al.*, 1997).

Tem sido associada a persistência do HPV à baixa contagem de linfócitos T CD4+. Ahdieh *et al.* (2001) reportaram que a persistência do HPV foi maior nas mulheres com a contagem de células de CD4+ abaixo de 200 células/mm³, comparadas com as que apresentavam contagem de células CD4+ acima de 500 células/mm³ (AHDIEH *et al.*, 2001; GOLDIE *et al.*, 2001). A incidência do *clearance* do HPV foi mais elevada com a contagem de células CD4+ acima de 200 (AHDIEH *et al.*, 2000), quando comparada ao HIV-positivo e negativo. Também encontramos associação da baixa contagem de linfócitos CD4 e a persistência de algum tipo de HPV e do HPV de alto risco. Entretanto, Strickler *et al.*, 2005) verificaram associação entre a contagem de células CD4+ e a carga viral do HIV apenas se o HPV foi incidente, e não no HPV persistente. A

contagem de células CD4 baixa também não foi associada à persistência do HPV 52 (AHO *et al.*, 2004).

Ainda é incerto na literatura se a terapia ARV tem impacto na persistência do HPV. Por um lado, Fife *et al.* (2009) acentuaram declínio da detecção do HPV nas mulheres infectadas pelo HIV, em uso da HAART. Entretanto, Del Mistro *et al.* (2004) e Lillo *et al.* (2001) acentuaram que a HAART não reduziu a persistência da infecção pelo HPV de alto risco. A infecção pelo HPV persiste em alta proporção de pacientes recebendo HAART (CONLEY *et al.*, 2002; LILLO *et al.*, 2001; de SANJOSÉ; PALEFSKY, 2002). No nosso estudo, não houve associação entre o uso de terapia ARV e a persistência de algum HPV ou do HPV de alto risco. Embora os regimes de ARV possam ter claro efeito em restituir a capacidade imune em termos de aumento da contagem de células CD4+, não parece ser suficiente para influenciar na persistência do HPV de alto risco.

A mediana da duração da infecção pelo HPV foi elevada, sendo que para algum tipo de HPV foi de 3,13 anos e para o alto e baixo risco foi de 2,76 e 1,78 anos, respectivamente. Para Rositch *et al.* (2012), incluindo estudos com ou sem mulheres HIV-positivo, a mediana da duração para algum tipo foi de 9,8 meses (variação de seis a 24 meses); para o HPV de alto risco foi de 9,3 meses (variação de seis a 14,8 meses); e de baixo risco de 8,4 meses (variação de 4,3 a 13,3). Além disso, a mediana de duração foi de 11,5 e 10,9 meses para algum tipo de HPV e o HPV de alto risco, respectivamente, em mulheres com citologia 100% normal no início da pesquisa. Essa discordância pode ser explicada pelo longo período da coorte e por terem sido incluídos pacientes com lesões cervicais na consulta inicial, no presente estudo.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresenta algumas limitações na coleta de dados, no seguimento e na coleta da PCR.

7.1 Coleta de dados

Na coleta de dados da coorte retrospectiva, detectou-se a indisponibilidade das informações procuradas, devido à ausência de registros, registros ilegíveis ou desaparecidos e, ainda, ao arquivamento de prontuários em locais inacessíveis. Mulheres foram excluídas do estudo devido à ausência de informação nos prontuários do resultado da PCR para o HPV no seguimento. No caso da variável número de parceiros sexuais durante toda a vida não foi garantida total privacidade da paciente para a coleta dessa informação.

7.2 Perda de seguimento

Neste estudo, embora o período da coorte tenha sido longo (de 1997 a 2012), o tempo mediano que cada mulher permaneceu no estudo foi relativamente curto, de somente três anos. Algumas tiveram poucos retornos às consultas agendadas, implicando baixa adesão. Cerca de metade das mulheres deste estudo teve somente duas ou três visitas durante o acompanhamento. Muitas participantes desta coorte podem ter procurado outros serviços.

7.3 Coleta da PCR

Conforme descrito na metodologia, a realização da pesquisa do DNA do HPV se deu de diferentes formas ao longo da coorte. A PCR para o HPV de 1997 a 2006 era disponibilizada somente para as mulheres que chegavam ao ambulatório pela primeira vez; e os tipos de vírus pesquisados eram restritos (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33 e 35). A partir do final do ano de 2006 até início de 2008 foi introduzida a genotipagem por sequenciamento. Entretanto, quando a paciente apresentasse mais de um tipo viral no sequenciamento (mistura de sequências) e os tipos virais

presentes fossem diferentes dos tipos identificados pelas sete sondas disponíveis, o diagnóstico liberado era: HPV-positivo, sem tipagem definida.

Em 2008 foram pesquisados, ainda, os tipos 39, 45, 56 e 58. Em meados de 2008, era realizada na amostra do colo uterino primeiramente a genotipagem por sequenciamento e, nos casos múltiplos, em que a mistura das sequências virais impedia o diagnóstico do tipo viral, a PCR para o HPV era realizada para os 11 tipos virais. Nos casos em que havia mistura de sequências na genotipagem por sequenciamento e o tipo viral presente fosse diferente das 11 sondas disponíveis, o resultado final era: HPV-positivo, sem tipagem definida. As mudanças na metodologia da coleta da PCR podem ter contribuído para a distribuição dos tipos de HPVs mais prevalentes ou persistentes; e, ainda, para o elevado número de mulheres com HPV persistente, mas sem tipagem definida.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os nossos resultados são de grande importância em diferentes aspectos. Por um lado, observou-se alta prevalência e persistência de HPV, sobretudo dos HPVs de alto risco. Por outro lado, encontrou-se incidência de NIC relativamente baixa, sendo a maioria de NIC 1. O achado de NIC 2 ou 3 e o de câncer invasor foi infrequente. Tal fato é justificado, pois a rotina de exames do ambulatório é bem criteriosa e a colposcopia é rotineiramente realizada. Se existe lesão visibilizada na colposcopia, mesmo com resultado citológico normal, a biópsia do colo é requerida.

Os resultados deste estudo demonstraram que o adequado seguimento com exame de citologia cervical associado à colposcopia é seguro no acompanhamento das mulheres HIV-positivo.

9 CONCLUSÕES

- As mulheres HIV-positivo apresentaram elevada persistência do HPV. O HPV tipo 16 foi o mais persistente.
- A idade <30 anos, o estado civil solteira, separada, divorciada ou viúva e a contagem de CD4 baixa (<200 células/mm³) foram associados à persistência do HPV de alto risco. As mulheres HIV-positivo exibiram elevada prevalência do HPV. O HPV tipo 16 foi o mais prevalente. A carga viral alta do HIV associou-se à prevalência do HPV de alto risco.
- A incidência de NIC foi baixa e a NIC de alto grau e o câncer invasor foram infrequentes.

REFERÊNCIAS

- ABREU, A.L. *et al.* A review of methods for detect human papillomavirus infection. **Viral J**, v. 6, n. 9, p. 262, Nov. 2012.
- ACOG. AMERICAN CONGRESS OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Cervical cytology screening. ACOG Practice Bulletin n. 109. **Am Coll Obstetric Gynecol**, v. 114, n. 6, p. 1409-20, 2009.
- AHDIEH, L. *et al.* Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. **Am J Epidemiol**, v. 151, n. 12, p. 1148-57, 2000.
- AHDIEH, L. *et al.* Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. **J Natl Cancer Inst**, v. 96, n. 14, p. 1070-6, 2004.
- AHDIEH, L. *et al.* Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. **J Infect Dis**, v. 184, n. 6, p. 682-90, 2001.
- AHO, J. *et al.* Genomic polymorphism of human papillomavirus type 52 predisposes toward persistent infection in sexually active women. **J Infect Dis**, v. 190, n. 1, p. 46-52, 2004.
- ARAÚJO, A.C. *et al.* Incidence of cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of HIV-infected women. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 117, n. 3, p. 211-6, 2012.
- ARBYN, M. *et al.* EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. **Int J Cancer**, v. 131, n. 9, p. 1969-82, 2012.
- BOSCH, F.X. *et al.* The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **J Clin Pathol**, v. 55, n. 4, p. 244-65, 2002.
- BOUVARD, V. *et al.* A review of human carcinogens-Part B: biological agents. **Lancet Oncol**, v. 10, n. 4, p. 321-2, 2009.
- BRANCA, M. *et al.* Factors predicting the persistence of genital human papillomavirus infections and PAP smear abnormality in HIV-positive and HIV-negative women during prospective follow-up. **Int J STD AIDS**, v. 14, n. 6, p. 417-25, 2003.
- CASTLE, P.E. *et al.* A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. **J Infect Dis**, v. 191, n. 11, p. 1808-16, 2005.

CDC. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Basic information about HPV: Associated cancer.** 2012a. [cited 26 oct. 2012]. Disponível em: http://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info/. Acesso em: janeiro de 2013.

CDC. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Human papillomavirus: Associated cancers.** 2012b. [cited 26 oct.2012]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6115a2.htm/>. Acesso em: janeiro de 2013.

CERQUEIRA, D.M. *et al.* High HPV genetic diversity in women infected with HIV-1 in Brazil. **Arch Virol**, v. 152, n. 1, p. 75-83, 2007.

CLIFFORD, G.M. *et al.* Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. **Br J Cancer**, v. 88, n. 1, p. 63-73, 2003.

CLIFFORD, G.M.; GONÇALVES, M.A.; FRANCESCHI, S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. **AIDS**, v. 20, n. 18, p. 2337-44, 2006.

CONLEY, L.J. *et al.* HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. **Lancet**, v. 359, n. 9301, p. 108-13, 2002.

DAVIS, A.T. *et al.* Cervical dysplasia in women infected with the Human Immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. **Gynecol Oncol**, v. 80, n. 3, p. 350-4, 2001.

de PALO, G. **Colposcopia e patologia do trato genital inferior.** Segunda edição. Rio de Janeiro: Medsi; 1996, p. 43.

de SANJOSÉ, S. *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v. 7, n. 7, p. 453-9, 2007.

de SANJOSÉ, S.; PALEFSKY, J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. **Virus Res**, v. 89, n. 2, p. 201-11, 2002.

de VUYST, H. *et al.* HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. **Eur J Cancer Prev**, v. 17, n. 6, p. 545-54, 2008.

DELMAS, M.C. *et al.* Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. **AIDS**, v. 14, n. 12, 1775-84, 2000.

DEL MISTRO, A. *et al.* Antiretroviral therapy and the clinical evolution of human papillomavirus – associated genital lesions in HIV – positive women. **Clin Infect Dis**, v. 38, n. 5, p. 737-42, 2004.

DILLNER, J. *et al.* Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. **BJM**, v. 337, p. a1754, 2008.

D'SOUZA, G. *et al.* Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. **Int J Cancer**, v. 121, n. 1, p. 143-50, 2007.

DUERR, A. *et al.* For the human immunodeficiency virus epidemiology research (her) study. Human papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. **Am J Obstet Gynecol**, v. 184, n. 4, p. 584-90, 2001.

ELLERBROCK, T.V. *et al.* Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV- infected women. **JAMA**, v. 283, n. 8, p. 1031-7, 2000.

FERENCZY, A. *et al.* Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. **CMAJ**, v. 169, n. 5, p. 431-4, 2003.

FIFE, K.H. *et al.* Prevalence and persistence of cervical human papillomavirus infection in HIV-positive women initiating highly active antiretroviral therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 51, n. 3, p. 274-82, 2009.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W. Risco: um olhar sobre o futuro. *In*: FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W. **Epidemiologia clínica**. 4. edição. São Paulo: Artmed, 2008, p.107.

FONTAINE, J. *et al.* Canadian Women's HIV Study Group. Coutlée F. Human papillomavirus type 16 (HPV-16) viral load and persistence of HPV-16 infection in women infected or at risk for HIV. **J Clin Vir**, v. 43, n. 3, p. 307-12, 2008.

GAGNON, S. *et al.* Polymorphism of human papillomavirus type 31 isolates infecting the genital tract of HIV: seropositive and HIV – seronegative women at risk for HIV infection. **J Med Virol**, v. 75, n. 2, p. 213-21, 2005.

GAGNON, S. *et al.* Viral polymorphism in human papillomavirus types 33 and 35 and persistent and transient infection in the genital tract of women. **J Infect Dis**, v. 190, n. 9, p. 1575-85, 2004.

GINGELMAIER, A. *et al.* High recurrence rate of cervical dysplasia and persistence of HPV infection in HIV-1-infected women. **Anticancer Res**, v. 27, n. 4A, p. 1795-8, 2007.

GIULIANO, A.R. *et al.* Abrahamsen M, Inserra P. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). **Cancer Causes Control**, v. 13, n. 9, p. 839-46, 2002.

GOLDIE, S.J. *et al.* Cost effectiveness of human papillomavirus testing to augment cervical cancer screening in women infected with the human immunodeficiency virus. **Am J Med**, v. 111, n. 2, p. 140-9, 2001.

GRINSZTEJN, B. *et al.* Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women [published erratum appears in *Int J Infect Dis*, v. 13, p. 655-6, 2009. **Int J Infect Dis**, v. 13, n. 1, p. 72-80, 2009.

HARRIS, T.G. *et al.* Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. **JAMA**, v. 293, p. 1471-6, 2005

HATHAWAY, J.K. HPV: diagnosis, prevention, and treatment. **Clin Obstet Gynecol**, v. 55, n. 3, p. 671-80, 2012.

HAWES, S.E. *et al.* Incident high-grade squamous intraepithelial lesions in Senegalese women with and without human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2. **J Natl Cancer Inst**, v. 98, n. 2, p. 100-9, 2006.

HEARD, I. *et al.* Characteristics of HPV infection over time in European women who are HIV-1 positive. **BJOG**, v. 120, n. 1, p. 41-9, 2013.

HEARD, I. *et al.* Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. **AIDS**, v. 16, n. 13, p. 799-802, Sep. 2002.

HILDESHEIM, A. *et al.* HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. **Br J Cancer**, v. 84, n. 9, p. 1219-26, 2001.

HOULIHAN, C.F. *et al.* HPV infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. **AIDS**, v. 26, n. 17, p. 2211-22, 2012.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Tipos de câncer**: colo do útero. 2012. [cited 27 oct. 2012]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/colo_uterio/definicao/. Acesso em: janeiro de 2013.

KAPLAN, J.E. *et al.* Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. **MMWR Recomm Rep**, v. 58, n. RR-4, p. 1-207, 2009.

KELLER, M.J. *et al.* Risk of cervical precancer and cancer among HIV infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. **JAMA**, v. 308, n. 4, p. 362-9, 2012.

KJAER, S.K. *et al.* Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. **Br Med J**, v. 325, n. 7364, p. 572, 2002.

KOSHIOL, J. *et al.* Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. **Am J Epidemiol**, v. 168, n. 2, p. 123-37, 2008.

KOSHIOL, J.E. *et al.* Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. **Int J Cancer**, v. 119, n. 7, p. 1623-9, 2006.

KULASINGAM, S.L. *et al.* Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. **JAMA**, v. 288, n. 14, p. 1749-57, 2002.

LAI, C.H. *et al.* Host and viral factors in relation to clearance of human papillomavirus infection: a cohort study in Taiwan. **Int J Cancer**, v. 123, n. 7, p. 1685-92, 2008.

LEHTOVIRTA, P. *et al.* Prevalence and risk factors of squamous intraepithelial lesions of cervix among HIV-infected women – a long-term follow-up study in a low prevalence population. **Int J STD AIDS**, v. 17, n. 12, p. 831-4, 2006.

LEHTOVIRTA, P.; PAAVONEN, J.; HEIKINHEIMO, O. Risk factors, diagnosis and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. **Int J STD AIDS**, v. 19, n. 1, p. 37-41, 2008.

LEVI, J.E. *et al.* Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. **Braz J Infect Dis**, v. 6, n. 3, p. 129-35, 2002.

LILLO, F.B. *et al.* Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. **J Infect Dis**, v. 184, n. 5, p. 547-51, 2001.

MARKS, M.A. *et al.* Evaluation of any or type-specific persistence of high-risk Human Papillomavirus for detecting cervical precancer. **J Clin Microbiol**, v. 50, n. 2, p. 300-6, Feb. 2012.

MASSAD, L.S. *et al.* Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 21, n. 1, p. 33-41, May 1999.

MASSAD, L.S. *et al.* Natural history of grade I cervical intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus. **Obstet Gynecol**, v. 104, n. 5Pt1, p. 1077-85, 2004.

MASSAD, L.S. *et al.* Squamous cervical lesions in women with human immunodeficiency virus: long-term follow-up. **Obstet Gynecol**, v. 111, n. 6, p. 1388-93, 2008a.

MASSAD, L.S. *et al.* High-grade cervical disease in adolescents with HIV. **J Low Genit Tract Dis**, v. 12, n. 3, p. 199-203, 2008b.

MASSAD, L.S. *et al.* Long-term incidence of cervical cancer in women with human immunodeficiency virus. **Cancer**, v. 115, n. 3, p. 524-30, 2009.

MAUCORT-BOULCH, D. *et al.* Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. **Int J Cancer**, v. 126, n. 3, p. 684-91, 2010.

MCKENZIE, N.D. *et al.* Women with HIV are more commonly infected with non-16 and -18 high-risk HPV types. **Gynecol Oncol**, v. 116, p. 572-7, 2010.

MELO, V.H. *et al.* The most frequent gynecological problems in HIV-infected women. **RBGO**, v. 25, n. 9, p. 661-6, 2003.

MINKOFF, H. *et al.* A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. **Am J Obstet Gynecol**, v. 178, p. 982-6, 1998.

MINKOFF, H. *et al.* Relationship between smoking and human papillomavirus infections in HIV-infected and -uninfected women. **J Infect Dis**, v. 189, n. 10, p. 1821-8, 2004.

MINKOFF, H. *et al.* The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. **AIDS**, v. 15, n. 16, p. 2157-64, 2001.

MINKOFF, H. *et al.* The relationship between cocaine use and human papillomavirus infections in HIV-seropositive and HIV-seronegative women. **Infect Dis Obstet Gynecol**, 2008.

MOGTOMO, M.L. *et al.* Incidence of cervical disease associated to HPV in human immunodeficiency infected women under highly active antiretroviral therapy. **Infect Agent Cancer**, v. 4, p. 9, 2009.

MORENO, V. *et al.* International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. **Lancet**, v. 359, n. 9312, p. 1085-92, 2002.

MOSCICKI, A.B. *et al.* Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. **J Infect Dis**, v. 190, n. 8, p. 1413-21, 2004.

MOSSETTI, C.; DE PALO, G. A colposcopia ontem e hoje. *In*: DE PALO, G. **Colposcopia e patologia do trato genital inferior**. Segunda edição. Rio de Janeiro: Medsi; 1996, p. 43.

MUÑOZ, N. *et al.* Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, v. 24, n. 3, p. S3/1-10, 2006.

MUÑOZ, N. *et al.* Instituto Nacional de Cancerologia HPV Study Group. Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. **Br J Cancer**, v. 100, n. 7, p. 1184-90, 2009.

MUÑOZ, N. *et al.* International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. **Lancet**, v. 359, n. 9312, p. 1093-101, 2002.

NAUCLER, P. *et al.* Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. **J Natl Cancer Inst**, v. 101, n. 2, p. 88-99, 2009.

PAGLIUSI, S.R.; TERESA AGUADO, M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. **Vaccine**, v. 23, n. 5, p. 569-78, 2004.

PALEFSKY, J.M. *et al.* Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk hiv-negative women. **J Natl Cancer Inst**, v. 91, n. 3, p. 226-36, 1999.

PARAMSOTHY, P. *et al.* Abnormal vaginal cytology in HIV-infected and at-risk women after hysterectomy. HIV Epidemiology Research (HER) Study Group. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 35, n. 5, p. 484-91, 2004.

PARHAM, G.P. *et al.* Prevalence and predictors of squamous intraepithelial lesions of the cervix in HIV-infected women in Lusaka, Zambia. **Gynecol Oncol**, v. 103, p. 1017-22, 2006.

PATANWALA, I.Y. *et al.* A systematic review of randomized trials assessing human papillomavirus testing in cervical cancer screening. **Am J Obstet Gynecol**, Nov 2012.

PLUMMER, M. *et al.* ALTS Group. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. **J Infect Dis**, v. 195, n. 11, p. 1582-9, 2007.

RALSTON, H.E. *et al.* Type-specific prevalence and persistence of human papillomavirus in women in the United States who are referred for typing as a component of cervical cancer screening. **Am J Obstet Gynecol**, v. 200, n. 3, p. 245.e1-e7, 2009.

RICHARDSON, H. *et al.* The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 12, p. 485-490, 2003.

RIVA, E. *et al.* Markers of human papillomavirus infection and their correlation with cervical dysplasia in human immunodeficiency virus-positive women. **Clin Microbiol Infect**, v. 13, p. 94-7, 2007.

ROSA, M.I. *et al.* Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. **Am J Obstet Gynecol**, v. 199, n. 6, p. 617.e1-7, 2008.

ROSITCH, A.F. *et al.* Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: A literature review and meta-analysis. **Int J Cancer**, Sep., 2012.

SAMOFF, E. *et al.* Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. **Am J Epidemiol**, v. 162, n. 7, p. 668-75, 2005.

SCHUMAN, P. *et al.* For the HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Longitudinal Study of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Seropositive and At-Risk HIV Seronegative Women. **J Infect Dis**, v. 188, n. 1, p. 128-36, 2003.

SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2012. **CA Cancer J Clin**, v. 62, p. 10-29, 2012.

SILINS, I. *et al.* Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. **Int J Cancer**, v. 116, n. 1, p. 110-5, 2005.

STRICKLER, H.D. *et al.* Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. **J Natl Cancer Inst**, v. 97, n. 8, p. 577-86, 2005.

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

TAYLOR, G. *et al.* Genital dysplasia in women infected with Human Immunodeficiency Virus. **J Am Board Fam Pract**, v. 17, n. 2, p. 108-13, 2004.

TORNESELLO, M.L. *et al.* Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV 16 variants in human immunodeficiency virus-positive Italian women. **J Gen Virol**, v. 89, p. 1380-89, 2008.

VIDELA, S. *et al.* Epidemiological data of different human papillomavirus genotypes in cervical specimens of HIV-1-infected women without history of cervical pathology. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 50, p. 168-175, 2009.

WANG, S.S.; HILDESHEIM, A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. **J Natl Cancer Inst Monogr**, n. 31, p. 35-40, 2003.

WILLIAMS, S.F. *et al.* Pregnancy outcomes in young women with perinatally acquired human immunodeficiency virus-1. **Am J Obstet Gynecol**, v. 200, n. 2, p. 149.e1-5, 2009.

WRIGHT JR., T.C. *et al.* 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests 2006. American Society for colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. **Am J Obstet Gynecol**, v. 197, n 4, p. 346-55, 2007.

WRIGHT JR., T.C. *et al.* The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. **Am J Obstet Gynecol**, v. 206, n. 1, p. 46.e1-46.e11, Jan, 2012.

WRIGHT, T.C.; KURMAN, R.J.; FERENCZY, A. Precancerous lesions of the cervix. *In*: KURMAN, R.J. (editor). **Blaustein's Pathology of the female genital tract**. 5th ed. Baltimore:Springer-Verlag, 2002, p. 253-324.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers: a brief historical account. **Virology**, v. 384, n. 2, p. 260-5, 2009.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (COEP)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0475.0.203.000-10

Interessado(a): Prof. Victor Hugo de Melo
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 15 de dezembro de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Persistência da infecção pelo Papilomavírus Humano em mulheres infectadas pelo HIV: estudo de coorte**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

**ANEXO B – CLASSIFICAÇÃO COLPOSCÓPICA INTERNACIONAL
APROVADA PELA FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE
PATOLOGIA CERVICAL E COLPOSCOPIA (IFCPC),
ROMA, 1990**

(Fonte: de Palo, 1996, p. 43)

A) Achados colposcópicos normais

Epitélio pavimentoso original

Epitélio cilíndrico

Zona de transformação normal

B) Achados colposcópicos anormais

1) Dentro da zona de transformação

Epitélio acetobranco*

• Plano

• Micropapilar ou microconvoluto

Pontilhado*

Mosaico*

Leucoplasia*

Área iodo-negativa

Vasos atípicos

2) Fora da zona de transformação (ectocérvice, vagina)

Epitélio acetobranco*

• Plano

• Micropapilar ou microconvoluto

Pontilhado*

Mosaico*

Leucoplasia*

Área iodo-negativa

Vasos atípicos

C) Suspeita de carcinoma invasor

D) Colposcopia insatisfatória

Junção escamocolunar não visualizada

Inflamação grave ou atrofia grave

Colo não visível

E) Miscelânea

Micropapilas não acetorreativas

Condiloma exofítico

Inflamação

Atrofia

Ulceração Outros

(*) Especificar o grau
Grau 1
Epitélio branco fino
Mosaico regular
Pontilhado regular
Leucoplasia fina
Grau 2
Epitélio branco espessado
Mosaico irregular
Pontilhado irregular
Leucoplasia espessada
Vasos atípicos

ANEXO C – DESCRIÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA TERMINOLOGIA BASEADA NA CLASSIFICAÇÃO DE RICHART (1973)

Grau da neoplasia intraepitelial cervical (NIC)	Características da histopatologia
NIC 1	Lesões que apresentam o terço basal do epitélio acometido por células com distúrbio de polarização e maturação.
NIC 2	Lesões que apresentam dois terços basais do epitélio acometido por células com pleomorfismo moderado, aumento da relação núcleo-citoplasma e cromatina granular.
NIC 3	Lesões que apresentam mais de dois terços do epitélio acometido por células com pleomorfismo acentuado, cromatina granulosa e nucleomegalia acentuada. Neste grupo são incluídas as lesões que acometem todo o epitélio, porém, sem sinais de invasão.

Fonte: Wright, Kurman e Ferenczy (2002).

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: “PROGRAMA MULTICÊNTRICO PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DAS LESÕES CERVICAIS DE ALTO RISCO E DO CÂNCER CÉRVICO-UTERINO EM MULHERES PORTADORAS DO HIV.”

Está sendo feito estudo no estado de Minas Gerais com as mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) para detectar lesões que levam ao câncer no colo uterino dessas mulheres.

Este estudo está sendo patrocinado pelo Ministério da Saúde – Secretaria de Políticas de Saúde – Coordenação Nacional de DST/AIDS. O Dr. Victor Hugo de Melo é o seu coordenador na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e no estado de Minas Gerais.

Você está sendo convidada a participar. Antes de decidir, queremos informar-lhe sobre a pesquisa por meio deste termo de consentimento. Você poderá fazer perguntas a qualquer momento. Se decidir fazer parte do estudo, será solicitado que assine este termo de consentimento.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença que destrói o sistema imunológico do organismo (defesas do organismo para combater as infecções), deixando uma pessoa incapaz de lutar contra doenças que ameaçam a vida.

Pretendemos, com este estudo, obter informações sobre a associação que existe entre a diminuição das defesas do organismo contra a presença do papilomavírus humano (HPV) e outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), levando a lesões pré-cancerosas e cancerosas no colo uterino das mulheres portadoras do HIV.

Essas informações serão usadas para melhorar o acompanhamento e o tratamento das lesões no colo uterino, prevenindo o câncer, porque a maioria das mulheres portadoras do HIV (mais de 80%) é portadora do HPV (vírus que pode causar o câncer no colo uterino).

Os procedimentos realizados neste estudo são os mesmos que você receberia, caso opte por não participar dele.

O QUE EU PRECISO FAZER NAS VISITAS DO ESTUDO?

Se você decidir participar deste estudo, serão colhidas informações sobre a sua saúde e relacionadas a ela em todas as suas consultas.

QUE EXAMES E ANÁLISES DE LABORATÓRIO SERÃO FEITOS NAS VISITAS DO ESTUDO?

Será realizado exame ginecológico completo, com coleta de material para citologia oncótica (igual à realizada anualmente para prevenção do câncer do colo uterino em qualquer mulher), coleta de material para PCR para HPV (feita com a mesma espátula usada para colher material para a citologia oncótica).

Necessitaremos que você faça exames de sangue que ajudarão o seu médico a acompanhar como agem as defesas do seu corpo para auxiliar na resposta ao tratamento ginecológico que se fizer imprescindível para a sua cura ou melhor controle da lesão pré-cancerosa.

Para a realização desses procedimentos descritos aqui, poderá ser necessário que você compareça a mais de uma consulta.

QUANTAS MULHERES PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO E DURANTE QUANTO TEMPO?

Estima-se a participação de aproximadamente 550 mulheres de diferentes cidades do estado de Minas Gerais, que farão parte deste estudo.

QUAIS SÃO OS RISCOS DESTE ESTUDO?

Os riscos são muito baixos. Não há riscos importantes na coleta do material para prevenção do câncer do colo uterino, apenas leve desconforto ou leve cólica.

Quando houver necessidade de biópsia no colo uterino, você poderá sentir leve cólica, raramente com sangramento aumentado e/ou desmaio.

Caso precise de cauterização química ou de eletrocauterização, poderá sentir um pouco de dor em cólicas, que será minimizada, dependendo da região a ser tratada, com anestésicos locais.

Como em todo procedimento médico, existe a possibilidade de insucesso no diagnóstico e tratamento dessas lesões. Sabe-se que nas mulheres portadoras do HIV a porcentagem de recidiva (retorno) das lesões do colo uterino é mais alta

do que nas não portadoras do HIV. Mas todos os esforços serão feitos no sentido de minimizar as complicações decorrentes dessa condição.

HÁ BENEFÍCIOS NA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?

Sim. Para você, de imediato: terá a possibilidade de diagnóstico e tratamento de suas lesões no colo uterino, mas é bom lembrar que é o mesmo que você teria se optasse por não participar do estudo ou se desejar desistir de sua participação no mesmo.

Para os médicos: as informações obtidas neste estudo poderão ajudá-los a descobrir mais sobre as lesões pré-cancerosas no colo uterino das mulheres portadoras do HIV. Pretende-se saber se há associação da carga viral (quantidade do vírus - HIV - no corpo) ou da contagem de linfócitos CD4 (são as células da defesa do corpo) determinando a presença ou gravidade dessas lesões no colo uterino e infecções, como pelo HPV, que levam ao câncer. Espera-se que com estes conhecimentos tenhamos mais facilidades no manejo dessas pacientes portadoras do HIV, contribuindo para a redução desse câncer cérvico-uterino e melhora na qualidade da vida sexual dessas pacientes.

CONFIDENCIALIDADE

Serão feitos esforços no sentido de manterem-se os prontuários médicos confidenciais (privados), embora não se possa garantir absoluta confidencialidade. Seu prontuário médico poderá ser aberto, se exigido por lei. Os resultados dos seus exames serão mantidos em sigilo. Entretanto, esses prontuários poderão ser vistos por indivíduos que trabalham neste estudo e os resultados poderão ser publicados em revistas científicas. Você não será pessoalmente identificada em qualquer publicação resultante da informação obtida neste estudo.

HÁ ALGUM CUSTO PARA MIM?

Não há custo algum para você relacionado às visitas clínicas, exames ou testes de laboratório, em conexão com o estudo.

EU RECEBEREI ALGUM PAGAMENTO?

Você não receberá qualquer tipo de remuneração (pagamento) por estar neste estudo. Da mesma forma, não existe remuneração para os pesquisadores.

O QUE ACONTECERÁ SE EU SOFRER LESÃO?

Se você sofrer algum tipo de lesão em consequência deste estudo, o ambulatório no qual você está sendo acompanhada em qualquer uma das diversas cidades de Minas Gerais (unidades clínicas) envolvidas neste estudo lhe dispensará o tratamento necessário e imediato da lesão. Será comunicado onde você poderá receber tratamento adicional das lesões, se for o caso. Você terá também apoio adicional no Centro de Treinamento e Referências em Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFMG/PBH (CTR-DIP). Não existe qualquer programa de pagamento a você, mas você não estará renunciando a algum direito legal ao assinar este termo de consentimento.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS POR PARTICIPAR DA PESQUISA?

Sua participação na pesquisa é completamente voluntária. Você tem o direito de recusar a participar da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo do seu tratamento.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu li este termo de consentimento (ou alguém o explicou para mim), todas as minhas perguntas foram respondidas e concordo em tomar parte neste estudo. Estou ciente de que eu posso sair a qualquer momento, sem perder o direito de receber cuidados médicos.

Nome da paciente

Assinatura da paciente:

Coordenador do Projeto
Prof. Dr. Victor Hugo de Melo
Belo Horizonte

Professor / Médico
Cidade / Telefone

Data: ____ / ____ / ____

Fone: (31)9968-2401/(31)3273-5233.

46. TIPO DE ALTERAÇÃO COLPOSCÓPICA NO COLO UTERINO (_____)
 47. BIÓPSIA DO COLO UTERINO (_____)
 48. DATA DA BIÓPSIA DE COLO UTERINO (____/____/____)
 49. CITOLOGIA ONCÓTICA (_____)
 50. DATA DA COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA (____/____/____)
 51. PCR (_____)
 52. PRESENÇA DE HPV (_____)
 53. HPV6 (____) 54. HPV11 (____) 55. HPV16 (____) 56. HPV18 (____)
 57. HPV31 (____) 58. HPV33 (_____) 59. HPV35 (_____)
 60. OUTROS TIPOS DE HPV (_____)
 61. OUTRO TIPO 1 (_____)
 62. OUTRO TIPO 2 (_____)
 63. OUTRO TIPO 3 (_____)
 64. DATA DA PCR (____/____/____)
 65. MULTIPLICIDADE DO HPV (_____)
 66. RISCO VIRAL DO HPV (_____)
 67. MUDANÇA DE PARCEIRO SEXUAL APÓS A ÚLTIMA CONSULTA (____)
 68. TRATAMENTO NO COLO UTERINO (_____)
 69. DATA DO TRATAMENTO DO COLO UTERINO (____/____/____)
 70. SE ALGUMA VEZ NA VIDA JÁ TRATOU. QUANDO FOI (_____)
- Se souber:
- SOROLOGIA DO PARCEIRO MASCULINO () HIV-negativo () HIV-positivo ()
Ignorado

VARIÁVEIS	Paci- Pág.3 entes									
0 Identificador										
1-Ordem Origem das pacientes (ver legenda)										
52- HPV										
53- HPV6										
54- HPV11										
55- HPV16										
56- HPV18										
57- HPV31										
58- HPV33										
59- HPV35										
60- Outros tipos de HPV										
61-Outro tipo1										
62- Outro tipo2										
63- Outro tipo3										
64- Data da PCR										
65- Multiplicidade do HPV										
66- Risco viral do HPV										
67- Mudança parc. após ult. consulta										
68- Tratamento no colo uterino										
69- Data tratamento colo uterino										
70- Se alguma vez na vida já tratou										

ORIGEM DAS PACIENTES:

Codificação:

- 1 Significa pacientes da lista **ROSA** (Epi 6)
- 2 Significa pacientes da lista **VERDE** (Epi 6/mestrado)
- 3 Significa pacientes da lista **VERMELHA** (mestrado)
- 4 Significa pacientes da lista **AZUL** (Epi 6/ mestrado multicêntrico)
- 5 Significa pacientes da lista **PRETA** (multicêntrico)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409-9640
cpg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Victor Hugo de Melo, Agnaldo Lopes da Silva Filho e Ângela Cristina Labanca de Araújo, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“Persistência da infecção pelo papilomavírus humano em mulheres HIV-Positivo”** apresentada pela mestranda **Fabyola Jorge Cruz** para obtenção do título de mestre em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Patologia Ginecológica e Reprodução da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 25 de fevereiro de 2013.

Prof. Victor Hugo de Melo
Orientador

Prof. Agnaldo Lopes da Silva Filho

Profa. Ângela Cristina Labanca de Araújo



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **FABYOLA JORGE CRUZ**, nº de registro 2011656502. No dia **vinte e cinco de fevereiro de dois mil e treze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“Persistência da infecção pelo papilomavírus humano em mulheres HIV-Positivo”**, requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Patologia Ginecológica e Reprodução. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Victor Hugo de Melo, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Victor Hugo de Melo/ orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Ângela Cristina Labanca de Araújo	Instituição: UNIFENAS	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Agnaldo Lopes da Silva Filho	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2013.

Prof. Victor Hugo de Melo [Assinatura]

Profa. Ângela Cristina Labanca de Araújo [Assinatura]

Prof. Agnaldo Lopes da Silva Filho [Assinatura]

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral/Coordenador [Assinatura]

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Mulher
Faculdade de Medicina - UFMG