

**Angela Cristina Labanca de Araújo**

**INCIDÊNCIA DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL  
(NIC) EM UMA COORTE DE MULHERES INFECTADAS  
PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)**

**Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher  
Belo Horizonte – Minas Gerais**

**2010**

Angela Cristina Labanca de Araújo

INCIDÊNCIA DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL  
(NIC) EM UMA COORTE DE MULHERES INFECTADAS PELO  
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina (Área de Concentração em Patologia Mamária e Ginecológica).

Orientador: Prof. Dr. Victor Hugo de Melo

Belo Horizonte – Minas Gerais

2010

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Prof. Clélio Campolina Diniz

### **Vice-Reitora**

Prof<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Ricardo Santiago Gomez

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Renato de Lima dos 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

### **Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação**

Prof. Joel Alves Lamounier

## **DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

### **Chefe**

Prof. João Gilberto de Castro e Silva

### **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<sup>a</sup>. Alamanda Kfoury Pereira

### **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher**

Prof. Agnaldo Lopes Silva Filho

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral

Prof<sup>a</sup>. Alamanda Kfoury Pereira

Prof. Fernando Marcos dos Reis

Prof. Henrique Vítor Leite

Prof. Victor Hugo de Melo

Discente Titular: Francisco de Assis Nunes Pereira

*Dedico esta tese ao meu marido Antonio Carlos  
e a nossa filha Lara,  
pelo apoio incondicional*

*Aos meus pais Canuto e Mariana,  
com muito carinho*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Victor Hugo de Melo, pela parceria na orientação do mestrado e do doutorado, por todos os ensinamentos nestes últimos dez anos no desenvolvimento das pesquisas, e pela oportunidade de integrar-me ao grupo de pesquisa “A mulher e o HIV”. Muito obrigada!

Aos professores Mark Drew Crosland Guimarães, Helenice Gobbi e Agnaldo Lopes Silva Filho, pela imensa contribuição no direcionamento desta tese. Meu sincero agradecimento!

A todos os colegas da pós-graduação e do grupo de pesquisa “A mulher e o HIV”, agradeço pela troca de conhecimento e parceria ao longo de todos estes anos nas várias fases desta caminhada. Com muito carinho, às amigas: Isaura Vargas de Oliveira, Nara Chartuni Pereira Teixeira e Lorenza Nogueira Campos.

Aos estagiários e bolsistas da UFMG, alguns hoje graduados, pela seriedade, compromisso e presteza na execução das tarefas pertinentes às pesquisas. Em especial à bolsista Érica Dias Murta e à ginecologista Tatiana Teixeira de Souza.

A toda a equipe do NUPAD. À médica geneticista, Dora Méndez del Castillo, pela receptividade e à bióloga Nara de Oliveira Carvalho, pela dedicação na execução dos exames biomoleculares desta tese e por estar sempre disponível, mostrando o passo a passo na realização das PCRs em todas as vezes em que estive no laboratório.

Ao bioquímico Delmo Lincoln Pinto Vilela, pela grande colaboração ao facilitar o trabalho de coleta dos dados laboratoriais das pacientes deste estudo.

À Prof<sup>a</sup>. Lúcia Porto Fonseca de Castro que gentilmente me recebeu no laboratório durante vários sábados para revisarmos lâminas da histopatologia.

Ao infectologista Frederico Figueiredo Amâncio e à estatística Juliane Silva Damasceno, pela inquestionável e valiosa ajuda na análise dos dados desta tese.

A todos os colegas e funcionários do CTR-DIP Orestes Diniz, pelo apoio, seriedade e parceria no atendimento às pacientes. Em especial à gerente Maria Cristina Dias e às funcionárias Zoraide Oliveira Gonçalves e Eni Nunes Correia.

Ao Prof. Pedro Otávio de Campos-Lima, do *Centre de Recherche en Cancérologie de l'Université Laval*, Québec City, Canadá. Embora não tenha sido possível o doutorado sanduíche, agradeço imensamente a receptividade, todo o empenho depositado a esta proposta de estudo e por sustentar o objetivo traçado para um futuro próximo. Muito obrigada!

Ao professor Antônio Carlos Vieira Cabral, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, e ao colegiado do curso, pelo apoio e presteza nas respostas a todas as minhas solicitações.

À minha grande amiga, Prof<sup>a</sup>. Nina, pelas palavras de incentivo e suporte que foram indispensáveis e bem-vindas durante todas as fases desta tese.

A todas as pacientes, o meu respeito e reconhecimento pela contribuição ao desenvolvimento científico.

*“ Na lógica formal, uma contradição é sinal de fracasso; entretanto, na evolução do verdadeiro conhecimento, a contradição assinala o primeiro passo no progresso em direção à vitória. ”*

*Alfred North Whitehead*

## RESUMO DA TESE

**Introdução:** A incidência do câncer do colo uterino no Brasil ainda é preocupante. A mulher com HIV/AIDS é considerada de alto risco para desenvolver lesão pré-cancerosa no colo uterino e vários fatores de risco podem contribuir para a etiologia desse tumor. **Objetivos:** 1) avaliar a incidência da neoplasia intraepitelial cervical (NIC), diagnosticada pelo exame histopatológico; 2) identificar fatores de risco para a NIC; 3) avaliar a prevalência do papilomavírus humano (HPV) diagnosticado pela reação em cadeia da polimerase (PCR); 4) avaliar se as mulheres infectadas pelo HPV, no início do estudo, têm um maior risco de desenvolver a NIC, comparado com as não infectadas pelo HPV. **Métodos:** Estudo prospectivo não concorrente e concorrente com 348 mulheres HIV positivo atendidas no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz, no período de 1997 a 2009. A PCR para detecção do HPV foi realizada quando da entrada das pacientes no estudo e essas mulheres foram monitoradas durante o período do seguimento com exame citológico, colposcopia e biópsia cervical, quando necessária, até a ocorrência da NIC diagnosticada pelo exame histopatológico. Foram avaliadas variáveis sociodemográficas, de comportamento e marcadores de progressão do HIV. Foi realizado o cálculo da incidência acumulada da NIC e da incidência pessoas-tempo. A estimativa de tempo livre da NIC pelo método de Kaplan-Meier foi realizada para as variáveis HPV, idade da primeira relação sexual e antirretrovirais. Para estudar a relação entre cada variável e a evolução para NIC, utilizou-se o modelo de riscos proporcionais de Cox e a avaliação do efeito independente das variáveis na ocorrência da NIC, foi feita através do modelo multivariado de Cox. O nível de significância considerado para as análises foi de 0,05. **Resultados:** Durante o período do estudo 13,5% das mulheres desenvolveram NIC. Foram 4,1 casos de NIC por 100 pessoas-ano de seguimento. Estimou-se a prevalência do HPV de 68,1%. A proporção de mulheres HPV positivo na entrada do estudo que permaneceram livres da NIC foi menor comparado com as mulheres HPV negativo. Entretanto, não foi detectada associação estatística pelos critérios utilizados. A média de tempo livre da NIC foi menor para as mulheres que tiveram a primeira relação sexual com idade  $\leq 18$  anos e entre as mulheres que não usaram antirretrovirais, ou os utilizaram somente na gravidez. A análise multivariada mostrou que as mulheres que tiveram a primeira relação sexual com idade  $\leq 18$  anos (RR=2,57; IC 95%=1,24-5,35) e as que nunca usaram antirretrovirais, ou os usaram somente na gravidez (RR=2,34; IC 95%=1,31-4,19) apresentaram maior risco de desenvolver NIC. **Conclusões:** A incidência da NIC nessa população foi baixa e a prevalência do HPV foi alta. O início da atividade sexual precoce e a ausência de tratamento com antirretrovirais aumentou o risco de desenvolver a NIC. A detecção do HPV, de qualquer tipo, não representou risco para a ocorrência da NIC. O resultado desta investigação mostrou que o exame citológico associado à rotina colposcópica é uma prática segura no acompanhamento das mulheres portadoras do HIV.

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



## ABSTRACT

**Introduction:** The cervical cancer incidence in Brazil is still concern. The HIV/aids woman is considered of high risk of developing uterine cervix pre-cancer lesion and several factors of risk can contribute to the etiology of this tumor. **Objectives:** 1) To evaluate the cervical intraepithelial neoplasia (CIN) incidence diagnosed by histopathologic exam; 2) To identify risk factors for CIN; 3) To evaluate the human papillomavirus (HPV) prevalence, by using polymerase chain reaction assay (PCR); 4) To evaluate if the HPV-infected women at the admission of the study, have a high risk to develop CIN compared to the ones not infected by HPV. **Methods:** This is a nonconcurrent and concurrent prospective study with 348 HIV-positive women attended at Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz between 1997 and 2009. HPV detection was done at women's admission into the study using PCR and they were monitored during the follow-up with cytological and colposcopic exams and, when necessary, cervical biopsy until the presence of CIN be diagnosed by the histopathologic exam. Sociodemographic and behavioural variables were evaluated as well as HIV progression markers. The accumulated incidence of CIN and the person-years incidence were calculated. The CIN free time calculation was done by the Kaplan-Meier method to the HPV, age of the first sexual intercourse and antiretroviral variables. The Cox proportional hazard model was used in order to study the relation between each variable and CIN developing, and the evaluation of the independent effect of the variables on the CIN developing was done by the Cox multivariate model. The considered significance level was 0.05. **Results:** During the study period 13.5% of the women developed CIN. It was 4.1 cases per 100 person-years of follow-up. The HPV prevalence was 68.1%. The proportion of HPV-positive women at the admission of the study, that remained free of CIN during the follow-up was lower compared to HPV-negative women, however, the statistical association was not detected by the used criteria. The mean of CIN free time was lower to the women who had their first sexual intercourse at the age of 18 (or under) and among women who didn't use antiretroviral therapy or used it only during the pregnancy compared to the opposite group. The multivariate analyse showed that the women who had their first sexual intercourse at under or equal the age of 18 (RH=2.57; IC 95%=1.24-5.35) and the ones who never used antiretroviral therapy, or used it only during the pregnancy (RH=2.34; IC 95%=1.31-4.19) presented higher risk to develop CIN. **Conclusions:** The CIN incidence among this population was low and the HPV prevalence was high. The beginning of early sexual intercourse and the absence of treatment with antiretroviral therapy increased the risk of developing CIN. The HPV detection, of any type, didn't present risk to develop CIN. The result of this investigation showed that the cytological exam associated with the colposcopic routine is a safe measure for the HIV-positive women follow-up.

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

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretroviral
ASCUS	Atipia em células escamosas de significado indeterminado
CAF	Cirurgia de alta frequência
CDC	<i>Centre for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTR-DIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias
DIP	Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DST	Doença sexualmente transmissível
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
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
MEMOVIP	Empresa particular de guarda de documentos que tem como denominação esta sigla (licitação feita pela UFMG)
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico
PBH	Prefeitura Municipal de Belo Horizonte
PCR	Reação em cadeia da polimerase

SIL	Lesão intraepitelial escamosa
RR	Risco relativo
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SMSA	Secretaria Municipal de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UV	Ultravioleta

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	Foto de corte de fragmento de biópsia do colo uterino com laudo histopatológico: NIC I e HPV .....	21
FIGURA 2-	Foto de corte de fragmento de biópsia do colo uterino com laudo histopatológico: NIC II e HPV .....	21
FIGURA 3-	Foto de corte de fragmento de biópsia do colo uterino com laudo histopatológico: NIC III .....	22
FIGURA 4 -	Foto de corte de fragmento de biópsia do colo uterino com laudo histopatológico: HPV .....	22
FIGURA 5 -	Diagrama representativo do estudo prospectivo não concorrente e prospectivo concorrente .....	36
FIGURA 6 -	Gel representativo da amplificação do fragmento de 204pb do gene da globina .....	45
FIGURA 7 -	Géis representativos da amplificação dos fragmentos genéricos da região L1 do genoma do HPV .....	46
FIGURA 8 -	Gel representativo da amplificação por PCR tipo-específica do fragmento do HPV16 .....	47
FIGURA 9 -	Eletoferogramas referentes ao sequenciamento .....	49
FIGURA 10 -	Curva representativa do tempo livre da NIC pelo método Kaplan-Meier, de acordo com o diagnóstico inicial da PCR para o HPV no colo uterino .....	65
FIGURA 11 -	Curva representativa do tempo livre da NIC pelo método Kaplan-Meier, de acordo com a idade da primeira relação sexual .....	66
FIGURA 12 -	Curva representativa do tempo livre da NIC pelo método Kaplan-Meier, de acordo com o uso de antirretrovirais .....	66

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1-	Estudos selecionados sobre a prevalência do HPV em mulheres HIV positivo .....	25
TABELA 2 -	Definições e categorias das variáveis de possíveis fontes de infecção, comportamento de risco ou de progressão para o HIV .....	39
TABELA 3-	Definições e categorias das variáveis sociodemográficas ...	40
TABELA 4 -	Distribuição de frequência de mulheres atendidas no CTR-DIP Orestes Diniz, segundo o resultado da PCR para o HPV na entrada da paciente no ambulatório .....	53
TABELA 5 -	Distribuição de frequência da população de mulheres estudadas .....	54
TABELA 6 -	Resultados da citologia oncótica de 27 mulheres com algum tipo de alteração e ausência de NIC na biópsia realizada na entrada da paciente no estudo, resultado no final do seguimento e tempo de permanência no estudo .....	55
TABELA 7 -	Distribuição de frequência das variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão para o HIV da população de mulheres estudadas .....	57
TABELA 8 -	Distribuição das mulheres, segundo o diagnóstico da infecção pelo HPV, de acordo com a progressão para NIC..	61
TABELA 9 -	Distribuição de frequência do resultado do teste de detecção do HPV (PCR) realizado na entrada da paciente no estudo e durante o período de seguimento .....	63
TABELA 10 -	Distribuição de frequência do resultado do teste de detecção do HPV (PCR) realizado na entrada da paciente no estudo e durante o período de seguimento, segundo o diagnóstico histopatológico de NIC .....	63
TABELA 11 -	Distribuição de frequência do resultado do teste de detecção do HPV (PCR) realizado na entrada da paciente no estudo e durante o período de seguimento nas mulheres que não apresentaram o evento (NIC) .....	64
TABELA 12 -	Análise univariada de evolução para NIC, segundo as características sociodemográficas .....	68
TABELA 13 -	Análise univariada de evolução para NIC, segundo as características de possível fonte de infecção, de comportamento de risco e de progressão para o HIV .....	69
TABELA 14 -	Modelo proporcional de Cox (evolução para NIC) com as estimativas dos coeficientes de regressão e estatísticas do teste da razão de verossimilhança correspondentes, para comparações entre modelos .....	72
TABELA 15 -	Risco relativo (RR) de desenvolver NIC e intervalo de confiança a 95% (IC95%) estimado pelo modelo final de análise de risco proporcional de Cox .....	73
TABELA 16 -	Estudos de coorte selecionados sobre a taxa de incidência da lesão no colo uterino em mulheres HIV positivo.....	83

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	18
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	19
2.1 O papilomavírus humano .....	19
2.1.1 Classificação quanto ao potencial oncogênico .....	19
2.1.2 O teste de biologia molecular para detecção do HPV .....	19
2.2 Estudo histopatológico do colo uterino .....	20
2.3 Considerações epidemiológicas .....	23
2.4 A prevalência do HPV .....	24
2.5 A mulher e o HPV, HIV e NIC .....	29
2.6 NIC, marcadores de progressão do HIV e imunidade local .....	30
2.7 NIC e carga viral do HPV .....	31
2.8 NIC e terapia antirretroviral .....	31
2.9 Justificativa .....	32
3 OBJETIVOS .....	34
4 PACIENTES E MÉTODOS .....	35
4.1 Considerações éticas .....	35
4.2 Desenho .....	35
4.3 Local .....	36
4.4 Período .....	37
4.5 Pacientes e critérios de elegibilidade .....	37
4.6 Variável de medida de resultado (evento) .....	38

4.7 Variável de medida de exposição .....	38
4.8 Coleta dos dados .....	40
4.8.1 Dados de fontes secundárias .....	40
4.8.2 Equipe e coleta dos dados .....	41
4.8.3 Dados de fontes primárias .....	42
4.8.3.1 Exame físico .....	42
<i>a</i> Detecção e/ou tipagem do HPV .....	42
<i>b</i> Citologia oncótica .....	43
<i>c</i> Colposcopia .....	43
<i>d</i> Biópsia do colo uterino .....	43
4.8.3.2 Exames laboratoriais .....	44
4.8.3.2.1 Teste de biologia molecular para o HPV .....	44
<i>a</i> <i>PCR para o HPV</i> .....	44
<i>a.1</i> <i>Extração do DNA e diagnóstico do HPV</i> .....	44
<i>a.2</i> <i>PCR tipo-específica</i> .....	46
<i>b</i> <i>Genotipagem por sequenciamento</i> .....	47
4.8.3.2.2 Estudo histopatológico do colo uterino .....	49
4.9 Cálculo da amostra .....	50
4.10 Processamento dos dados .....	50
4.11 Análise dos dados .....	51
5 RESULTADOS .....	53
5.1 Descrição da população atendida no ambulatório de ginecologia .....	53
5.2 População estudada .....	54
5.3 Análise transversal .....	56

5.4 Descrição das características da população estudada na coorte prospectiva não concorrente e na concorrente .....	56
5.4.1 População, segundo o diagnóstico da infecção inicial pelo HPV e diagnóstico final da lesão no colo uterino .....	58
a) Segundo o diagnóstico da infecção inicial pelo HPV no colo uterino através da PCR .....	58
b) Segundo o diagnóstico histopatológico final da biópsia do colo uterino .....	59
5.4.2 População, segundo o diagnóstico da infecção pelo HPV no início do estudo e durante o seguimento .....	61
5.4.3 Tempo livre de NIC – estudo prospectivo não concorrente e concorrente .....	64
5.4.4 Evolução para NIC – estudo prospectivo não concorrente e concorrente .....	67
5.4.4.1 Análise univariada .....	67
5.4.4.2 Análise multivariada .....	70
6 DISCUSSÃO .....	74
6.1 Limitações do estudo .....	74
6.1.1 Coleta de dados de fonte secundária .....	74
6.1.2 A TABELA 6 .....	75
6.1.3 Tempo médio no estudo .....	75
6.1.4 Número de visitas da coorte .....	76
6.1.5 A PCR para o HPV .....	77
6.2 Prevalência do HPV – Estudo transversal .....	78
6.3 Estudo da coorte .....	80
6.3.1 Evolução para NIC .....	80
6.3.2 Infecção pelo HPV e NIC .....	85
6.3.3 Fatores sociodemográficos e de comportamento .....	86



6.3.4 Marcadores de progressão para o HIV .....	88
6.3.5 Antirretrovirais .....	89
6.4 Considerações finais .....	90
7 CONCLUSÕES .....	92
REFERÊNCIAS .....	93
ANEXOS .....	103
ANEXO A - Descrição histopatológica (Classificação de Richart, 1973) ..	104
ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG .....	105
ANEXO C - Parecer do Comitê de Ética da SMSA/Belo Horizonte .....	106
ANEXO D - Termo de consentimento livre e esclarecido .....	107
ANEXO E - Formulário para coleta dos dados da coorte histórica .....	110
ANEXO F - Manual de instruções de coleta dos dados .....	113
ANEXO G - Formulário padronizado .....	132
ANEXO H - Classificação colposcópica (1990) .....	134
ANEXO I - Protocolos utilizados na execução da PCR para o HPV .....	135
ANEXO J - Cálculo da amostra .....	136
ANEXO K - Gráficos e análise de resíduos .....	137
ANEXO L - Aprovação da aluna no exame de qualificação .....	140
ANEXO M – Aprovação de mudança no título da tese .....	141

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com os últimos dados divulgados pelo Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde, a incidência do câncer do colo uterino no Brasil ainda é preocupante (Brasil, 2010). Com o advento da terapia antirretroviral combinada, as mulheres com diagnóstico de HIV/AIDS são consideradas, atualmente, portadoras de uma doença crônica, potencialmente controlável. No entanto, os dados apontam que essas mulheres são de alto risco para desenvolverem lesões intraepiteliais escamosas (SIL) no colo uterino, que são as mais prevalentes manifestações ginecológicas em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e vários fatores de risco podem contribuir para a etiologia desse tumor (Brasil, 2010; Ellerbrock et al., 2000; Massad et al., 2001; Simonetti et al., 2009).

A maioria das mulheres infectadas pelo HIV são também portadoras do papilomavírus humano (HPV), por isso o estudo da coinfeção HIV-HPV assume grande importância no contexto atual. O vírus de alto risco (HPV-16) está entre os genótipos mais comuns detectados em mulheres sem lesão cervical, infectadas ou não pelo HIV, e explica metade dos cânceres do colo uterino e lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) nas mulheres com lesão cervical (Fontaine et al., 2005; Lefevre et al., 2004; Sanjosé et al., 2002; Sanjosé et al., 2007).

Ao longo dos últimos dez anos, o nosso grupo de pesquisa “A mulher e o HIV”, vem divulgando resultados de estudos transversais, mostrando a alta prevalência da infecção pelo HPV e da lesão cervical nas mulheres portadoras do HIV na nossa região, mas nenhum estudo de seguimento havia sido proposto até o momento. Este é o primeiro estudo de coorte, com característica exploratória, realizado com as mulheres atendidas no CTR-DIP Orestes Diniz que buscou avaliar a incidência da neoplasia intraepitelial cervical e se a simples detecção do HPV, desconhecendo o genótipo, representa risco para o desenvolvimento dessas lesões.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 O papilomavírus humano**

Embora o papilomavírus humano (HPV) tenha sido descoberto por Shope (1933), o interesse pelo estudo desse vírus tornou-se evidente depois que Zur Hausen (1976 e 1989) sugeriu a associação entre o HPV e o câncer cervical. Desde essa época, o HPV vem sendo estudado por inúmeros pesquisadores em vários países, os quais buscam confirmar essa associação e explicar os mecanismos patogênicos nela envolvidos. Atualmente, o HPV é considerado o microorganismo de transmissão sexual mais comum em todo o mundo (Sanjosé et al., 2007).

#### **2.1.1 Classificação quanto ao potencial oncogênico**

Com base em estudos epidemiológicos, o HPV pode ser categorizado conforme o seu potencial oncogênico em vírus de alto e baixo risco (Muñoz et al., 2003).

Até o momento, são conhecidos mais de 230 tipos de HPV com base na sequência do DNA viral (Haws et al., 2004). Foram caracterizados 118 genótipos de HPV, de acordo com o nicho ecológico, o potencial oncogênico e a posição filogenética (de Villiers et al., 2004). Aproximadamente 40 tipos infectam o trato genital. Destes, 15 tipos são considerados vírus de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) e estão associados a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e câncer cervical (Walboomers et al., 1999; Muñoz et al., 2003). Os tipos 26, 53 e 66 foram classificados como prováveis tipos virais de alto risco e os tipos virais de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, candHPV89 e CP6108) comumente associam-se com condiloma acuminado e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (Muñoz et al., 2003).

#### **2.1.2 O teste de biologia molecular para detecção do HPV**

Na ausência de alterações morfológicas, somente testes moleculares permitem a

identificação do DNA do HPV e informam ao clínico a existência da infecção. Não existe método ideal para identificação do HPV. Cada método é limitado por algum fator como, por exemplo: sensibilidade, especificidade, praticidade, custo ou disponibilidade comercial (Souza et al., 2001).

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é a técnica mais empregada nas diversas áreas do diagnóstico molecular. O sequenciamento do produto da reação da PCR é um método de tipagem do vírus, considerado “padrão-ouro” por alguns autores por permitir a identificação precisa de praticamente todos os tipos de HPV e por identificar, inclusive, tipos raros e novos (Fontaine et al., 2007; Asato et al., 2004). Porém, quando a amostra contém múltiplos genótipos do HPV, a determinação da sequência não é possível (Molijn et al., 2005). Nesse caso, uma alternativa para a genotipagem do HPV é a utilização da PCR com iniciadores específicos para cada tipo viral, que deve ser baseada em estudos epidemiológicos e de prevalência, devido à variabilidade na distribuição dos genótipos do HPV nas diferentes regiões (Sanjosé et al., 2007).

## **2.2 Estudo histopatológico do colo uterino**

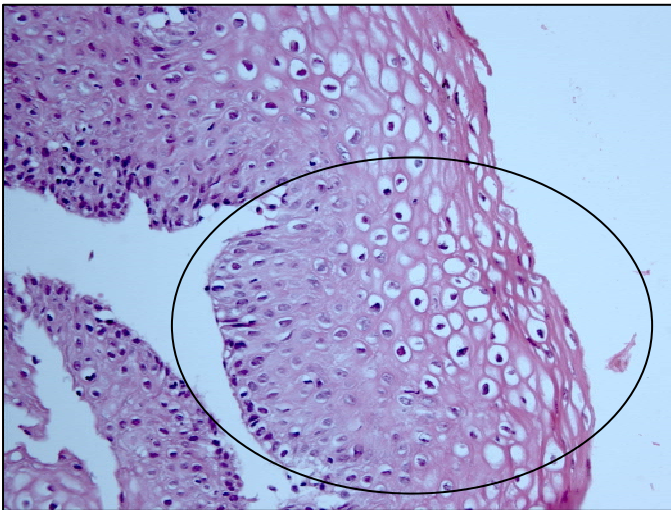
Segundo Wright et al.(2002) a classificação histopatológica da lesão no colo uterino deveria refletir os conceitos atuais de sua patogênese assim como o seu comportamento clínico. Foi observado, durante anos, que as lesões histopatológicas variavam desde lesões que apresentavam a maioria das células com características semelhantes às citológicas de carcinoma *in situ* até aquelas nas quais o grau de atipias era muito menor. Com isso, houve necessidade de se adaptar a terminologia usada para classificar as lesões pré-invasivas da cérvix uterina.

Historicamente, o termo *displasia* foi introduzido na literatura para se referir ao espectro de anormalidades com características intermediárias entre o carcinoma *in situ* e o epitélio cervical normal (Reagan, 1956). Posteriormente, vários estudos de variabilidade inter e intraobservador do diagnóstico histopatológico demonstraram que o patologista não pode distinguir com boa reprodutibilidade displasia acentuada e carcinoma *in situ*. Novos estudos surgiram e Richart (1973) introduziu este conceito: todos os tipos de lesões precursoras de carcinoma de células escamosas

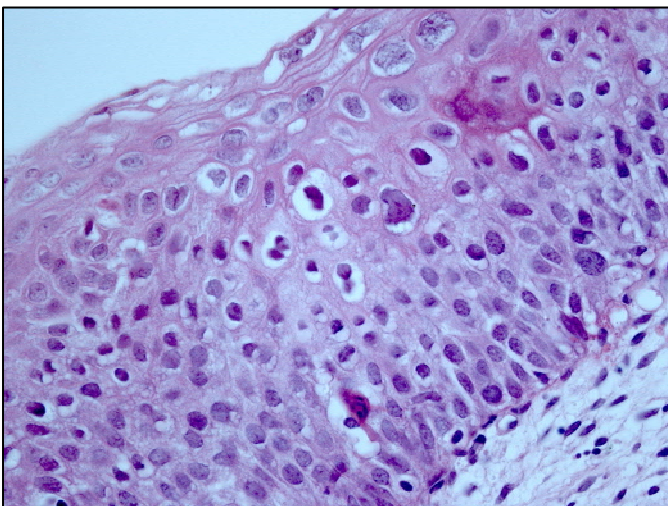
da cérvix representavam um processo contínuo da doença que denominou de neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

A terminologia NIC dividiu os precursores do câncer cervical em três grupos:

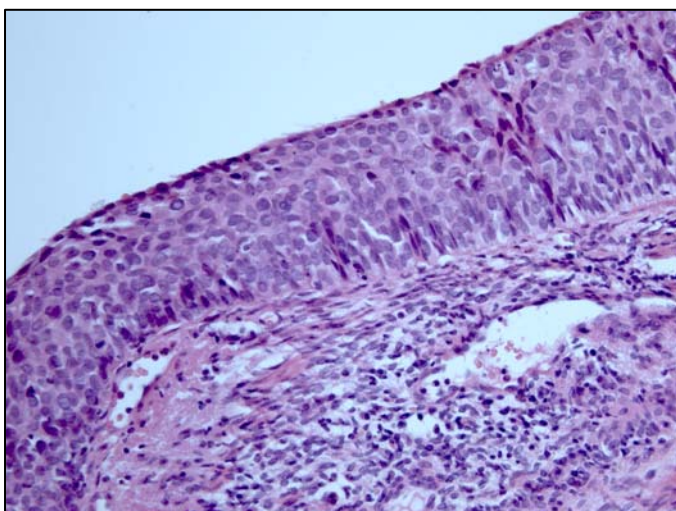
- NIC 1 correspondeu a lesões previamente diagnosticadas como displasia leve;
- NIC 2 correspondeu à displasia moderada;
- NIC3 para ambas, displasia grave e carcinoma *in situ*, devido à dificuldade dos patologistas para fazer distinções entre as duas últimas (Richart, 1973) (FIGURAS 1 a 3) (ANEXO A).



**FIGURA 1** – Foto de corte de fragmento de biópsia do colo uterino, de paciente atendida no ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz, Belo Horizonte, MG, com laudo histopatológico: NIC 1 e HPV (indicado no círculo), cedida pela Prof<sup>a</sup>. Lúcia Porto Fonseca de Castro.

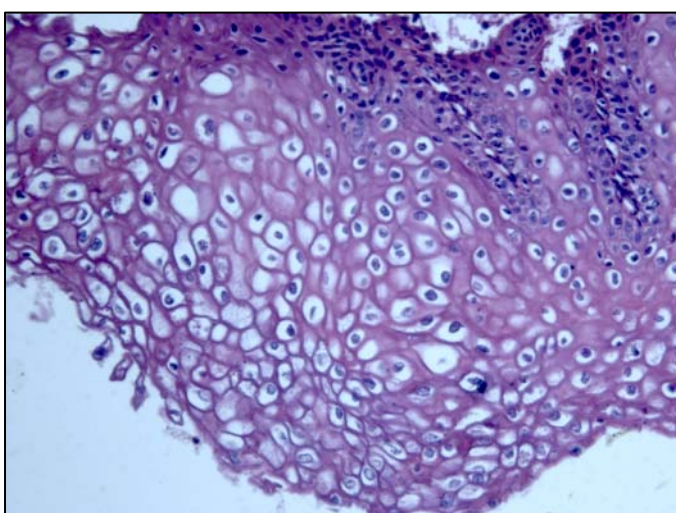


**FIGURA 2** – Foto de corte de fragmento de biópsia do colo uterino, de paciente atendida no ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz, Belo Horizonte, MG, com laudo histopatológico: NIC 2 e HPV, cedida pela Prof<sup>a</sup>. Lúcia Porto Fonseca de Castro.



**FIGURA 3** – Foto de corte de fragmento de biópsia do colo uterino, de paciente atendida no ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz, Belo Horizonte, MG, com laudo histopatológico: NIC 3, cedida pela Prof<sup>a</sup>. Lúcia Porto Fonseca de Castro.

Durante muitas décadas, NIC tornou-se a terminologia histopatológica mais usada para identificar as lesões precursoras do câncer cervical. Entretanto, nos últimos anos houve uma explosão de informações sobre a etiologia do câncer cervical e sua lesão precursora. Atualmente, aceita-se que o carcinoma de células escamosas invasivo e o adenocarcinoma da cérvix, assim como suas respectivas lesões precursoras, são causados por tipos específicos de HPV, que infectam o trato anogenital. Com isso, tem sido proposto o uso de uma outra terminologia para o diagnóstico histopatológico. Essa nova terminologia é uma adaptação do diagnóstico citológico do Sistema de Bethesda. Utiliza-se, como no diagnóstico citológico, o termo lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) para lesões previamente classificadas como atipia colicitótica e NIC 1 e lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) para lesões previamente chamadas de NIC 2 e NIC 3 (Wright et al., 2002) (FIGURA 4).



**FIGURA 4** – Foto de corte de fragmento de biópsia do colo uterino, de paciente atendida no ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz, Belo Horizonte, MG, com laudo histopatológico: HPV, cedida pela Prof<sup>a</sup>. Lúcia Porto Fonseca de Castro.

Na prática clínica, ainda não existe um consenso para a utilização de uma ou de outra terminologia para o registro do diagnóstico histopatológico. Observa-se que alguns laboratórios utilizam simultaneamente as duas terminologias.

### **2.3 Considerações epidemiológicas**

Desde a identificação do primeiro caso de AIDS, de 1980 a junho de 2009, foram notificados 544.846 casos no Brasil, dos quais, 34,6% em mulheres. Dos casos acumulados até junho de 2009, a região Sudeste concentra o maior percentual (59,3%) do total de notificações no País, com 323.069 registros da doença (Brasil, 2009).

De acordo com os últimos dados divulgados pelo Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde (INCA/MS), a incidência do câncer do colo uterino no Brasil ainda é preocupante com risco estimado para 2010 de 18 casos a cada 100 mil mulheres. Essa patologia ocupa, na região sudeste, a terceira posição mais frequente. Os dados apontam o HPV oncogênico como condição necessária para o desenvolvimento, manutenção e progressão das lesões intraepiteliais, porém, por si só, não é uma causa suficiente. Faz-se necessária a associação do HPV com outros fatores de risco que contribuem para a etiologia desse tumor: tabagismo, multiplicidade de parceiros sexuais, uso de contraceptivos orais, multiparidade, baixa ingestão de vitaminas, início da vida sexual precoce e a coinfeção com o HIV e Chlamidia (Brasil, 2010; Simonetti et al., 2009).

Evidências de estudos epidemiológicos moleculares indicam que tipos de HPV de alto risco são considerados os principais causadores da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e do câncer cervical invasivo (Asato et al., 2004; Fontaine et al., 2007; Muñoz et al., 2003; Walboomers et al., 1999; Zur Hausen, 1996). Tem-se observado que as mulheres infectadas pelo HIV-1, HIV-2, ou por ambos os vírus apresentam maior risco de desenvolver lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) e câncer invasivo, quando comparadas às mulheres não infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Hawes et al., 2006; Vermon et al., 1999).

## 2.4 A prevalência do HPV

Os cinco tipos de HPV mais comuns que infectam o colo uterino das mulheres em todo o mundo são os tipos 16, 18, 31, 58 e 52, com prevalência do HPV 16, seguido do HPV 18 (Haws et al., 2004; Sanjosé et al., 2007). Entretanto, observou-se que os tipos 16, 18, 31 e 45 estão associados com a progressão da doença cervical, porque foram encontrados em mais de 90% dos carcinomas cervicais (Bosch et al., 1995).

A prevalência do HPV na população geral, em uma metanálise realizada com 157.879 mulheres com citologia normal, foi de 10,4%, variando de 8 a 22,1%, considerando-se todos os países participantes. Nas regiões menos desenvolvidas a prevalência global da infecção pelo HPV foi de 15,5% e nas regiões mais desenvolvidas do mundo foi de 10% (Sanjosé et al., 2007).

Acredita-se que no Brasil exista uma variação regional na distribuição de certos tipos de HPV, o que pode estar relacionado com a constituição étnica da população (Cerqueira et al., 2007; Queiroz et al., 2004; Tozetti et al., 2006). Foi encontrada forte associação entre uma variante do HPV 16 e 18, linhagem africana, com a etnia e nenhuma associação desses vírus com a coinfeção pelo HIV, nem com a contagem de linfócitos T CD4 e nem com a carga viral do HIV (Schlecht et al., 2005).

Estudos avaliativos da presença do DNA do HPV na mulher HIV positivo, com diferentes delineamentos e definições metodológicas, mostraram prevalência variando de 34 a 100% (TABELA 1).



TABELA 1 – Estudos selecionados sobre a prevalência do HPV em mulheres HIV positivo

Autor (ano)	País	População	Delineamento	HPV nas mulheres HIV+ (%)	Teste para o HPV
Sun et al. (1995)	EUA	HIV+: n=344 HIV-: n=325	Corte-transversal	60	PCR
Sun et al. (1997)	EUA	HIV+: n=424 HIV-: n=381	Coorte prospectiva	56	PCR
Gonçalves et al. (1999)	Brasil (São Paulo-SP)	HIV+: n=141	Corte-transversal	80,8	PCR
Massad et al. (1999)	EUA	HIV+: n=1713 HIV-: n=482	Coorte prospectiva	62,3	PCR
Palefsky et al. (1999)	EUA	HIV+: n=1778 HIV-: n=500	Corte-transversal	63	PCR
Ellerbrock et al. (2000)	EUA	HIV+: n=328 HIV-: n=325	Coorte prospectiva	54	PCR
Duerr et al. (2001)	EUA	HIV+: n=709 HIV-: n=341	Corte-transversal	65	PCR
Souza et al. (2001)	Brasil <sup>a</sup>	HIV+: n=49	Corte-transversal	85,7	PCR

<sup>a</sup> Estudos realizados pelo Grupo de Pesquisa "A Mulher e o HIV", CTR-DIP Orestes Diniz, Belo Horizonte (MG), Brasil

TABELA 1 – Estudos selecionados sobre a prevalência do HPV em mulheres HIV positivo (continuação)

Autor (ano)	País	População	Delimitação	HPV nas mulheres HIV+ (%)	Teste para o HPV
Levi et al. (Jun. 2002)	Brasil (São Paulo-SP)	HIV+: n=265	Corte-transversal	64,5	Captura híbrida II
Levi et al. (Sept. 2002)	Brasil (São Paulo-SP)	HIV+: n=208	Corte-transversal	98	PCR
Melo et al. (2003)	Brasil <sup>a</sup>	HIV+: n=300	Corte-transversal	81,7	PCR
Schuman et al. (2003)	EUA	HIV+: n=774 HIV-: n=391	Coorte prospectiva	93	PCR
Levi et al. (2004)	Brasil (São Paulo-SP)	HIV+: n=255 HIV-: n=36	Corte-transversal	87	PCR
Queiroz et al. (2004)	Brasil (Salvador-BA)	HIV+: n=20 HIV-: n=35	Corte-transversal	100	PCR
Taylor et al. (2004)	EUA	HIV+: n=200	Corte-transversal	67	Captura híbrida II
Campos et al. (2005)	Brasil <sup>a</sup>	HIV+: n=41 HIV-: n=38	Corte-transversal	73,2	PCR

<sup>a</sup> Estudos realizados pelo Grupo de Pesquisa "A Mulher e o HIV", CTR-DIP Orestes Diniz, Belo Horizonte (MG), Brasil

TABELA 1 – Estudos selecionados sobre a prevalência do HPV em mulheres HIV positivo (continuação)

Autor (ano)	País	População	Delimitação	HPV nas mulheres HIV+ (%)	Teste para o HPV
Chen et al. (2005)	China	HIV+: n=31 HIV-: n=124	Caso-controle	48,4	PCR
Clifford et al. (2006)	Artigos publicados no Medline de 1989 a 2005	HIV+: n=variou dependendo do país participante	Metanálise	36,3	PCR
Frega et al. (2006)	Itália	HIV+: n=41 HIV-: n=45	Coorte prospectiva	60	PCR
Carqueira et al. (2007)	Brasil (Brasília-DF)	HIV+: n=150	Corte-transversal	42,7	PCR
Correia (2007)	Brasil <sup>a</sup>	HIV+: n=288	Corte-transversal	78,8	PCR e sequenciamento
Minkoff et al. (2008)	EUA	HIV+: n=2584 HIV-: n=915	Coorte prospectiva	34,4	PCR (avaliada em 89 mulheres)
Richter et al. (2008)	South Africa	HIV+: n=30	Corte-transversal	96,7	PCR

<sup>a</sup> Estudos realizados pelo Grupo de Pesquisa "A Mulher e o HIV", CTR-DIP Orestes Diniz, Belo Horizonte (MG), Brasil

TABELA 1 – Estudos selecionados sobre a prevalência do HPV em mulheres HIV positivo (continuação)

Autor (ano)	País	População	Delineamento	HPV nas mulheres HIV+ (%)	Teste para o HPV
Tornesello et al. (2008)	Itália	HIV+: n=205 HIV-: n=279	Coorte prospectiva	39,3	PCR (avaliada em 112 mulheres)
Coelho Lima et al. (2009)	Brasil (Vitória-ES)	HIV+: n=112 HIV-: n=172	Corte-transversal	46,8	PCR
Moodley et al. (2009)	África do Sul	HIV+: n=109	Corte-transversal	78,9	Captura híbrida II
Teixeira (2009)	Brasil <sup>a</sup>	HIV+: n=495	Corte-transversal	69,2	PCR e sequenciamento
<b>Neste estudo (2010)</b>	<b>Brasil</b>	<b>HIV+: n=348</b>	<b>Coorte histórica e prospectiva</b>	<b>68,1</b>	<b>PCR e sequenciamento</b>

<sup>a</sup> Estudos realizados pelo Grupo de Pesquisa “A Mulher e o HIV”, CTR-DIP Orestes Diniz, Belo Horizonte (MG), Brasil

## 2.5 A mulher e o HPV, HIV e NIC

A infecção pelo HPV é importante no desenvolvimento do câncer do colo uterino. Entretanto, a infecção pelo tipo oncogênico é necessária, mas insuficiente para causar o câncer cervical. Parece que é necessária a coexistência de outros fatores junto com a presença do HPV para modular a transformação da infecção cervical para o câncer (Walboomers et al., 1999).

Tem-se associado o risco de se desenvolver a lesão intraepitelial de alto grau no colo uterino, nas mulheres HIV positivo com a infecção pelo HPV de alto risco (Branca et al., 2003; Bosch et al., 1995; Ellerbrock et al., 2000; Frega et al., 2006; Hawes et al., 2003; Hawes et al., 2006; Massad et al., 1999; Massad et al., 2001; Massad et al., 2008; Munõz et al., 2003; Palefsky et al., 1999; Schuman et al., 2003; Souza et al., 2001; Strickler et al., 2005; Wright Jr. et al., 1994). Porém, o mecanismo pelo qual a infecção pelo HIV aumenta o risco de desenvolver a neoplasia cervical ainda não está completamente entendido. Uma explicação plausível é que a imunossupressão induzida pelo HIV pode levar a uma incapacidade para controlar a interação entre as oncoproteínas E6 e E7 do HPV de alto risco com as proteínas supressoras de tumor p53 e pRb respectivamente (Ahdieh et al., 2000; Delmas et al., 2000; Ellerbrock et al., 2000; Hawes et al., 2006; Schuman et al., 2003; Zur Hausen, 1996). Dessa forma, ocorre alteração na replicação do DNA do HPV e na divisão celular devido à alteração da função dessas proteínas (Campos et al., 2005; Riva et al., 2007; Strickler et al., 2005; Zimmermann et al., 2008).

Parece que a alta prevalência do HPV nas pacientes HIV positivo pode ser determinada pelo aumento da incidência de novas infecções por tipos diferentes do HPV. Existe a hipótese de que a reativação de uma infecção latente pelo HPV pode também ser responsável pelo aumento dessas taxas de incidência frequentemente detectadas em mulheres portadoras do HIV (Strickler et al., 2005; Sun et al., 1995).

Além disso, tem-se associado, primariamente, o aumento do risco para o desenvolvimento da lesão de alto grau no colo uterino, nas mulheres HIV positivo,

com a persistência do HPV de alto risco que pode resultar da imunossupressão relacionada ao HIV (Hawes et al., 2006).

## **2.6 NIC, marcadores de progressão do HIV e imunidade local**

Alguns autores consideram que os marcadores de progressão do HIV, carga viral e contagem de linfócitos T CD4, podem ser um dos fatores mais importantes no desenvolvimento da lesão no colo uterino (Delmas et al., 2000; Davis et al., 2001; Minkoff et al., 2001; Schuman et al., 2003; Strickler et al., 2005).

Existe estudo que encontrou associação entre a baixa contagem de linfócitos T CD4 e a alta carga viral do HIV com a NIC (Heard et al., 2005; Tate et al., 2002).

Em dois estudos brasileiros de corte-transversal, um realizado pelo nosso grupo de pesquisa “A mulher e o HIV” no ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz e o outro em São Paulo, foi encontrada associação entre a carga viral do HIV e NIC no exame histopatológico e citopatológico respectivamente, sem associação com a imunossupressão induzida pelo HIV (Araújo et al., 2005; Coelho et al., 2004). Entretanto, há relato de que a imunodeficiência associada ao HIV pode aumentar o risco de se adquirir a infecção pelo HPV, promover reativação de infecção latente e favorecer a persistência do HPV, resultando aumento do risco do aparecimento da NIC e a progressão para o câncer, sem relação com a carga viral do HIV (Riva et al., 2007).

A combinação entre a contagem de linfócitos T CD4 e a carga viral do HIV para se avaliar se existe associação com o aumento da prevalência do HPV nas mulheres HIV positivo ainda é uma estimativa imprecisa. Porém, acredita-se que esses dois marcadores de progressão do HIV contribuem para o risco de ocorrência de infecções oportunistas e AIDS. Pensa-se que possa não existir uma associação entre o tipo de HPV mais oncogênico com o estado imune da paciente. Esse achado poderia explicar o porquê de a taxa do câncer cervical, embora elevada em mulheres com HIV/AIDS, não ter alcançado grande proporção como em outras infecções malignas associadas à AIDS (Hawes et al., 2003; Strickler et al., 2003; Strickler et al., 2005).

Uma outra hipótese que está sendo discutida na atualidade é uma possível relação entre a progressão da lesão cervical produzida pelo HPV na mulher HIV positivo com a redução da imunidade local representada pelas células de Langerhans existente dentro do epitélio escamoso da mucosa do colo uterino. Estudos têm mostrado que nas mulheres soropositivas para o HIV ocorre diminuição do número dessas células de Langerhans quando comparadas com as mulheres não portadoras do HIV (Levi et al., 2005; Zimmermann et al., 2008).

## **2.7 NIC e carga viral do HPV**

A carga viral do HPV está sendo considerada um biomarcador da infecção cervical induzida pelo HPV que pode identificar a mulher de alto risco para o desenvolvimento da infecção persistente pelo HPV.

O estudo de Lefevre et al. (2004) foi o primeiro registro da literatura mostrando o papel da carga viral do HPV 16 na infecção cervical pelo HPV e NIC na mulher infectada pelo HIV, em que se utilizou a técnica da PCR em tempo real. Os autores concluíram que a carga viral do HPV 16, obtida de amostra cervicovaginal de mulheres soropositivas para o HIV, foi inversamente correlacionada com a contagem de linfócitos T CD4. Também puderam inferir que a carga viral do HPV 16 foi 81 vezes mais alta nas mulheres com resultado de citologia oncótica sugestivo de lesão de alto grau, comparadas com as mulheres com exame citológico normal.

Um ano após, Fontaine et al. (2005) reafirmaram, utilizando o teste da PCR em tempo real, a associação entre a carga viral do HPV 16 e a lesão cervical de alto e baixo grau, diagnosticada pela citologia ou exame histopatológico.

## **2.8 NIC e terapia antirretroviral**

Muito se sabe sobre a utilidade da quantificação da carga viral na determinação do prognóstico de indivíduos infectados pelo HIV e no monitoramento da eficácia terapêutica, mas continua limitado e controverso o seu envolvimento como fator de risco para NIC (Araújo et al., 2004).

Teoricamente, a terapia antirretroviral potente poderia reduzir o risco de ocorrência da NIC e de sua progressão para a doença invasiva por controlar a replicação do HIV e reverter a imunodeficiência. No entanto, essa possibilidade ainda não está bem estabelecida (Heard et al., 1998; Schuman et al., 2003; Sirera et al., 2008).

Dados de vários estudos ao longo dos últimos anos sugerem que a incidência do câncer cervical pode não diminuir com a introdução da terapia antirretroviral. Esse pensamento baseou-se na observação de que o desenvolvimento do câncer cervical não está claramente ligado ao desenvolvimento da AIDS, diferente de outras malignidades associadas ao HIV, tais como o sarcoma de Kaposi e o linfoma não Hodgkin (Palefsky et al., 2009). Dessa forma, o entendimento do possível efeito da terapia antirretroviral, que impede a evolução da lesão no colo uterino ainda permanece obscuro.

## **2.9 Justificativa**

A partir de 1997, vários estudos de corte-transversal foram publicados pelo nosso grupo de pesquisa “A mulher e o HIV”, utilizando-se dados oriundos do ambulatório de ginecologia do CTR-DIP Orestes Diniz, com diferentes abordagens envolvendo mulheres soropositivas para o HIV (Araújo et al., 2004; Araújo et al., 2005; Campos et al., 2005; Carvalho et al., 2010; Corrêa, 2007; Faria et al., 2008; Lima et al., 2009; Melo et al., 2003; Melo et al., 2008; Souza et al., 2001; Teixeira, 2009; Zimmermann et al., 2006; Zimmermann et al., 2008).

No Brasil, vários estudos avaliaram a presença do HPV e seus genótipos no colo uterino e o envolvimento deste vírus na ocorrência da NIC em mulheres HIV positivo (Cerqueira et al., 2007; Coelho et al., 2004; Coelho Lima et al., 2009; Gonçalves et al., 1999; Levi et al., jun. e sept. 2002; Levi et al., 2004; Levi et al., 2005; Queiroz et al., 2004; Tozetti et al., 2006). A maioria dos estudos brasileiros publicados em bases de dados nacionais e internacionais foram de delineamento transversal e, até o momento, nenhum estudo no País investigou uma coorte em caráter exploratório conforme o proposto para este estudo. Observa-se que muitos desses estudos apresentaram um número muito pequeno de participantes se compararmos com o número de mulheres vivendo com HIV/AIDS no País. Isso faz supor que a maioria



dos serviços estejam encontrando dificuldade em manter o retorno dessas mulheres às consultas periódicas.

A literatura aponta as lesões intraepiteliais escamosas do colo uterino como precursoras do câncer cervical invasivo e essas lesões estão entre as mais prevalentes manifestações ginecológicas em mulheres vivendo com HIV/AIDS (Ellerbrock et al., 2000; Massad et al., 2001). Baseada nisso, a proposta do presente estudo foi sugerida para avaliar a incidência da NIC, a prevalência do HPV e o risco que a detecção deste vírus e outros fatores representam no desenvolvimento da NIC na população pesquisada e também fazer um levantamento avaliativo dos retornos dessas mulheres ao longo dos últimos 12 anos nesse ambulatório de referência para HIV/AIDS.

### **3 OBJETIVOS**

Todas as pacientes, na entrada do estudo, eram portadoras do HIV. Foi proposto analisar os itens abaixo descritos:

**3.1** Avaliar a incidência da neoplasia intraepitelial cervical, diagnosticada pelo exame histopatológico;

**3.2** Identificar fatores de risco para a neoplasia intraepitelial cervical;

**3.3** Avaliar a prevalência do HPV, diagnosticado por teste de biologia molecular no momento da entrada da paciente no estudo;

**3.4** Avaliar se as mulheres infectadas pelo HPV, na entrada do estudo, tinham um maior risco de desenvolver a neoplasia intraepitelial cervical, comparadas com as não infectadas pelo HPV em uma coorte de mulheres HIV positivo.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 Considerações éticas**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (CEP-SMSA/PBH), juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXOS B, C e D).

### **4.2 Desenho**

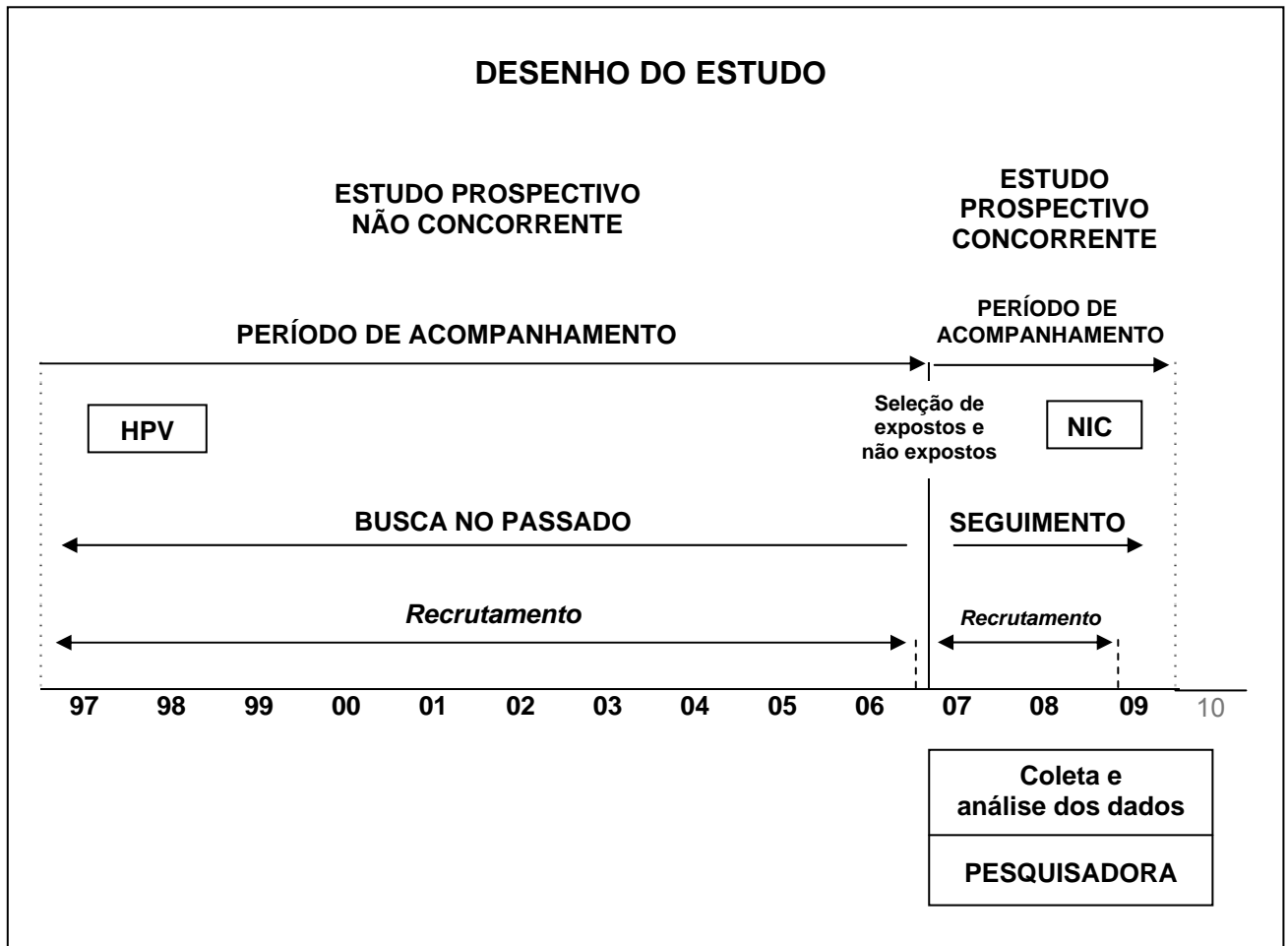
A pesquisa tem dois componentes principais: um estudo prospectivo e uma análise transversal. O estudo prospectivo teve a combinação de dois tipos de coorte. O primeiro, um estudo prospectivo não concorrente (FIGURA 5) é baseado em dados de fontes secundárias (prontuários). Selecionaram-se mulheres infectadas pelo HIV atendidas no CTR-DIP Orestes Diniz e que realizaram o teste de biologia molecular para o HPV na primeira consulta ginecológica. Foi coletado o dado sobre o resultado anatomopatológico de biópsia do colo uterino quando houvesse registrada nos respectivos prontuários a realização deste exame e outras características.

O segundo, um estudo prospectivo concorrente (FIGURA 5), baseado em dados coletados a partir da data da entrada das pacientes atendidas no CTR-DIP Orestes Diniz. Este estudo selecionou, da mesma forma que na coorte histórica, mulheres infectadas pelo HIV, atendidas no serviço, que realizaram o teste de biologia molecular para o HPV no momento da primeira consulta ginecológica. No entanto, realizou-se o seguimento das pacientes até o momento em que fosse realizada a biópsia do colo uterino e o resultado do exame anatomopatológico confirmasse NIC. Outras características também foram coletadas no momento de cada consulta da paciente.

A partir dos dados obtidos desses dois tipos de estudo de coorte, as pacientes infectadas ou não pelo HPV que apresentaram NIC no colo uterino foram

comparadas, examinando-se os fatores associados com os resultados na prevenção contra o câncer no colo uterino.

A análise transversal foi realizada para cada paciente, em uma única ocasião, no momento da entrada no estudo para avaliar a prevalência da infecção do HPV.



**FIGURA 5 – Diagrama representativo do estudo prospectivo não concorrente e prospectivo concorrente adaptado de Lilienfeld e Stolley, 1994, p.206 e Acúrcio, 1998, p.323.**

#### 4.3 Local

O estudo foi desenvolvido no Ambulatório de Ginecologia do CTR-DIP Orestes Diniz da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (PBH), em parceria com o Hospital das Clínicas da UFMG.

#### **4.5 Período**

Para o estudo prospectivo não concorrente, o período de entrada das pacientes na pesquisa teve início em junho de 1997 e término em dezembro de 2006, e o período de observação encerrou-se em junho de 2007.

Para o estudo prospectivo concorrente, o período de entrada das pacientes na pesquisa teve início em janeiro de 2007 e término em maio de 2009, e o período de observação encerrou-se em dezembro de 2009.

Para o estudo da análise transversal, utilizou-se o momento da entrada da paciente na pesquisa em uma única ocasião, no período de junho de 1997 a maio de 2009.

Foram empregados os seguintes critérios para o estudo dos dados:

- 1) Para o estudo prospectivo não concorrente e prospectivo concorrente (coortes):
  - Na entrada no estudo foram selecionadas pacientes com 18 anos ou mais;
  - A PCR para o HPV foi colhida na entrada da paciente no estudo;
  - O tempo mínimo exigido para a entrada da paciente no estudo foi de, pelo menos, uma consulta de seguimento com intervalo mínimo de seis meses.
  
- 2) Para a análise transversal:
  - Foram selecionadas todas as pacientes com registro de 18 anos ou mais na ocasião da primeira consulta;
  - Todas as pacientes com resultados válidos de PCR para o HPV coletado no momento desta primeira consulta;
  - Foram utilizados somente os dados das pacientes (PCR) na ocasião desta primeira consulta.

#### **4.5 Pacientes e critérios de elegibilidade**

Este estudo, prospectivo não concorrente e prospectivo concorrente, foi constituído por mulheres soropositivas para o HIV, admitidas e atendidas pela primeira vez no

ambulatório de ginecologia do CTR-DIP Orestes Diniz entre junho de 1997 e maio de 2009. Todas as pacientes foram submetidas ao teste laboratorial para detecção do HPV no colo uterino no momento da primeira consulta.

Para a análise transversal, utilizaram-se os resultados do teste laboratorial para o HPV realizado no momento da primeira consulta dessas pacientes.

#### **4.6 Variável de medida de resultado (evento)**

No estudo prospectivo não concorrente e prospectivo concorrente, a evolução para NIC foi medida classificando-se cada paciente da seguinte forma:

- Na ocasião da primeira consulta a paciente deveria apresentar resultado de citologia oncológica ou resultado histopatológico negativo para NIC;
- Na última consulta de seguimento, dentro do período estudado, o resultado final foi medido baseando-se na terminologia para a descrição histopatológica das lesões precursoras do câncer cervical, segundo a orientação de Richart (ANEXO A). A evolução para NIC somente foi avaliada nas pacientes inicialmente com resultado de citologia oncológica ou resultado histopatológico negativo para NIC.

#### **4.7 Variável de medida de exposição**

No estudo prospectivo não concorrente e prospectivo concorrente, a exposição foi medida pela presença do HPV no colo uterino diagnosticado pelo teste de biologia molecular (PCR). Para a obtenção desse diagnóstico de exposição foi coletada amostra do colo uterino na entrada da paciente no estudo. Essa variável principal de possível fonte de infecção foi categorizada para operacionalizar a análise (TABELA 2).

Também foram estudadas outras variáveis de exposição. Foram selecionadas variáveis comportamentais, laboratoriais de progressão para o HIV (TABELA 2) e sociodemográficas (TABELA 3).

Variáveis contínuas foram testadas e nenhuma associação estatística foi

encontrada. Para operacionalizar a análise optou-se pela categorização das seguintes variáveis contínuas: idade, escolaridade, sexarca, contagem de linfócitos T CD4 e carga viral do HIV (TABELAS 2 e 3).

TABELA 2 – Definições e categorias das variáveis de possíveis fontes de infecção, comportamento de risco ou de progressão para o HIV

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO DA VARIÁVEL	CATEGORIAS
1. HPV	Presença da infecção pelo HPV no colo uterino diagnosticada pela PCR na entrada da paciente no estudo	Positivo Negativo
2. Sexarca <sup>a</sup>	Idade da primeira relação sexual	≤ 18 anos > 18 anos
3. Número de parceiros <sup>b</sup>	Número de parceiros sexuais durante toda a vida	> 3 ≤ 3
4. Uso de drogas injetáveis	História de utilização de qualquer droga injetável	Usuárias / ex-usuárias Nunca usaram
5. Contágio	Forma como adquiriu a infecção pelo HIV	Sexual Hemoderivados / seringas
6. Uso de antirretrovirais	Registro ou relato de uso no momento da consulta, não considerando aderência, número ou tipo de medicação em uso	Não usa / uso temporário Uso
7. Indicativo de AIDS	Registro da classificação da infecção pelo HIV conforme CDC, 1992	AIDS Não AIDS
8. Tabagismo	Uso do cigarro na ocasião da consulta	Fuma / ex-tabagista Nunca fumaram
9. Contracepção	Método contraceptivo em uso no momento da consulta	Não condom Condom / condom + outro
10. Contagem de linfócitos T CD4 <sup>c</sup>	Registro da contagem de linfócitos T CD4 mais próximo da data da consulta (células/mm <sup>3</sup> )	< 200 ≥ 200
11. Carga viral do HIV <sup>c</sup>	Registro da carga viral do HIV mais próximo da data da consulta (cópias/mL)	≥ 400 < 400

<sup>a</sup> A categorização desta variável foi feita através do cálculo da média

<sup>b</sup> Média e mediana foram 3,35 e 3 respectivamente

<sup>c</sup> Foram registrados os valores mais próximos até seis meses antes ou depois da data da consulta

TABELA 3 - Definições e categorias das variáveis sociodemográficas

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO DA VARIÁVEL	CATEGORIAS
1. Idade <sup>a</sup>	Número de anos completos na data da primeira consulta	> 35 ≤ 35
2. Estado civil	Existência ou não de relacionamento estável no momento da primeira consulta	Solteira/separada/divorciada/viúva União estável / casada
3. Escolaridade <sup>b</sup>	Número de anos de educação regulamentar	≤ 7 > 7
4. Ocupação	Trabalha dentro ou fora do lar. Foram excluídas as profissionais do sexo	Fora do lar Do lar

<sup>a</sup> A categorização desta variável foi feita através do cálculo da mediana

<sup>b</sup> A categorização desta variável foi feita através do cálculo da média

## 4.8 Coleta dos dados

### 4.8.1 Dados de fontes secundárias

Foram utilizados um formulário padronizado e um manual de instruções para orientar o trabalho da coleta dos dados disponíveis nas fontes secundárias (ANEXOS E e F). O ambulatório de ginecologia do CTR-DIP Orestes Diniz para o atendimento às mulheres portadoras do HIV foi criado em 1997. As mulheres atendidas nesse ambulatório foram encaminhadas pelos infectologistas do próprio serviço, de outros ambulatórios ou de outras cidades. Todas as pacientes que entraram neste estudo pela busca de prontuários fizeram parte de estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa que existe desde 1997. Isso possibilitou e viabilizou a coleta dos dados dos prontuários, respeitando os critérios para este estudo. Para compor a parte da coorte histórica foram consideradas as pacientes que fizeram parte de dois estudos realizados no CTR-DIP Orestes Diniz:

- O estudo multicêntrico em andamento intitulado “Programa multicêntrico para controle e prevenção das lesões cervicais de alto grau e do câncer cervicouterino em mulheres portadoras do HIV”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP com parecer n° 085/02.
- A dissertação do mestrado intitulada “Associação entre a carga viral e os



linfócitos T CD4 com as lesões intraepiteliais do colo uterino em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana”, aprovada pelo COEP com parecer nº 067/03, defesa em 19/12/2003 (Araújo et al., 2005).

Quanto aos dados dos exames laboratoriais, foram obtidos da seguinte forma:

- A PCR para o HPV foi obtida do prontuário médico ou diretamente dos registros do Laboratório de Genética e Biologia Molecular do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), da Faculdade de Medicina da UFMG.
- A citologia oncótica e o resultado histopatológico do colo uterino foram obtidos dos prontuários médicos ou diretamente do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UFMG.
- A contagem de linfócitos T CD4 e a carga viral do HIV foram obtidas dos prontuários médicos e pesquisa direta realizada pela pesquisadora no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais do Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde do Programa Nacional de DST e AIDS (SISCEL). Foram aceitas todas as contagens de linfócitos T CD4 realizadas pelo Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG ou pelo Laboratório Central da PBH. A carga viral do HIV foi quantificada no Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular – DIP da Faculdade de Medicina da UFMG ou pela Fundação Ezequiel Dias – Instituto Octávio Magalhães Divisão de Epidemiologia e Controle de Doenças – Laboratório de Virologia. Esses laboratórios fazem parte da Rede Nacional do Ministério da Saúde e utilizam as mesmas padronizações e *kit*.

#### **4.8.2 Equipe e coleta dos dados**

A coleta de dados de fonte secundária foi realizada por duas equipes de quatro acadêmicos da Faculdade de Medicina da UFMG que foram treinados e instruídos pela investigadora no decorrer do tempo em que foi feita a coleta dos dados para o estudo prospectivo não concorrente. Foram realizadas várias reuniões entre o treinamento para preencherem corretamente o formulário e o término da coleta dos dados. Uma única acadêmica, juntamente com a investigadora ficou responsável

pela conferência e transcrição dos dados colhidos para a folha de digitação.

#### **4.8.3 Dados de fontes primárias**

No momento da entrada de cada paciente no estudo foram-lhe apresentados os objetivos da pesquisa. Quando as pacientes dela aceitaram participar foram convidadas a assinar o TCLE (ANEXO D). As que concordaram com a investigação foram submetidas a questionário padronizado, acompanhado de um manual de instruções contendo questões sobre a situação sociodemográfica e comportamental e que faz parte da rotina que foi elaborada para o atendimento ginecológico do ambulatório (ANEXOS F e G).

Em seguida foi realizado o exame ginecológico, com coleta para a PCR para o HPV, citologia oncológica, colposcopia e biópsia dirigida, quando necessário.

Utilizou-se a quantificação da carga viral e contagem de linfócitos T CD4 solicitadas pelos infectologistas e registradas no prontuário ou por pesquisa no SISCEL, conforme descrito para a coleta dos dados para o estudo prospectivo não concorrente.

##### **4.8.3.1 Exame físico**

Todas as pacientes foram submetidas a exame ginecológico completo, com coleta de material para detecção do HPV e seus genótipos, coleta de material para citologia oncológica e colposcopia. As pacientes que apresentaram alterações colposcópicas foram submetidas à biópsia dirigida.

##### **a Detecção e/ou tipagem do HPV**

As amostras foram coletadas por meio de raspado cuidadoso na mucosa do colo uterino, com auxílio de uma espátula de Ayre. O material obtido foi colocado em um tubo vacutimer de 10 cm, contendo aproximadamente 2 ml de solução salina fisiológica a 0,9%. O tubo foi rotulado com os dados da paciente e entregue no NUPAD para detecção molecular do HPV pela PCR e/ou sequenciamento. Caso não

pudesse ser enviado imediatamente ao laboratório, o material era conservado em geladeira até sua entrega, no máximo até 24 horas após a coleta.

### **b Citologia oncótica**

A coleta para a citologia oncótica foi realizada utilizando-se a espátula de Ayre e a escova endocervical. Os resultados foram registrados de acordo com a classificação de Bethesda (Apgar et al., 2003).

### **c Colposcopia**

Utilizou-se o colposcópico da marca Leisegang com aumento de 14 vezes, disponível no ambulatório.

A colposcopia foi realizada após aplicação de ácido acético a 3% sobre o colo uterino, com o objetivo de pesquisar áreas acetobranças, pontilhados, mosaicos e vascularização atípica. Embrocou-se o colo uterino com solução de Schiller, observando-o novamente ao colposcópico. Com a solução de bissulfito de sódio a 5% “descoloriu-se” o colo, buscando-se associações entre as áreas colposcopicamente alteradas e as áreas iodo negativas. Em seguida, foi reaplicado o ácido acético tantas vezes quanto necessárias para melhor observação dessas lesões ao colposcópico. Desse modo, foi possível a seleção das áreas a serem biopsiadas.

A classificação colposcópica utilizada neste estudo foi a nomenclatura proposta pelo Comitê da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia, Roma – Itália, maio de 1990 (ANEXO H).

### **d Biópsia do colo uterino**

A biópsia foi dirigida pela colposcopia em um ou mais locais de maior alteração, utilizando-se a pinça Gaylor-Medina.

O espécime biopsiado foi fixado em formol a 10% e enviado para o Serviço de anatomia patológica do Hospital das Clínicas da UFMG.

### **4.8.3.2 Exames laboratoriais**

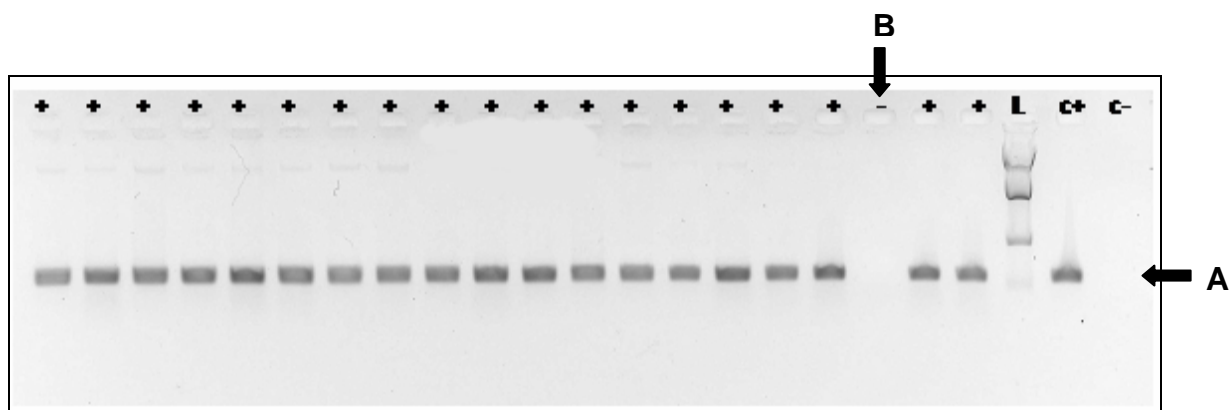
#### **4.8.3.2.1 Teste de biologia molecular para o HPV**

##### ***a PCR para o HPV***

As amostras entregues ao NUPAD foram conservadas em geladeira a 4°C até seu processamento (Carvalho, 2009; Carvalho et al., 2010) .

##### ***a.1 Extração do DNA e diagnóstico do HPV***

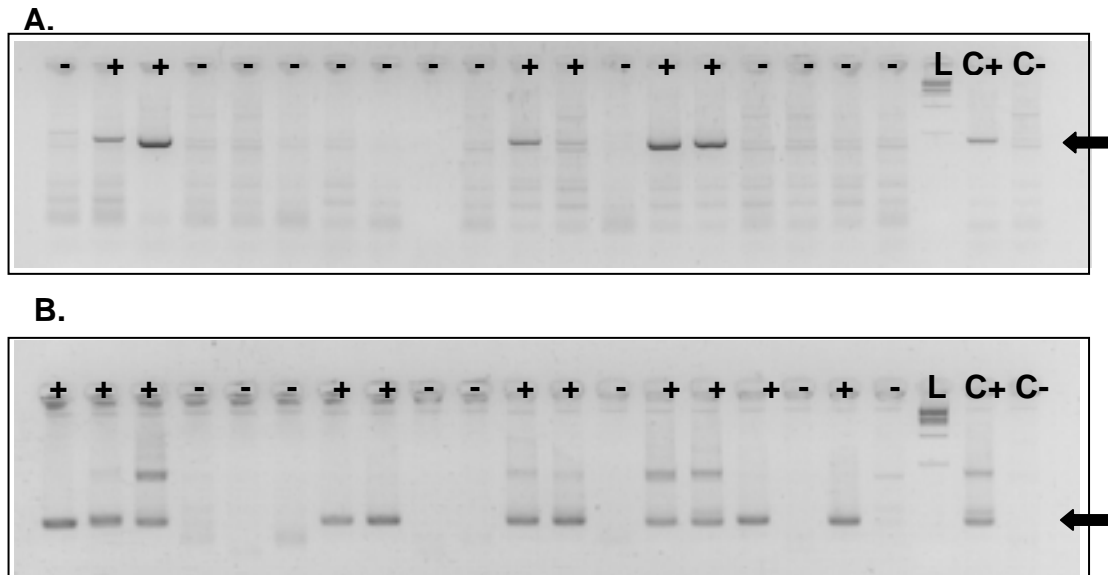
O DNA das amostras foi extraído segundo o método descrito por Walsh et al. (1991), com pequenas modificações, em ambiente apropriado. Utilizou-se a resina chelante Chelex 100 (BioRad). Para controle de qualidade do DNA, foi amplificado o gene da globina em todas as amostras (FIGURA 6). A PCR foi realizada em volume final de reação de 50µL, contendo 10µL do DNA, 5µL tampão 10X (100mM Tris-HCl [pH 8,8]500mM KCl), 3µL MgCl<sub>2</sub>, 1µL dNTPs [200 µM], 2,5µL de cada iniciador a 10pmol/µL e 2,5UI de Taq DNA polimerase. As condições da PCR foram: 94°C por 1 min; seguindo-se 30 ciclos de 90°C por 30 sec, 54°C por 2 min e 72°C por 1 min e extensão final de 72°C por 10 min. As amostras que não obtiveram amplificação para o gene da globina foram excluídas do estudo.



**FIGURA 6** - Gel representativo da amplificação do fragmento de 204pb do gene da globina (indicado pela seta “A”). L = Marcador de peso molecular 500pb (*Invitrogen*); + = amostra positiva; - = amostra negativa; C+ = controle positivo da reação; C- = controle negativo da reação. Ausência do fragmento do gene da globina na canaleta correspondente a uma amostra sem amplificação (indicado pela seta “B”) bem como no controle negativo da reação. Foto de amostras extraídas de pacientes atendidas no ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz. Fonte: Carvalho (2009).

A detecção do HPV por PCR foi feita em sistema de nested-PCR, usando-se os iniciadores MY09/11 (Manos et al., 1989) e GP5+/6+ (de Roda Husman et al., 1995). Para a primeira reação, seguiram-se as mesmas condições usadas para o gene da globina. A nested-PCR foi feita em volume final de 50 $\mu$ L, contendo 1 $\mu$ L da primeira reação, 5 $\mu$ L tampão 10X (100mM Tris-HCl [pH 8,8]500mM KCl), 3 $\mu$ L MgCl<sub>2</sub>, 1 $\mu$ L dNTPs [200  $\mu$ M], 2,5 $\mu$ l de cada iniciador a 10pmol/ $\mu$ L e 2,5UI de Taq DNA polimerase. As condições da PCR foram: 94°C por 4 min; seguindo-se 40 ciclos de 94°C por 30 sec, 45°C por 1 min e 72°C por 1min e 30 sec, e extensão final de 72°C por 10 min.

Os produtos da PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 2%, tratado com brometo de etídio e analisado sob luz ultravioleta (UV) (FIGURA 7).



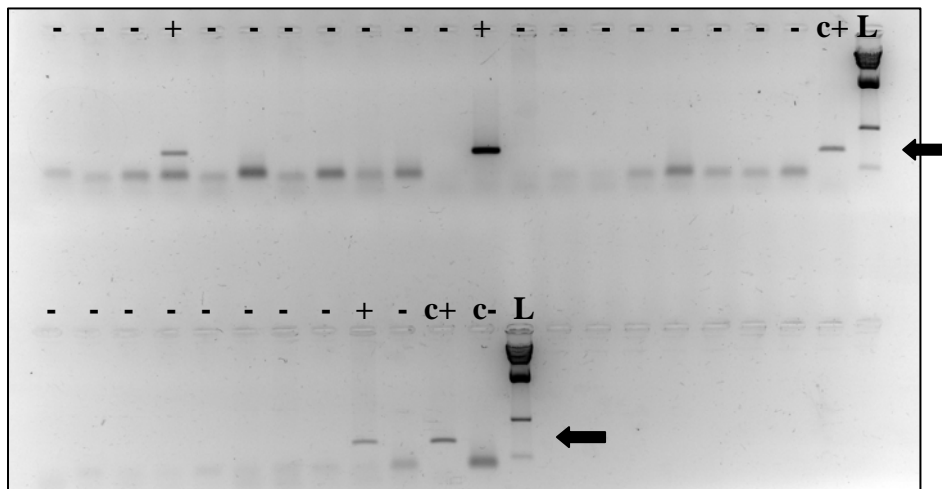
**FIGURA 7 – Géis representativos da amplificação dos fragmentos genéricos da região L1 do genoma do HPV. O fragmento-alvo está indicado pela seta. L = Marcador de peso molecular 500pb (*Invitrogen*); + = amostra positiva; - = amostra negativa; C+ = controle positivo da reação; C- = controle negativo da reação. A) Observa-se fragmento MY09/11 nas canaletas correspondentes às amostras de diferentes pacientes que tiveram amplificação para o HPV (+), bem como na canaleta do controle positivo da reação. Visualiza-se pequena variação no tamanho dos produtos de PCR obtidos pela amplificação de diferentes pacientes, possivelmente devido a tipos distintos de HPV nas amostras. B) Fragmento GP5+/6+, resultante da amplificação pelo sistema *nested* PCR. Foto de amostras extraídas de pacientes atendidas no ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz. Fonte: Carvalho (2009).**

### **a.2 PCR tipo-específica**

O DNA das amostras foi amplificado com iniciadores específicos para os tipos HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33 e 35 (Arndt et al., 1994; Duggan et al., 1994) em reações independentes (FIGURA 8). A PCR foi realizada em volume final de reação de 50 $\mu$ L, contendo 5 $\mu$ L do DNA, 5 $\mu$ L tampão 10X (100mM Tris-HCl [pH 8,8]500mM KCl), 3 $\mu$ L MgCl<sub>2</sub>, 1 $\mu$ L dNTPs [200  $\mu$ M], 2,5 $\mu$ L de cada iniciador a 10pmol/ $\mu$ L e 2,5UI de Taq DNA polimerase. As condições de amplificação foram idênticas às do gene da globina, com exceção das temperaturas de anelamento, que foram as seguintes: para os tipos HPV16, 31 e 35 – 54°C por 2 min, para o tipo HPV6 56°C – 2 min, HPV 11 61°C – 2 min, HPV18 58°C – 2 min e HPV33 50°C – 2 min. O produto final foi submetido a eletroforese em gel de agarose 2% tratado com brometo de etídio e analisado sob luz UV.

O HPV foi classificado de acordo com seu potencial oncogênico em baixo risco (6, 11) e alto risco (16, 18, 31, 33 e 35).

Para evitar a contaminação de DNA estranho, foram utilizadas salas independentes para cada uma das seguintes etapas: extração do DNA, preparação do *mix*, procedimentos da PCR e eletroforese.



**FIGURA 8 - Gel representativo da amplificação por PCR tipo-específica do fragmento do HPV16. L = Marcador de peso molecular 500pb (*Invitrogen*); + = amostra positiva; - = amostra negativa; C+ = controle positivo da reação; C- = controle negativo da reação. A posição das setas indicam fragmento nas canaletas correspondentes às amostras que obtiveram amplificação positiva (+), da mesma forma que na canaleta do controle positivo da reação e ausência do fragmento-alvo nas canaletas correspondentes às amostras negativas (-) e no controle negativo. Foto de amostras extraídas de pacientes atendidas no ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz. Fonte: Carvalho (2009).**

### ***b Genotipagem por sequenciamento***

Para sequenciamento, foi utilizado 30ul do produto da *nested* PCR (restante do produto da PCR que foi anteriormente utilizado na detecção do HPV). O produto foi purificado seguindo-se um protocolo de precipitação por purificação alcoólica adaptado de Automated DNA Sequencing – Chemistry Guide (Applied Biosystems) desenvolvido no laboratório NUPAD, conforme descrito no ANEXO I, e sequenciado

usando-se o kit *BigDye Terminator* versão 3.1 (Applied Biosystems) e o iniciador GP6+ (4pmol/ $\mu$ l), segundo instruções do fabricante. Após a reação de sequenciamento, foi realizada nova precipitação por purificação alcoólica segundo o protocolo descrito no ANEXO I. Adicionaram-se 12ul de formamida Hi-Di (Applied Biosystems) em cada tubo; o volume total foi aplicado em placa e colocado no sequenciador automático (Applied Biosystems, modelo ABI Prism 3100-*Avant Genetic Analyser*).

#### *Análise das sequências*

A escolha da região a ser analisada foi 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>>. As sequências obtidas foram analisadas por meio do software *sequencing analysis*; cada sequência foi editada e selecionada a região de interesse correspondente a 30 bases nucleotídicas (Lee et al., 2007), por meio do programa de alinhamento *Bioedit*, alinhadas com sequências de referências disponíveis, e comparadas através de consulta ao *GeneBank*, através do banco de dados NCBI <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>>, possibilitando a identificação do genótipo viral. Todos os dados foram gravados eletronicamente (FIGURA 9).

#### *DNA extraído*

Alíquotas de DNA extraído de algumas pacientes encontram-se a  $-70^{\circ}\text{C}$ , aguardando a possibilidade de conclusão diagnóstica nos casos em que o HPV foi detectado, porém não foi possível genotipá-los com as técnicas utilizadas.





**FIGURA 9 - Eletroferogramas referentes ao sequenciamento. A) Infecção simples. Sequência nucleotídica referente ao HPV 70. B) Infecção múltipla. Sobreposição de seqüências virais. Ocorre quando há mais de um tipo viral na amostra de uma paciente (setas). Foto de amostras extraídas de pacientes atendidas no ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz. Fonte: Carvalho (2009).**

#### 4.8.3.2.2 Estudo histopatológico do colo uterino

O material biopsiado foi analisado no Serviço de anatomia patológica do Hospital das Clínicas da UFMG.

Os critérios diagnósticos utilizados no serviço foram aqueles descritos por Wright, baseado na classificação proposta por Richart (1973) (ANEXO A).

A terminologia empregada no estudo prospectivo não concorrente e no prospectivo concorrente foi a terminologia proposta por Richart (1973).

#### **4.9 Cálculo da amostra**

Para calcular o tamanho da amostra utilizou-se o Stat Calc do programa Epi-Info versão 6.04d.

Estabeleceu-se  $\alpha$  de 0,05 (nível de significância estatística de 95%) e estimado poder estatístico de 80%.

Estimou-se para esses cálculos frequência de NIC nas mulheres não portadoras do HPV de 4% (Wright Jr. et al., 1994) e um percentual de ocorrência de 20% de NIC entre as mulheres expostas ao HPV (Melo et al., 2003).

A prevalência de HPV nas mulheres infectadas pelo HIV situa-se em torno de 80% (Levi et al., 2002; Palefsky et al., 1999). Por isso, a proporção entre mulheres expostas e as não expostas ao HPV foi estabelecida em 4:1. Assim, a amostra calculada nessa proporção foi de 255 pacientes.

Prevendo-se 10% de perdas durante o seguimento, o número de pacientes necessário para esse estudo foi de 281 pacientes (ANEXO J).

#### **4.10 Processamento dos dados**

Criou-se uma estrutura em cópia física para orientar a construção e a elaboração do banco de dados. Para minimizar possibilidades de erro de digitação, colocou-se, sempre que possível, validação nas variáveis para a entrada dos dados, estratégias que permitiram somente a entrada de dados de dígitos com amplitudes específicas e com as datas completas.

Os dados obtidos de fonte secundária, por meio do preenchimento dos formulários, foram digitados e armazenados utilizando-se a máscara de entrada de dados criada no SPSS Data Entry Builder Release 4.0. Cada paciente recebeu um número de ordem. A entrada dos dados foi realizada pela investigadora e por uma acadêmica treinada para essa tarefa. Quando houve necessidade de mudança da acadêmica, uma outra foi devidamente treinada e orientada para dar continuidade ao trabalho de

digitação.

Um arquivo eletrônico foi criado separadamente, contendo o número de ordem do banco de dados, nome completo da paciente e o número dos respectivos prontuários para garantir o controle da entrada dos dados de cada paciente. Esse arquivo somente foi manuseado pela pesquisadora principal para garantir o sigilo das pacientes.

#### **4.11 Análise dos dados**

As análises deste estudo foram processadas usando o programa SPSS para Windows, Release 15.0.1 (22 Nov 2006).

Para todas as análises realizadas, o nível de significância considerado foi de 0,05.

O cálculo da prevalência do HPV foi realizado utilizando-se somente o resultado da PCR para o HPV obtido da primeira consulta de cada paciente.

Utilizou-se a fórmula de medida de morbidade para o cálculo da taxa de incidência acumulada de NIC dividindo-se o número de casos novos da doença que ocorreram na população durante o período de tempo do estudo pelo número de pessoas expostas ao risco de desenvolver a doença durante esse período de tempo, multiplicado por 100 (Lilienfeld e Stolley, 1994).

O cálculo da incidência pessoas-tempo foi obtido dividindo-se o número de pessoas que tiveram o evento (NIC) durante o período de tempo do estudo pelo somatório do tempo (meses ou anos) que cada pessoa permaneceu no estudo, multiplicado por 100 (Lilienfeld e Stolley, 1994).

Foi utilizado o teste *T* pareado para verificar se havia diferença estatística na mudança do comportamento da infecção pelo HPV diagnosticado pela PCR comparando-se o teste inicial com o teste realizado durante o seguimento.

A estimativa do tempo livre de NIC foi realizada para algumas variáveis pelo método

de Kaplan-Meier. Para comparar as curvas utilizou-se o teste de log-rank.

Foi realizada uma análise univariada para se examinar a relação entre cada variável selecionada e a evolução para NIC, utilizando-se o modelo de riscos proporcionais de Cox para estimar o Risco Relativo (*Relative Hazard – RH*) com intervalo de confiança de 95% entre os diversos subgrupos formados a partir de cada variável (Cox e Oakes, 1996).

A avaliação do efeito independente de variáveis selecionadas na ocorrência da NIC, foi feita através de um modelo multivariado, ajustando-se pelas variáveis que apresentaram na análise univariada um valor- $p < 0,20$ . Reconsiderou-se para participar do modelo a variável HPV devido à sua importância do ponto de vista biológico e epidemiológico. A análise de resíduos foi realizada com o objetivo de identificar pontos influentes, verificar o pressuposto de riscos proporcionais e identificar mulheres cuja resposta não foi adequadamente predita pelo modelo final (Cox e Oakes, 1996).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Descrição da população atendida no ambulatório de ginecologia

Foram atendidas 4.338 mulheres portadoras do HIV e/ou AIDS no CTR-DIP Orestes Diniz, no período entre junho de 1997 e maio de 2009. Dessas, 3.902 (90%) mulheres não realizaram a PCR para o HPV no momento da primeira consulta e 436 (10%) mulheres realizaram a PCR para o HPV no momento da primeira consulta.

Dentre as 436 mulheres, 237 (54,4%) mulheres apresentaram evidência laboratorial de infecção pelo HPV e 111 (25,5%) não apresentaram evidência laboratorial de infecção pelo HPV. Quatro (0,9%) mulheres apresentaram amostra sem qualidade para o diagnóstico do HPV (amostra inibidora) e quatro (0,9%), ignorado. A PCR para o HPV estava disponível para 28 (6,4%) mulheres que não retornaram ao ambulatório e para 52 (11,9%) que tiveram o diagnóstico histopatológico de NIC no momento da primeira consulta. Dessa forma, do total de mulheres que tiveram a PCR para o HPV coletada, 348 (79,9%) foram incluídas no estudo (TABELA 4).

TABELA 4 – Distribuição de frequência de mulheres atendidas no CTR-DIP Orestes Diniz, segundo o resultado da PCR para o HPV na entrada da paciente no ambulatório, Belo Horizonte, 1997-2009

POPULAÇÃO	N	%
Total de mulheres atendidas com PCR para o HPV coletada	436	100,0
HPV positivo	237	54,4
HPV negativo	111	25,5
Amostra inibidora	4	0,9
HPV ignorado <sup>a</sup>	4	0,9
HPV válido, sem retorno da paciente	28	6,4
HPV válido, com NIC na primeira consulta <sup>b</sup>	52	11,9
Total de mulheres estudadas	348	79,9

<sup>a</sup> A PCR para o HPV foi coletada, porém o resultado não foi encontrado

<sup>b</sup> Resultado de NIC pelo anatomopatológico de biópsia do colo uterino realizado na primeira consulta da paciente

## 5.2 População estudada

Foram estudadas 348 mulheres portadoras do HIV e/ou AIDS. Na entrada da paciente no estudo 237 (68,1%) mulheres apresentaram o teste PCR para o HPV positivo e 111(31,9%) mulheres apresentaram o teste PCR para o HPV negativo (TABELA 5).

Dentre as 237 mulheres que apresentaram o teste PCR para o HPV positivo, 45 (12,9%) mulheres estavam infectadas por tipo de HPV de baixo risco; 60 (17,2%) mulheres estavam infectadas por tipo de HPV de alto risco; 82 (23,6%) mulheres estavam infectadas por tipo de HPV de baixo e de alto risco e para 50 (14,4%) mulheres a informação sobre o potencial oncogênico do vírus não estava disponível.

Das 348 mulheres estudadas, 27 mulheres apresentaram na admissão resultado de citologia oncológica com algum tipo de alteração e resultado histopatológico negativo para NIC ou a biópsia não foi realizada por elas não apresentarem lesão colposcópica (TABELA 6).

TABELA 5 – Distribuição de frequência da população de mulheres estudadas, segundo o resultado da PCR para o HPV e o potencial oncogênico do vírus, CTR-DIP Orestes Diniz, 1997-2009

POPULAÇÃO		n (%)	N (%)
PCR para o HPV <sup>a</sup>	Potencial oncogênico		
HPV positivo	Baixo risco	45 (12,9)	237 (68,1)
	Alto risco	60 (17,2)	
	Baixo e alto risco	82 (23,6)	
	Sem informação	50 (14,4)	
HPV negativo			111 (31,9)
Total de mulheres estudadas			348 (100,0)

<sup>a</sup> Teste de detecção do HPV realizado na entrada da paciente no estudo

TABELA 6 – Resultados da citologia oncológica de 27 mulheres com algum tipo de alteração e ausência de NIC na biópsia na entrada da paciente no estudo, resultado no final do seguimento e tempo de permanência no estudo, CTR-DIP Orestes Diniz, 1997-2009

PCR para o HPV (genótipos)	Resultados na primeira consulta			Resultado no final do seguimento			Tempo de permanência no estudo (meses)
	Citologia oncológica	Presença de lesão na colposcopia	Biópsia do colo uterino	Citologia oncológica	Biópsia do colo uterino	Tempo de permanência no estudo (meses)	
6	NIC I	Não	Não realizada		NIC I	6	
6, 16	NIC I	Não	Não realizada		NIC I	6	
Negativo	NIC I	Sim	HPV		NIC I	14	
35	NIC I	Sim	HPV		NIC I	16	
11, 33	NIC I	Sim	HPV		NIC I	51	
6, 16, 31, 33	NIC I	Sim	HPV		NIC I	21	
11, 33, 35	NIC I	Não	Não realizada		NIC II	32	
16	NIC I	Sim	Cervicite		NIC II	6	
16	NIC I	Sim	Cervicite		Cervicite <sup>a</sup>	31	
Negativo	NIC I	Não	Não realizada		Cervicite	6	
31, 33, 35	NIC I	Não	Não realizada		Metaplasia	25	
70	NIC I	Não	Não realizada		Não NIC	15	
6, 11, 16	NIC I	Não	Não realizada		Não NIC	114	
Negativo	NIC I	Sim	HPV		Não NIC	92	
90	NIC I	Não	Não realizada		Não NIC	11	
81	NIC I	Não	Não realizada		Não NIC	21	
6	NIC I	Sim	HPV		Não NIC	36	
70	ASCUS	Sim	Cervicite		NIC I	11	
16	ASCUS	Não	Não realizada		NIC I	6	
33	ASCUS	Sim	Cervicite		Cervicite	14	
62	ASCUS	Sim	Cervicite		Não NIC	11	
Positivo, tipo não identificado	ASCUS	Não	Não realizada		Não NIC	17	
Negativo	ASCUS	Não	Não realizada		Não NIC	16	
Negativo	ASCUS	Não	Não realizada		Não NIC	21	
6, 16, 35	AGUS	Não	Não realizada		Não NIC	27	
6, 11, 33, 35	AGUS	Não	Não realizada		Não NIC	53	
Negativo	AGUS	Não	Não realizada		Não NIC	27	

<sup>a</sup> Foram realizadas quatro biópsias durante o seguimento com resultado cervicite

### **5.3 Análise transversal**

Para a análise transversal, utilizaram-se os resultados do teste laboratorial para o HPV realizado no momento da primeira consulta dessas pacientes. Estimou-se a prevalência do HPV de 68,1% (TABELA 5).

### **5.4 Descrição das características da população estudada na coorte prospectiva não concorrente e na concorrente**

As características sociodemográficas mostram que a maioria das mulheres deste estudo tinham idade de 35 anos ou menos, eram solteiras, separadas, divorciadas ou viúvas, frequentaram a escola durante sete anos ou menos e não trabalhavam fora do lar (TABELA 7).

As variáveis de comportamento de risco indicam que a maioria dessas mulheres tiveram sua primeira relação sexual com idade de 18 anos ou menos, tiveram três parceiros sexuais ou menos durante toda a vida, nunca usaram drogas injetáveis, foram contaminadas pelo HIV pelo parceiro, estavam em uso de antirretrovirais, não tinham AIDS até o momento da primeira consulta, nunca foram tabagistas e mantinham o hábito do uso do condom, após o diagnóstico da infecção pelo HIV.

Quanto às variáveis de progressão para o HIV, a TABELA 7 mostra que a maioria das mulheres tinham a contagem de linfócitos T CD4 maior ou igual a 200 células/mm<sup>3</sup> e a carga viral do HIV maior ou igual a 400 cópias/mL.

Na entrada da paciente no estudo, o valor médio da contagem de linfócitos T CD4 foi de 463 células/mm<sup>3</sup> e mediana de 443 células/mm<sup>3</sup> ( 54 [15,5%] mulheres tinham a contagem < 200 células/mm<sup>3</sup>; 155 [44,5%], de 200 a 500 células/mm<sup>3</sup>; 136 [39,1%] , > 500 células/mm<sup>3</sup>) e de três pacientes os valores foram ignorados. Para a carga viral o valor médio foi de 35.864 cópias/mL e mediana de 7.347 cópias/mL.



TABELA 7 – Distribuição de frequência das variáveis sociodemográficas, comportamentais e de progressão para o HIV da população de mulheres estudada, CTR-DIP Orestes Diniz, 1997-2009

Variável	n	%
<b>Sociodemográfica</b>		
Idade		
> 35 anos	168	48,3
≤ 35 anos	180	51,7
Estado civil		
Solteira/separada/divorciada/viúva	177	50,9
União estável/casada	113	32,5
Sem informação	58	16,6
Escolaridade		
≤ 7 anos	184	52,9
> 7 anos	141	40,5
Sem informação	23	6,6
Ocupação <sup>c</sup>		
Do lar	180	51,7
Fora do lar	132	37,9
Profissional do sexo	2	0,6
Sem informação	34	9,8
<b>De comportamento</b>		
Idade da primeira relação sexual		
≤ 18 anos	234	67,2
> 18 anos	110	31,6
Sem informação	4	1,2
Número de parceiros sexuais durante a vida		
≤ 3 parceiros	182	52,3
> 3 parceiros	128	36,8
Sem informação	38	10,9
Uso de drogas injetáveis		
Nunca usaram	326	93,7
Usuárias/ex-usuárias	4	1,1
Sem informação	18	5,2
Forma de contágio do HIV		
Sexual	318	91,4
Hemoderivados	0	0,0
Usuárias de drogas injetáveis	1	0,3
Sem informação	29	8,3
Uso de antirretrovirais no momento da entrevista		
Usa	225	64,7
Não usa/uso temporário	122	35,1
Sem informação	1	0,2
Indicativo de AIDS		
AIDS	136	39,1
Não AIDS	200	57,5
Sem informação	12	3,4

Variável	n	%
Tabagismo		
Fuma/ex-tabagista	127	36,5
Nunca fumaram	179	51,4
Sem informação	42	12,1
Método contraceptivo atual		
Condom	147	42,2
Não condom	109	31,3
Sem informação	92	26,5
<b>De progressão para o HIV</b>		
Contagem de linfócitos T CD4		
$\geq 200$ células/mm <sup>3</sup>	291	83,6
$< 200$ células/mm <sup>3</sup>	54	15,5
Sem informação	3	0,9
Carga viral do HIV		
$\geq 400$ cópias/mL	192	55,2
$< 400$ cópias/mL	138	39,7
Sem informação	18	5,1

#### 5.4.1 População, segundo o diagnóstico da infecção inicial pelo HPV e diagnóstico final da lesão no colo uterino

##### a) Segundo o diagnóstico da infecção inicial pelo HPV no colo uterino através da PCR

Participaram deste estudo 348 mulheres durante o seguimento. Destas, 237 (68,1%) tiveram o teste da PCR para o HPV positivo no início do estudo e 111 (31,9%) tiveram o teste da PCR para o HPV negativo no início do estudo (TABELA 5).

Para as 348 mulheres seguidas na pesquisa, o tempo médio de permanência da paciente HPV positivo no estudo foi de 41,3 meses. Para as mulheres HPV negativo, o tempo médio de permanência no estudo foi de 36,4 meses. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos tempos de permanência no estudo ( $p = 0,145$ ).

O número médio de consultas recebidas por paciente HPV positivo durante o período do estudo foi de 4,1 (mediana = 3 consultas). Para as mulheres HPV negativo, o número médio de consultas recebidas foi de 3,4 (mediana = 2 consultas).

Das 348 mulheres incluídas na análise, 176 (50,6%) tiveram de 2 a 3 visitas durante o seguimento, 89 (25,6%) tiveram de 4 a 6 visitas e 83 (23,8%) tiveram de 7 a 17 visitas.

Das 237 mulheres HPV positivo no início do estudo, 115 (48,5%) tiveram de 2 a 3 visitas durante o seguimento, 60 (25,3%) tiveram de 4 a 6 visitas e 62 (26,2%) tiveram de 7 a 17 visitas.

Das 111 mulheres HPV negativo no início do estudo, 61 (55%) tiveram de 2 a 3 visitas durante o seguimento, 29 (26,1%) tiveram de 4 a 6 visitas e 21 (18,9%) tiveram de 7 a 16 visitas.

#### **b) Segundo o diagnóstico histopatológico final da biópsia do colo uterino**

Foram biopsiadas 148 (42,5%) mulheres durante o seguimento. Destas 101 (29%) tiveram o diagnóstico anatomopatológico metaplasia escamosa, cervicite ou HPV. Para 200 (57,5%) mulheres a biópsia não foi realizada por não haver lesão colposcopicamente visível no momento do exame ginecológico (TABELA 8).

Das 237 (68,1%) mulheres HPV positivo no início do estudo, 36 desenvolveram NIC durante o seguimento e das 111 (31,9%) mulheres HPV negativo no início do estudo, 11 desenvolveram NIC durante o seguimento. Do total de 348 mulheres do estudo, 47 (13,5%) progrediram para NIC (incidência acumulada), enquanto 301 (86,5%) não progrediram. A incidência pessoas-tempo de NIC foi de 4,1 casos por 100 pessoas-ano de seguimento (TABELA 8).

O tempo médio de permanência da paciente no estudo, entre a primeira e a última consulta, foi de 40 meses e mediana de 32 meses. As mulheres que tiveram NIC durante o seguimento permaneceram no estudo em média durante 29,6 meses (mediana = 21 meses). Para as mulheres que não desenvolveram NIC o tempo médio de permanência no estudo foi de 41,6 meses (mediana = 34 meses).

O número médio de consultas recebidas por paciente durante o período do estudo foi de 3,8 e a mediana foi de 2 consultas. Se considerarmos somente o período que

antecedeu ao diagnóstico de NIC, o número médio de consultas foi de 2,6 para as pacientes com NIC e para as pacientes que não desenvolveram a lesão o número médio de consultas foi de 4 consultas durante o período do estudo.

O período médio entre a primeira consulta e o primeiro retorno ao ambulatório foi de 15,7 meses (mediana = 9,5 meses). Para as mulheres que tiveram NIC durante o seguimento esse período médio foi de 13,7 meses (mediana = 8 meses) e para as mulheres que não tiveram NIC foi de 16 meses (mediana = 10 meses).

Dentre as 47 mulheres portadoras do HIV que desenvolveram NIC durante o seguimento, 42 (89,4%) mulheres tiveram NIC I; 3 (6,4%) mulheres tiveram NIC II e 2 (4,2%) mulheres tiveram NIC III. Não foi diagnosticado nenhum caso de câncer invasivo no período do estudo (TABELA 8).

Foram 11 mulheres que tiveram o teste para o HPV negativo na admissão e desenvolveram NIC (TABELA 8). Durante o período do estudo houve cinco mulheres que permaneceram com a PCR para o HPV negativo até a ocorrência da NIC. Entretanto, essas mulheres foram testadas mais uma única vez antes de desenvolver NIC. Duas mulheres, inicialmente HPV negativo, tornaram-se HPV positivo. Outras duas mulheres foram testadas mais de uma vez e apresentaram durante o seguimento teste positivo e depois negativo, sendo que o último teste realizado na época do diagnóstico de NIC teve resultado positivo para o HPV. Para duas mulheres o teste foi realizado somente na entrada no estudo (TABELA 10).

TABELA 8– Distribuição das mulheres, segundo o diagnóstico da infecção pelo HPV, de acordo com a progressão para NIC, CTR-DIP Orestes Diniz, 1997-2009

PCR para o HPV no início do estudo	Diagnóstico final			Total n (%) <sup>a</sup>
	NIC	Não NIC		
	Biópsia realizada n	Biópsia realizada n	Biópsia não realizada n	
HPV				
Positivo	36	77	124	237(68,1)
Negativo	11	24	76	111(31,9)
Total n(%) <sup>a</sup>	47(13,5)	101(29,0)	200(57,5)	348(100,0)

<sup>a</sup> Em relação ao total geral

#### 5.4.2 População, segundo o diagnóstico da infecção pelo HPV no início do estudo e durante o seguimento

A TABELA 9 mostra a distribuição da variação dos resultados da PCR para o HPV entre o teste realizado na entrada da paciente no estudo e o teste realizado durante o seguimento. Foram testadas as diferenças estatísticas na mudança do comportamento da infecção pelo HPV através do teste *T* pareado.

Das 237 mulheres HPV positivo no início do estudo, 91(38,4%) mulheres permaneceram HPV positivo no teste realizado durante o seguimento, 40 (16,9%) mulheres tornaram-se, após o diagnóstico inicial, HPV negativo no teste realizado durante o seguimento, 41 (17,3%) mulheres tiveram período em que o HPV foi detectado e período em que o HPV não foi detectado durante o seguimento e para 65 (27,4%) mulheres o teste de detecção do HPV não foi repetido durante o seguimento (TABELA 9).

Para as 111 mulheres HPV negativo no início do estudo, 44 (39,6%) mulheres permaneceram HPV negativo no teste realizado durante o seguimento, 21 (19%) mulheres tornaram-se, após o diagnóstico inicial, HPV positivo no teste realizado durante o seguimento, 19 (17,1%) mulheres tiveram período em que o HPV foi detectado e período em que o HPV não foi detectado durante o seguimento e para 27 (24,3%) mulheres o teste de detecção do HPV não foi repetido durante o seguimento (TABELA 9).

Essas diferenças entre o diagnóstico do teste inicial e o último teste de detecção do HPV realizado foram estatisticamente significativas (Teste  $t_p = 9,716$ ;  $p = 0,000$ ).

Das 47 mulheres que desenvolveram NIC durante o seguimento, a proporção de mulheres que apresentaram o mesmo resultado do teste no início do estudo e durante o seguimento foi de 55,6% (20 mulheres) para as HPV positivo e 45,4% (5 mulheres) para as HPV negativo. Houve uma menor proporção de mulheres inicialmente HPV positivo que tornaram-se durante o seguimento, HPV negativo [3 (8,3%)] em relação àquelas que inicialmente foram HPV negativo e tornaram-se HPV positivo [2 (18,2%)]. O teste para o HPV foi realizado somente na entrada do estudo para 10 (27,8%) mulheres HPV positivo e para 2 (18,2%) mulheres HPV negativo (TABELA 10).

Das 301 mulheres que não desenvolveram NIC durante o seguimento, a proporção de mulheres que apresentaram o mesmo resultado do teste no início do estudo e durante o seguimento foi de 35,3% (71 mulheres) para as HPV positivo e 19% (19 mulheres) para as HPV negativo. Houve uma menor proporção de mulheres inicialmente HPV positivo que tornaram-se, durante o seguimento, negativo [37 (18,4%)] em relação àquelas que inicialmente foram negativo e tornaram-se positivo [39 (39%)]. O teste para o HPV foi realizado somente na entrada do estudo para 55 (27,4%) mulheres HPV positivo e para 25 (25%) mulheres HPV negativo (TABELA 11).

TABELA 9 – Distribuição de frequência do resultado do teste de detecção do HPV (PCR) realizado na entrada da paciente no estudo e durante o período de seguimento, CTR-DIP Orestes Diniz, 1997-2009

HPV no início do estudo	HPV durante o seguimento <sup>a</sup>		n (%)
Positivo n=237	Positivo		91 (38,4)
	Negativo		40 (16,9)
	Ambos <sup>b</sup>	Positivo	17 (7,2)
		Negativo	24 (10,1)
Não testou		65 (27,4)	
Negativo n=111	Negativo		44 (39,6)
	Positivo		21 (19,0)
	Ambos <sup>b</sup>	Negativo	9 (8,1)
		Positivo	10 (9,0)
	Não testou		27 (24,3)

Total: N = 348

Teste  $t_{\text{pareado}} = 9,716$ ; valor- $p = 0,000$

<sup>a</sup> O número de testes variou até quatro

<sup>b</sup> A paciente teve dois resultados diferentes da PCR para o HPV durante o seguimento. Foi descrito o resultado do último teste realizado

TABELA 10 – Distribuição de frequência do resultado do teste de detecção do HPV (PCR) realizado na entrada da paciente no estudo e durante o período de seguimento, segundo o diagnóstico histopatológico de NIC, CTR-DIP Orestes Diniz, 1997-2009

HPV no início do estudo	Diagnóstico histopatológico do colo uterino	HPV durante o seguimento <sup>a</sup>		Total n (%)
Positivo n = 36	NIC	Positivo		20 (55,6)
		Negativo		3 (8,3)
		Ambos <sup>b</sup>	Positivo	2 (5,6)
			Negativo	1 (2,7)
		Não testou		10 (27,8)
Negativo n = 11	NIC	Negativo		5 (45,4)
		Positivo		2 (18,2)
		Ambos <sup>b</sup>	Negativo	0 (0,0)
			Positivo	2 (18,2)
		Não testou		2 (18,2)

Total: n = 47

<sup>a</sup> O número de testes variou até quatro

<sup>b</sup> A paciente teve dois resultados diferentes da PCR para o HPV durante o seguimento. Foi descrito o resultado do último teste realizado

TABELA 11 – Distribuição de frequência do resultado do teste de detecção do HPV (PCR) realizado na entrada da paciente no estudo e durante o período de seguimento nas mulheres que não apresentaram o evento (NIC), CTR-DIP Orestes Diniz, 1997-2009

HPV no início do estudo	Mulheres que não apresentaram o evento (NIC)	HPV durante o seguimento <sup>a</sup>		Total n (%)
Positivo n = 201	Não NIC	Positivo		71 (35,3)
		Negativo		37 (18,4)
		Ambos <sup>b</sup>	Positivo	15 (7,5)
			Negativo	23 (11,4)
		Não testou		55 (27,4)
Negativo n = 100	Não NIC	Negativo		19 (19,0)
		Positivo		39 (39,0)
		Ambos <sup>b</sup>	Negativo	8 (8,0)
			Positivo	9 (9,0)
		Não testou		25 (25,0)
Total: n = 301				

<sup>a</sup> O número de testes variou até quatro

<sup>b</sup> A paciente teve dois resultados diferentes da PCR para o HPV durante o seguimento. Foi descrito o resultado do último teste realizado

#### 5.4.3 Tempo livre de NIC – estudo prospectivo não concorrente e concorrente

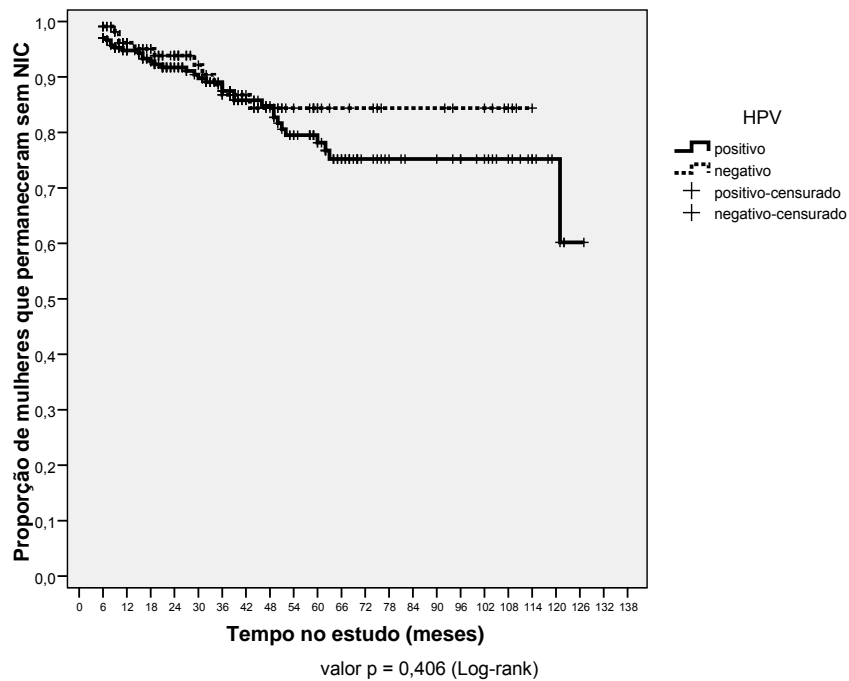
A proporção de mulheres HPV positivo no início do estudo que permaneceram livres de NIC durante o seguimento foi menor, comparada à proporção de mulheres que tiveram a PCR para o HPV negativo no início do estudo. Entretanto, não foi detectada associação estatisticamente significativa (FIGURA 10).

A média de tempo livre de NIC para as mulheres que tiveram a primeira relação sexual com idade de 18 anos ou menos foi de 100 meses e para as mulheres que tiveram a primeira relação sexual com idade maior que 18 anos foi de 111 meses. A FIGURA 11 mostra as curvas de tempo livre de NIC, construídas pelo método de Kaplan-Meier, segundo a idade da primeira relação sexual.

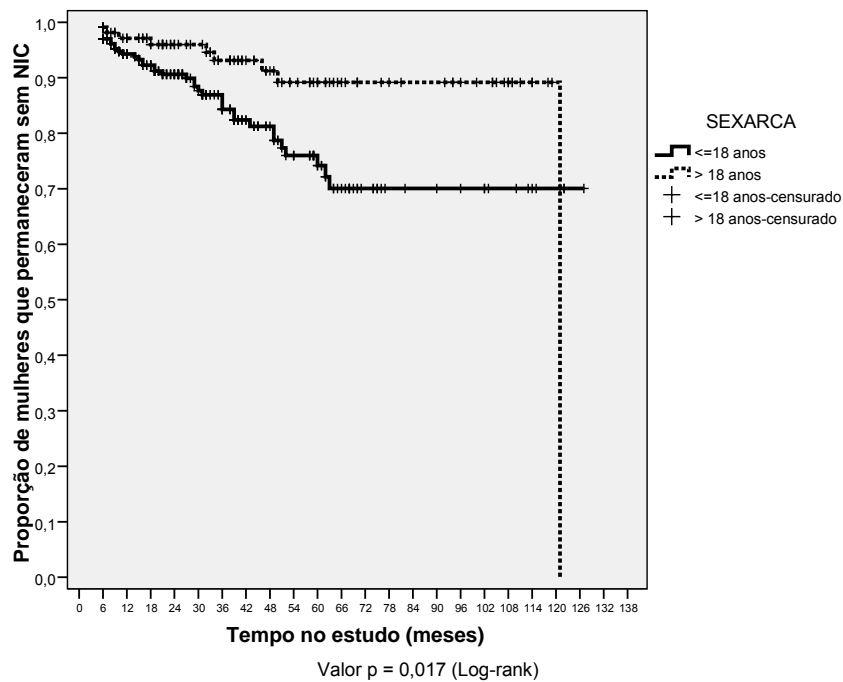
Para as mulheres que não estavam em uso de antirretrovirais, ou usaram antirretrovirais temporariamente durante a gestação, a média de tempo livre de NIC



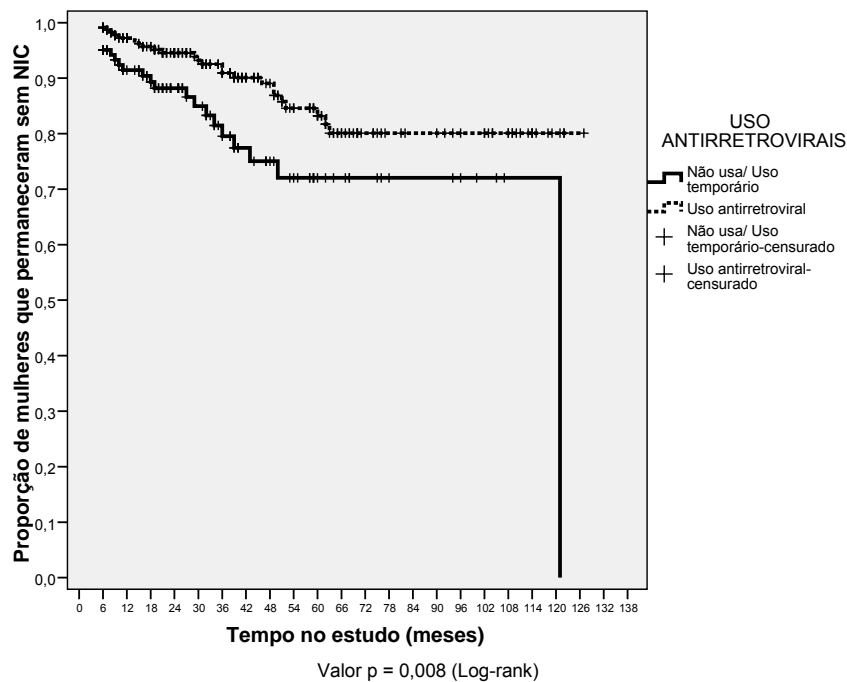
foi de 94 meses, e para as mulheres que estavam em uso de antirretrovirais na entrada do estudo a média de tempo livre de NIC foi de 109 meses. A FIGURA 12 mostra as curvas de tempo livre de NIC, construídas pelo método de Kaplan-Meier, segundo o uso de antirretrovirais.



**FIGURA 10 – Curva representativa do tempo livre da NIC pelo método Kaplan-Meier, de acordo com o diagnóstico inicial da PCR para o HPV no colo uterino (HPV positivo ou negativo).**



**FIGURA 11 – Curva representativa do tempo livre da NIC pelo método Kaplan-Meier, de acordo com a idade da primeira relação sexual (sexarca).**



**FIGURA 12 – Curva representativa do tempo livre da NIC pelo método Kaplan-Meier, de acordo com o uso de antirretrovirais.**

#### 5.4.4 Evolução para NIC – estudo prospectivo não concorrente e concorrente

Realizou-se análise univariada e multivariada para avaliar a evolução para NIC.

##### 5.4.4.1 Análise univariada

As TABELAS 12 e 13 mostram a proporção de mulheres que desenvolveram NIC entre aquelas infectadas ou não pelo HPV, diagnosticado pela PCR para o HPV na entrada da paciente no estudo. O risco relativo (RR) foi estimado pela função de risco instantâneo (*Relative Hazards – RH*) estimado pelo modelo de regressão de Cox e os intervalos de confiança de 95%, de acordo com as características sociodemográficas, comportamentais e com marcadores de progressão para o HIV.

As mulheres com idade maior que 35 anos apresentaram um menor risco de desenvolver NIC do que aquelas com idade menor ou igual a 35 anos (RR=0,04; IC 95% = 0,29-0,98). A proporção de mulheres que desenvolveram NIC foi maior entre as solteiras, separadas, divorciadas ou viúvas, entre aquelas com sete anos ou menos de escolaridade e entre aquelas que exerciam alguma atividade laborativa fora do lar. Entretanto, não foi detectada associação estatisticamente significativa para nenhuma dessas últimas variáveis (TABELA 12).

O risco de desenvolver NIC para as mulheres que tiveram a primeira relação sexual com idade de 18 anos ou menos foi 2,36 vezes maior do que entre aquelas com idade maior que 18 anos (IC 95% = 1,14-4,90). Entre as mulheres que não estavam em uso de antirretrovirais ou os usaram temporariamente durante a gravidez o risco foi 2,13 vezes maior em relação àquelas que estavam em uso de antirretrovirais (IC 95% = 1,19-3,79). As mulheres com carga viral do HIV maior ou igual a 400 cópiasl/mL apresentaram maior proporção de desenvolver NIC em relação às mulheres em que a quantificação da carga viral do HIV foi menor que 400 cópiasl/mL (RR=1,90; IC 95% = 0,99-3,63;  $p = 0,05$ ) (TABELA 13).

No que se refere à característica de possível fonte de infecção no colo uterino, as mulheres HPV positivo apresentaram uma maior proporção de NIC do que as mulheres HPV negativo. Maior proporção de mulheres que desenvolveram NIC

também foi observada entre aquelas que não desenvolveram AIDS, entre as mulheres que nunca foram tabagistas, entre aquelas que após o diagnóstico do HIV passaram a usar condom em todas as relações sexuais e entre as mulheres com contagem de linfócitos T CD4 de 200 células/mm<sup>3</sup> ou maior. No entanto, não se observa associação estatisticamente significativa para nenhuma dessas características (TABELA 13).

A proporção de mulheres que desenvolveram NIC foi similar entre as mulheres que tiveram número de parceiros sexuais durante a vida maior ou menor que três. Nenhuma mulher entre as usuárias e ex-usuárias de drogas injetáveis desenvolveu NIC e a única mulher que adquiriu o HIV através do uso de drogas injetáveis apresentou NIC. Entretanto, não se detectou associação estatisticamente significativa para nenhuma dessas características (TABELA 13).

Em resumo, a análise univariada detectou as seguintes características estatisticamente associadas ( $p < 0,05$ ) com a evolução para NIC: idade, idade da primeira relação sexual e a carga viral do HIV.

TABELA 12 – Análise univariada de evolução para NIC, segundo as características sociodemográficas, CTR-DIP Orestes Diniz, 1997-2009

Variável	Total N <sup>a</sup>	NIC <sup>b</sup> n (%)	Risco relativo <sup>c</sup> (IC 95%)	Valor-p
Idade				
> 35 anos	168	15 (8,9)	0,53 (0,29-0,98)	0,041
≤ 35 anos	180	32 (17,8)	1,0	
Estado civil				
Solteira/separada/divorciada/viúva	177	26 (14,7)	1,09 (0,53-2,23)	0,816
União estável	113	11 (9,7)	1,0	
Escolaridade				
≤ 7 anos	184	27 (14,7)	1,27 (0,68-2,36)	0,448
> 7 anos	141	16 (11,3)	1,0	
Ocupação				
Fora do lar	132	19 (14,4)	1,43 (0,76-2,68)	0,267
Do lar	180	20 (11,1)	1,0	

<sup>a</sup> Os totais variam devido a informações não disponíveis

<sup>b</sup> Número e proporção de indivíduos que desenvolveram NIC no período estudado

<sup>c</sup> Obtido através do cálculo *Relative Hazard* do modelo de Cox

TABELA 13 – Análise univariada de evolução para NIC, segundo as características de possível fonte de infecção, de comportamento de risco e de progressão para o HIV, CTR-DIP Orestes Diniz, 1997-2009

Variável	Total N <sup>a</sup>	NIC <sup>b</sup> n (%)	Risco relativo <sup>c</sup> (IC 95%)	Valor-p
HPV				
Positivo	237	36 (15,2)	1,33 (0,68-2,63)	0,409
Negativo	111	11 (9,9)	1,0	
Idade da primeira relação sexual				
≤ 18 anos	234	38 (16,2)	2,36 (1,14-4,90)	0,021
> 18 anos	110	9 (8,2)	1,0	
Número de parceiros sexuais na vida				
> 3	128	17 (13,3)	1,13 (0,61-2,11)	0,698
≤ 3	182	24 (13,2)	1,0	
Uso de drogas injetáveis				
Usuárias / ex-usuárias	4	0 (0,0)	0,05 (0-15179,43)	0,640
Nunca usaram	326	42 (12,9)	1,0	
Forma de contágio do HIV				
Sexual	318	43 (13,5)	0,16 (0,02-1,20)	0,075
Seringas	1	1 (100)	1,0	
Antirretrovirais				
Não usa / uso temporário	122	22 (18,0)	2,13 (1,19-3,79)	0,010
Usa	225	25 (11,1)	1,0	
Indicativo de AIDS				
AIDS	136	12 (8,8)	0,56 (0,29-1,09)	0,091
Não AIDS	200	31 (15,5)	1,0	
Tabagismo				
Fuma / ex-tabagista	127	16 (12,6)	1,04 (0,55-1,96)	0,915
Nunca fumaram	179	24 (13,4)	1,0	
Contracepção				
Não condom	109	11 (10,1)	0,52 (0,25-1,07)	0,076
Condom / condom + outro método	147	22 (15,0)	1,0	
Contagem de linfócitos T CD4				
< 200 células/mm <sup>3</sup>	291	5 (9,3)	0,60 (0,24-1,52)	0,281
≥ 200 células/mm <sup>3</sup>	54	42 (14,4)	1,0	
Carga viral do HIV				
≥ 400 cópias/mL	192	32 (16,7)	1,90 (0,99-3,63)	0,051
< 400 cópias/mL	138	13 (9,4)	1,0	

<sup>a</sup> Os totais variam devido a informações não disponíveis

<sup>b</sup> Número e proporção de indivíduos que desenvolveram NIC no período estudado

<sup>c</sup> Obtido através do cálculo *Relative Hazard* do modelo de Cox

#### 5.4.4.2 Análise multivariada

O efeito independente de variáveis selecionadas para a ocorrência de NIC foi avaliado utilizando-se o modelo de análise de risco proporcional de Cox. Com base na análise univariada, incluíram-se no modelo as variáveis com valor de  $p < 0,20$ . Foram escolhidas as seguintes variáveis para iniciar o modelo completo: idade, idade da primeira relação sexual, uso de antirretrovirais, indicativo de AIDS e carga viral do HIV.

Foram excluídas da análise, a variável método contraceptivo em uso devido ao grande número de dados ausentes e a variável forma de contágio por ter havido somente um caso em um dos subgrupos o que tornou inviável a utilização da metodologia proposta. Entretanto, essas duas variáveis apresentaram, na análise univariada, valor- $p < 0,20$ .

Foi incluída na análise, a variável HPV devido à sua importância do ponto de vista biológico e epidemiológico. Entretanto, essa variável apresentou na análise univariada valor de  $p = 0,41$ .

A TABELA 14 mostra as estimativas geradas para cada modelo ajustado, tanto dos betas das covariáveis (que são os coeficientes de regressão / risco relativo) quanto da razão de verossimilhança de cada modelo, o que permitiu uma comparação clara e simples entre os modelos. A avaliação da importância de cada variável no modelo foi feita a partir da exclusão de uma variável por vez e, desta forma, pôde-se chegar ao melhor modelo ajustado.

As variáveis idade, indicativo de AIDS, carga viral do HIV e HPV foram eliminadas nesta ordem de forma não automática por não contribuírem significativamente para os modelos (valor- $p < 0,05$ ). No modelo 6 a variável HPV foi tratada como estrato para que a suposição de riscos proporcionais pudesse ser assumida. Entretanto, não houve diferença no resultado final e o ajuste do modelo não foi melhor se comparado ao modelo 5. Desse modo, o modelo final encontrado foi o modelo 5 que inclui as variáveis: idade da primeira relação sexual e uso de antirretrovirais.

Para avaliar a adequação do modelo multivariado final foi realizada a análise de resíduos que teve por finalidade identificar pontos com grande influência sobre as variáveis e validar o pressuposto de riscos proporcionais para cada variável (ANEXO K). Portanto, os resultados obtidos nas figuras mostradas nos gráficos de análise de resíduos permitem concluir que o modelo final utilizado é adequado.

A TABELA 15 mostra o modelo final com os RRs estimados e o IC a 95%. As mulheres que tiveram a primeira relação sexual com idade menor ou igual a 18 anos (RR = 2,57; IC 95% = 1,24 – 5,35) e as que não estavam em uso de antirretrovirais no momento da consulta ou usaram antirretrovirais temporariamente durante a gravidez (RR = 2,34; IC 95% = 1,31 – 4,19) apresentaram maior risco de evolução para NIC no colo uterino.

TABELA 14 – Modelo proporcional de Cox (evolução para NIC) com as estimativas dos coeficientes de regressão e estatísticas do teste da razão de verossimilhança correspondentes, para comparações entre modelos, CTR-DIP Orestes Diniz, 1997-2009

Variável	Modelo 1 RR (IC 95%)	Modelo 2 RR (IC 95%)	Modelo 3 RR (IC 95%)	Modelo 4 RR (IC 95%)	Modelo 5 RR (IC 95%)	Modelo 6 (E) RR (IC 95%)
Sexarca ( $\leq$ 18 anos)	2,79 (1,25-6,23)	2,86 (1,29-6,34)	2,72 (1,29-5,75)	2,68 (1,28-5,60)	2,57 (1,24-5,35)	2,65 (1,27-5,56)
ARV (Não/temporário)	2,10 (0,96-4,59)	2,17 (1,01-4,69)	2,15 (1,14-4,04)	2,36 (1,31-4,22)	2,34 (1,31-4,19)	2,36 (1,31-4,24)
HPV (positivo)	1,32 (0,64-2,71)	1,31 (0,64-2,70)	1,34 (0,67-2,67)	1,43 (0,72-2,83)	D	D
Carga viral ( $\geq$ 400)	1,71 (0,79-3,71)	1,76 (0,82-3,79)	1,47 (0,74-2,93)	C	C	C
CDC (AIDS)	0,84 (0,38-1,85)	0,83 (0,38-1,84)	B	B	B	B
Idade ( $>$ 35 anos)	0,85 (0,42-1,72)	A	A	A	A	A
-2log likelihood	401,097	401,297	445,392	476,748	477,864	427,574
$\chi^2$	19,918	19,718	16,616	15,052	13,937	14,073
Valor-p	0,003	0,001	0,002	0,002	0,001	0,001

A. Retirada do modelo por não ser significativa (valor- $p = 0,657$ )

B. Retirada do modelo por não ser significativa (valor- $p = 0,648$ )

C. Retirada do modelo por não ser significativa (valor- $p = 0,278$ )

D. Retirada do modelo por não ser significativa (valor- $p = 0,305$ ) e não validar a suposição de riscos proporcionais

E. Considera a variável HPV como estrato para que a suposição de riscos proporcionais possa ser assumida



TABELA 15 – Risco relativo (RR) de desenvolver NIC e intervalo de confiança a 95% (IC 95%) estimado pelo modelo final de análise de risco proporcional de Cox, CTR-DIP Orestes Diniz, 1997-2009

<b>Variável (fator de risco)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>Valor-p</b>
Idade da primeira relação sexual ( $\leq$ 18 anos)	2,57 (1,24-5,35)	0,011
Antirretrovirais (Não usa/uso temporário)	2,34 (1,31-4,19)	0,004

## **6 DISCUSSÃO**

### **6.1 Limitações do estudo**

A desvantagem científica mais importante dos estudos observacionais, incluindo os estudos de coorte, é que eles estão sujeitos a um número considerável de potenciais vieses (Fletcher et al., 1996).

#### **6.1.1 Coleta de dados de fonte secundária**

Na coleta de dados da parte retrospectiva deste estudo por meio de registros preexistentes devem ser considerados alguns problemas, como: a indisponibilidade das informações procuradas, devido à ausência de registros, registros ilegíveis ou desaparecidos e ainda o arquivamento de prontuários em locais inacessíveis (MEMOVIP). Embora esta coleta de dados tenha sido viabilizada pela existência de dois projetos anteriores do nosso grupo de pesquisa, muitas informações deixaram de ser coletadas devido ao acréscimo de variáveis e questionamentos novos requeridos no novo protocolo de seguimento.

Algumas mulheres foram excluídas do estudo devido à ausência de informação nos prontuários do resultado da PCR para o HPV no momento da entrada da paciente no estudo, embora o exame tenha sido realizado. Para outras, o resultado da PCR para o HPV foi encontrado, porém não encontramos nenhum registro de retorno dessas mulheres. Esse número correspondeu a 7% das mulheres que foram selecionadas e eliminadas da análise por ausência de informações, número insuficiente para provocar distorções importantes nos resultados. No entanto, não foi incluída na análise multivariada a variável método contraceptivo em uso devido ao grande número de dados ausentes.

Um outro questionamento refere-se à coleta de dados realizada por vários investigadores. No caso da variável número de parceiros sexuais durante toda a vida não é garantida uma total privacidade para a coleta dessa informação. Muitas

mulheres podem fornecer informações insuficientes ocasionando registros incorretos. Na nossa realidade, esse é um fator que pode influenciar a análise dessa variável.

### **6.1.2 A TABELA 6**

Os critérios para a entrada da paciente nesta coorte foram bem definidos. Houve 27 mulheres que apresentaram alguma alteração citológica no exame realizado na entrada do estudo. Dessas, 16 mulheres não apresentaram nenhuma lesão cervical no exame colposcópico e em 11 mulheres a colposcopia identificou lesão cervical, mas a biópsia não a confirmou. De acordo com Wright Jr. et al. (2002) poucos estudos têm se direcionado para esclarecer como conduzir mulheres com lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) que apresentam exame colposcópico satisfatório e nenhuma lesão cervical. Esses autores também esclarecem que o exame citológico é relativamente um pobre preditor do grau dessas lesões e a colposcopia poderá identificar aproximadamente 15 a 30% das mulheres com lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) no exame citológico que terão NIC 2 ou 3 em uma subsequente biópsia cervical. Além disso, pela história natural das lesões no colo uterino, as anormalidades citológicas cervicais de baixo grau podem regredir, persistir ou evoluir em tempo variável dependendo da condição clínica da mulher e de outros fatores.

A deficiência de informações relativa ao período entre a anormalidade citológica preexistente e a entrada no estudo é uma observação importante. A pergunta que se faz é a seguinte: Quanto tempo a paciente já tinha tal anormalidade citológica? Isso poderia trazer um viés, porque muitas mulheres poderiam evoluir rapidamente para uma lesão histopatológica como aconteceu com cinco mulheres desta coorte. Dessa forma, o tempo para a ocorrência da NIC histopatologicamente confirmada pode ser subestimado.

### **6.1.3 Tempo médio no estudo**

Neste estudo, embora o período da coorte tenha sido longo (de 1997 a 2009) o tempo médio que cada mulher permaneceu no estudo foi relativamente pequeno

(três anos). Houve casos confirmados de óbitos por causas não ginecológicas o que pode subestimar o risco de evolução para NIC porque a mulher clinicamente mais grave pode morrer por outras causas que não se está pesquisando. Sabidamente foram apenas três óbitos durante este estudo, porém não há informações sobre aquelas mulheres que não retornaram ao ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz. O número de óbitos deve ser um pouco maior mas, considerando que grande parte dessas mulheres mantém as consultas com o infectologista, e existe outra equipe de atendimento ginecológico, com quem parte delas também faz seguimento, os dados apresentados são confiáveis e refletem a realidade das lesões cervicais dessas mulheres.

#### **6.1.4 Número de visitas da coorte**

Um outro questionamento refere-se às mulheres que tiveram poucos retornos às consultas agendadas. Pouco mais da metade das mulheres deste estudo [176 (50,6%)] tiveram somente 2 a 3 visitas durante o seguimento. De acordo com Fletcher et al. (1996), um problema relacionado com estudos de coorte resulta do fato de que as pessoas estudadas “vivem livremente” e não sob o controle dos pesquisadores. Muitas das mulheres participantes desta coorte procuraram atendimento com a outra equipe de ginecologia, e também podem ter procurado outros serviços, inclusive privados, em vez do nosso ambulatório durante o período do seguimento e não se tem controle sobre essa informação. Porém, esse fato poderia afetar os resultados de evolução para NIC, porque este estudo restringiu-se somente aos atendimentos realizados no ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz. Nesse caso, os resultados poderiam ser mais favoráveis do que realmente seriam se o acesso a outros serviços nunca ou raramente ocorresse. Pertinente a essa situação, Gordis (2009) explica que a perda de seguimento pode ser um sério problema se as pessoas com a doença em estudo forem seletivamente perdidas do seguimento. Com isso, a taxa de incidência calculada nos grupos de expostos e não expostos seria difícil de interpretar. Acreditamos que isso não ocorreu neste estudo pois, conseguimos, inclusive, recuperar dados de várias mulheres que estavam em seguimento com a outra equipe, e pouquíssimas delas têm condições financeiras de pagar um plano de saúde suplementar. A esmagadora maioria depende do

atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS), até porque elas precisam da receita dos infectologistas do ambulatório para pegar seus medicamentos.

#### **6.1.5 A PCR para o HPV**

De 1997 a 2006 a PCR para o HPV era disponibilizada somente para as mulheres que chegavam ao ambulatório pela primeira vez. Através da PCR para o HPV era realizada a detecção e a tipagem do vírus. Porém, havia somente sete sondas disponíveis para os tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33 e 35. No entanto, se na amostra do colo uterino fosse detectada a presença do vírus e o tipo viral existente fosse diferente dos acima citados não havia naquela época outra possibilidade de genotipagem para identificar o tipo viral presente. A partir do final do ano de 2006 até início de 2008 foi introduzida a genotipagem por sequenciamento. Nesse período foram realizados os dois métodos em paralelo. 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. De março até a metade do ano de 2008 foram introduzidas mais quatro sondas para os tipos 39, 45, 56 e 58. Durante esse período foi realizada somente a detecção e tipagem para 11 tipos virais e a genotipagem por sequenciamento foi suspensa. Em meados de 2008 até 2009, foi introduzido um novo sistema. 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.

Esse histórico da disponibilidade do método biomolecular de diagnóstico do HPV inviabilizou o estudo da persistência, da transitoriedade e da mudança do padrão de positivo ou negativo durante o seguimento. Observou-se que houve variação no resultado de detecção do HPV nos casos em que a PCR foi repetida durante o seguimento. Essa variação na detecção do HPV ao longo do tempo do estudo é um

fator digno de nota e o resultado da variabilidade foi provavelmente subestimado devido à insuficiência de informações. No entanto, o estudo mostrou que a proporção de mulheres que testaram HPV positivo na entrada do estudo tiveram um menor tempo livre de NIC, mas não houve comprovação estatística para essa observação.

A maioria das coortes publicadas encontraram associação especificamente com o HPV de alto risco no desenvolvimento das lesões cervicais (Delmas et al., 2000; Ellerbrock et al., 2000; Hawes et al., 2006; Minkoff et al., 2001; Schuman et al., 2003; Taylor et al., 2004). Alguns autores mostraram a importância do estudo do HPV em suas diferentes manifestações, tais como a persistência do HPV de alto risco, HPV prevalente em decorrência do aumento da incidência de novas infecções por tipos diferentes do HPV e a reativação de uma infecção latente, levando ao aumento das taxas de incidência da infecção pelo HPV na mulher HIV positivo, predispondo ao aumento da incidência de lesões no epitélio cervical (Minkoff et al., 2001; Strickler et al., 2005; Sun et al., 1995). Acreditamos que a ausência de muitos desses fatores junto com o tempo médio no estudo relativamente curto pode ter influenciado os nossos resultados. Na presente investigação, foi realizada uma análise somente com a detecção do HPV em uma única medida no início do estudo e, ainda, o evento (NIC) foi medido pelo exame histopatológico que foi um outro critério rigoroso para esta análise.

## **6.2 Prevalência do HPV – Estudo transversal**

É consenso na literatura que a mulher HIV positivo apresenta alta prevalência da infecção pelo HPV (Campos et al., 2005; Cerqueira et al., 2007; Chen et al., 2005; Clifford et al., 2006; Coelho Lima et al., 2009; Corrêa et al., 2007; Duerr et al., 2001; Ellerbrock et al., 2000; Frega et al., 2006; Gonçalves et al., 1999; Levi et al., 2002; Levi et al., 2004; Massad et al., 1999; Melo et al., 2003; Minkoff et al., 2008; Moodley et al., 2009; Palefsky et al., 1999; Queiroz et al., 2004; Richter et al., 2008; Schuman et al., 2003; Souza et al., 2001; Sun et al., 1995; Sun et al., 1997; Taylor et al., 2004; Teixeira et al., 2009; Tornesello et al., 2008). Nessas publicações utilizando-se

delineamentos e metodologias diferentes, a prevalência da infecção por qualquer tipo de HPV na mulher soropositiva para o HIV variou de 34 a 100% (TABELA 1).

Neste estudo, baseando-se nos dados da primeira consulta de mulheres HIV positivo, estimou-se alta prevalência da infecção por qualquer tipo de HPV (68,1%). Esse achado foi consistente com os dados da literatura.

Considerando os diversos trabalhos que compararam grupos de mulheres HIV positivo e HIV negativo, a prevalência do HPV foi mais alta nas mulheres portadoras do HIV em diferentes formas de comparações e metodologias aplicadas. Muito se discute, mas pouco se sabe sobre a grande variação que existe na prevalência do HPV em diferentes populações. Em algumas publicações foi sugerido que o HIV associado à imunossupressão ( $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>) poderia explicar as diferenças na prevalência da infecção pelo HPV entre as mulheres HIV positivo e HIV negativo (Ferenczy et al., 2003; Harris et al., 2005; Palefsky et al., 1999; Strickler et al., 2005). O estudo de Palefsky et al. (1999) sustenta a hipótese de que a alta prevalência da infecção pelo HPV entre as mulheres HIV positivo reflete a persistência ou a reativação de um determinado tipo de HPV preexistente ao invés de recente aquisição de um novo tipo.

Por outro lado, alguns autores defendem que a alta prevalência da infecção pelo HPV nas mulheres HIV positivo é determinada pelo aumento da incidência de novas infecções em vez de persistência do vírus (hospedeiro) no trato genital inferior. Entretanto, novas infecções podem inesperadamente ocorrer, mesmo na ausência de recente atividade sexual. Isso faz pensar na hipótese de que a ativação de uma infecção latente é responsável por altas taxas de infecção pelo HPV detectadas em mulheres HIV positivo (Frega et al., 2006; Strickler et al., 2005).

Segundo alguns autores brasileiros, diferenças na prevalência da infecção pelo HPV potencialmente refletem diferenças geográficas na população sob investigação e no método de detecção utilizado (Cerqueira et al., 2007; Queiroz et al., 2004; Tozetti et al., 2006). O que se pode concluir da análise desses trabalhos é que a mulher HIV positivo tem uma maior predisposição e susceptibilidade para aquisição, persistência

e reativação da infecção pelo HPV e para aquisição de múltiplos tipos virais.

### **6.3 Estudo da coorte**

#### **6.3.1 Evolução para NIC**

Embora o período de tempo deste estudo tenha sido longo (12 anos), as mulheres desta coorte tiveram o tempo médio de permanência no estudo relativamente curto (40 meses) e a mediana do número de visitas foi pequena para os grupos de mulheres inicialmente HPV positivo (3 visitas) e HPV negativo (2 visitas). Condizente com essa condição, a incidência acumulada de NIC foi 13,5%, sendo 4,1 casos por 100 pessoas-ano de seguimento.

Na coorte prospectiva de Ellerbrock et al. (2000) a incidência de SIL em mulheres HIV positivo foi de 8,3 casos por 100 pessoas por ano de seguimento e nas mulheres HIV negativo foi de 1,8 casos por 100 pessoas-ano de seguimento. Quando os autores consideraram todas as mulheres HIV positivo e HIV negativo juntas (N=653), a incidência de SIL na citologia, em 54 meses de seguimento, foi de 10% nas mulheres que foram HPV negativo, 24% nas mulheres que foram HPV positivo, exceto para os tipos 16 e 18 e 48% nas mulheres que foram HPV positivo para os tipos 16 e 18 no início do estudo.

Schuman et al. (2003) avaliaram a incidência de SIL no exame citológico de 1.165 mulheres em 6 anos de seguimento. Nas mulheres HIV positivo, a incidência foi de 11,5 casos por 100 pessoas-ano de seguimento e nas mulheres HIV negativo foi de 2,6 casos por 100 pessoas-ano de seguimento.

Na publicação de Massad et al. (2008) foi apresentada uma coorte de 2.623 mulheres com média de tempo de seguimento de 8,4 anos. Estes 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.



Como vimos a maioria das mulheres desta coorte (50,6%) tiveram de 2 a 3 visitas no estudo, diferente da maioria das mulheres da coorte de Ellerbrock et al. (2000) que tiveram de 4 as 6 visitas durante o período do seguimento.

Registros anteriores sugeriram que 20 a 35% das mulheres coinfetadas pelo HIV e HPV de alto risco, sem evidência anterior de lesão no colo uterino, poderiam desenvolver SIL dentro de 3 anos de seguimento (Ellerbrock et al., 2000; Sun et al., 1997; Wright Jr. et al., 1994).

Neste estudo, avaliou-se o risco para NIC baseando-se na detecção do HPV de qualquer tipo no início do estudo. Com isso, a incidência de NIC foi consideravelmente baixa, comparada com os registros de outros autores, que utilizando outros critérios, diferentes delineamentos e definições metodológicas, mediram a associação da infecção pelo HPV e NIC e encontraram taxas variando de 19 a 43% ( Delmas et al., 2000; Ellerbrock et al., 2000; Harris et al., 2005; Lehtovirta et al., 2008; Massad et al., 2008; Schuman et al., 2003; Sirera et al., 2008). No entanto, a maioria das coortes descritas na literatura incluíram mulheres de vários centros de tratamento (estudos multicêntricos) e mostraram tempo médio de seguimento longo, variando aproximadamente de 4 a 8 anos (Harris et al., 2005; Heard et al., 2005; Lehtovirta et al., 2008; Massad et al., 2008; Minkoff et al., 2008; Schuman et al., 2003; Strickler et al., 2005). Em outras coortes o tempo médio de seguimento foi menor, variando de 2 a 3 anos aproximadamente (Ahdieh et al., 2001; Delmas et al., 2000; Ellerbrock et al., 2000; Hawes et al., 2006; Minkoff et al., 2001; Sirera et al., 2008; Tornesello et al., 2008;) e em outras duas coortes o período do estudo e/ou tempo médio de seguimento não foi mencionado (Cubie et al., 2000; Gingelmaier et al., 2007). Entretanto, os objetivos e a metodologia descritas para essas coortes foram muito diferentes do que foi proposto para este estudo.

Quanto ao grau da lesão, na presente investigação, 89,4% das mulheres tiveram NIC I e nenhum caso de câncer invasor. Semelhante a este estudo, Ellerbrock et al. (2000) diagnosticaram em sua coorte 91% de lesões intraepiteliais de baixo grau e nenhum câncer invasor.

Em resumo, ao analisarmos alguns estudos que mediram a incidência da lesão cervical, observamos que o número de participantes HIV positivo dessas coortes foi muito variável — de 94 a 2.059 mulheres — e que as taxas de incidência encontradas nessas mulheres HIV positivo variaram de 11 a 43%. No entanto, observando as definições metodológicas de cada estudo individualmente, verificamos que em todos eles houve critérios utilizados que podem ter contribuído grandemente para o aumento da incidência de ocorrência da lesão cervical tais como: considerar SIL na citologia (Ellerbrock et al., 2000; Harris et al., 2005; Hawes et al., 2006; Minkoff et al., 2001; Schuman et al., 2003; Sirera et al., 2008) e ainda considerar células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) como SIL (Delmas et al., 2000; Massad et al., 2008), medir a taxa de incidência da lesão em mulheres sabidamente com HPV de alto risco em diferentes proporções (Minkoff et al., 2001) e ainda categorizar as mulheres pela contagem de células CD4 para medir a incidência (Harris et al., 2005). Com base no exposto, concluímos que a incidência de NIC encontrada neste estudo foi coerente com as diferenças observadas na literatura e com o delineamento e metodologia proposta para esta análise, porque medimos o desenvolvimento da NIC em um tempo de seguimento relativamente curto e com o rigor do estudo histopatológico, considerado padrão-ouro para o diagnóstico das lesões intraepiteliais cervicais (TABELA 16).

TABELA 16 – Estudos de coorte selecionados sobre a taxa de incidência da lesão no colo uterino em mulheres HIV positivo

Autor (ano)	País	População	Lesão cervical	Taxa de incidência (%)	Exame realizado para diagnóstico da lesão cervical
Delmas et al. (2000)	França	HIV-: n=485 (mulheres de 23 centros em 12 países)	SIL	23,6 (consideraram 317 mulheres)	Citologia (consideraram ASCUS como SIL)
Ellerbrock et al. (2000)	EUA	HIV+: n=328 HIV-: n=325	SIL	24 (consideraram as 653 mulheres)	Citologia
Minkoff et al. (2001)	EUA	HIV+: n=2059	SIL	1/3 HPV de alto risco=16,2 2/3 HPV de alto risco=23,6 3/3 HPV de alto risco=24,6	Citologia (o resultado foi a taxa de progressão da lesão em mulheres com SIL no início do estudo e com HPV oncogênico persistente)
Schuman et al. (2003)	EUA	HIV+: n=774 HIV-: n=391	SIL	35	Citologia
Harris et al. (2005)	EUA	HIV+: n=855 HIV-: n=343	SIL	HPV + CD4 < 200/ $\mu$ L=31 HPV+CD4 de 200-500/ $\mu$ L=31 HPV + CD4 > 500/ $\mu$ L=6	Citologia
Hawes et al. (2006)	África (Senegal)	HIV+: n=246 HIV-: n=381	HSIL	11,3 (consideraram as 627 mulheres)	Citologia (todas essas mulheres eram portadoras do HPV de alto risco no início do estudo)

TABELA 16 – Estudos de coorte selecionados sobre a taxa de incidência da lesão no colo uterino em mulheres HIV positivo (continuação)

<b>Autor (ano)</b>	<b>País</b>	<b>População</b>	<b>Lesão cervical</b>	<b>Taxa de incidência (%)</b>	<b>Exame realizado para diagnóstico da lesão cervical</b>
Lehtovirta et al. (2008)	Finlândia <sup>a</sup>	HIV+: n=153	NIC	33	Histopatologia (resultado de cirurgia de alta frequência (CAF): 75% eram HSIL ou LSIL na citologia)
Massad et al. (2008)	EUA	HIV+: n=1931 HIV-: n=533	SIL	43	Citologia (consideraram qualquer anormalidade citológica, inclusive ASCUS como SIL)
Sirera et al. (2008)	Espanha	HIV+: n=127	SIL	Com TARV potente =30 Sem TARV potente=19	Citologia (nenhuma avaliação no estudo foi estatisticamente significante)
Lima et al. (2009)	Brasil <sup>b</sup>	HIV+: n=94 HIV-: n=107	NIC	33	Histopatologia (resultado de recorrência da lesão pós-CAF em mulheres HIV positivo anteriormente com NIC)
<b>Neste estudo (2010)</b>	<b>Brasil</b>	<b>HIV+: n=348</b>	<b>NIC</b>	<b>13,5</b>	<b>Histopatologia</b>

<sup>a</sup> 17 anos de estudo - tempo médio de seguimento: 6 anos

<sup>b</sup> Estudo realizado pelo Grupo de Pesquisa "A Mulher e o HIV", mulheres atendidas no CTR-DIP Orestes Diniz e PAM Sagrada Família, Belo Horizonte (MG)

### 6.3.2 Infecção pelo HPV e NIC

Nesta coorte, a proporção de mulheres HPV positivo que desenvolveram NIC durante o seguimento foi maior em relação as HPV negativo e a proporção de mulheres HPV positivo que permaneceram livres da NIC durante o seguimento foi menor comparadas com as mulheres HPV negativo. No entanto, esses achados não foram confirmados estatisticamente. Também observou-se que a maior proporção de mulheres (55,6%) que desenvolveram NIC testaram HPV positivo no início do estudo e durante o seguimento.

Estudos anteriores registraram que a infecção pelo HIV foi associada com o aumento do risco de detecção, persistência e infecção por múltiplos tipos do HPV (Corrêa, 2007; Minkoff et al., 2001; Sun et al., 1995; Sun et al., 1997; Taylor et al., 2004; Tozetti et al., 2006; Vernon et al., 1999). Em outros estudos, a infecção pelo HPV é o fator de risco mais fortemente associado à lesão intraepitelial cervical em populações infectadas pelo HIV como também na população geral (Delmas et al., 2000; Duerr et al., 2001; Ellerbrock et al., 2000; Frutcher et al., 1994; Hawes et al., 2006; Moodley et al., 2006; Schuman et al., 2003; Tornesello et al., 2008; Vernon et al., 1999; Walboomers et al., 1999).

Na coorte de Hawes et al. (2006) foram rastreadas 5.392 participantes. Com os critérios utilizados no estudo, os autores elegeram 627 mulheres que eram portadoras ou não do HIV, porém todas elas infectadas pelo HPV de alto risco no início do estudo. Os autores observaram que o desenvolvimento das lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) foi associado com o HPV de alto risco e não com o status do HIV. Entretanto, as mulheres coinfectedas pelo HIV e pelo HPV de alto risco foram 11 vezes mais provável de desenvolver HSIL durante o seguimento comparadas com as mulheres HIV negativo com HPV de alto risco que foram 4,3 vezes mais provável de desenvolver essa lesão.

Apesar de a investigação presente não ter confirmado estatisticamente a associação causal entre o HPV e o desenvolvimento da lesão no colo uterino, pode-se interpretar que essa associação realmente existe, embora muitos estudos admitam

que possa também haver influência de outros fatores associados (Davis et al., 2001; Delmas et al., 2000; Moscicki et al., 2004; Schuman et al., 2003; Strickler et al., 2005).

### **6.3.3 Fatores sociodemográficos e de comportamento**

Neste estudo, as mulheres com idade maior que 35 anos apresentaram menor risco de desenvolver NIC, mas esta associação não se manteve após a análise multivariada.

Concordante com os nossos achados, em avaliação prospectiva, a idade jovem associou-se com o desenvolvimento da SIL, porém esta significância não se manteve após a análise multivariada (Delmas et al., 2000; Ellerbrock et al., 2000; Schuman et al., 2003). No entanto, há relato de que a idade jovem possa ser um real fator de risco para a ocorrência dessa lesão em mulheres soropositivas para o HIV (Lehtovirta et al., 2008).

Neste estudo, as seguintes variáveis sociodemográficas e de comportamento não foram estatisticamente associadas à NIC ao exame histopatológico: estado civil, escolaridade, ocupação, número de parceiros sexuais durante a vida, uso de drogas injetáveis, forma de contágio do HIV, indicativo de AIDS, tabagismo e método contraceptivo no momento da consulta.

Em alguns estudos foi encontrada associação entre o número de parceiros sexuais e a infecção pelo HPV e não à presença da lesão no colo uterino (Frega et al., 2006; Moscicki et al., 2004; Strickler et al., 2005; Vernon et al., 1999). Em outro, nenhuma associação foi demonstrada com essa variável (Schuman et al., 2003).

Em relação a outras variáveis sociodemográficas e de comportamento, vários autores não demonstraram significância estatística relacionada à lesão cervical em mulheres HIV positivo (Ellerbrock et al., 2000; Frega et al., 2006; Lehtovirta et al., 2008; Schuman et al., 2003). Dos trabalhos avaliados, apenas um encontrou associação com o uso de drogas injetáveis (Ellerbrock et al., 2000). Parece que

fatores sociodemográficos e de comportamento, avaliados na maioria dos estudos, são provavelmente preditores da infecção pelo HPV, mas não estão associados diretamente ao desenvolvimento da lesão no colo uterino (Klein et al., 1994; Wright Jr. et al., 1994).

Quanto ao indicativo de AIDS (AIDS ou não AIDS), a maioria dos estudos não fez tal avaliação. No estudo de Maiman et al. (1991) as mulheres com AIDS tiveram maior probabilidade de apresentar lesão de alto grau no colo uterino comparado com as mulheres soropositivas não AIDS. Dois autores compararam o risco para ocorrência da lesão no colo uterino em grupos de mulheres infectadas pelo HIV-1 e HIV-2 (Hawes et al., 2006; Vermon et al., 1999). Esses dois tipos do HIV são comuns em muitos países, inclusive no Brasil. Acredita-se que a infecção pelo HIV-2 está associada com um período mais longo de infecção subclínica, menor carga viral do HIV e menor declínio da contagem de linfócitos T CD4 comparado com as mulheres infectadas pelo HIV-1. Na literatura pesquisada, foram feitas verificações do risco para ocorrência da lesão no colo uterino comparando grupos de mulheres HIV positivo com mulheres HIV negativo e não com o status do HIV. Na avaliação global desses estudos, pode-se concluir que as mulheres soropositivas para o HIV apresentam maior risco de desenvolverem qualquer grau de lesão, tendo estas mulheres desenvolvido AIDS ou não.

Na análise multivariada desta coorte, ao focar aspectos relacionados com a sexualidade, as mulheres que iniciaram atividade sexual com idade abaixo ou igual a 18 anos tiveram piores resultados na avaliação ginecológica. O risco de desenvolver NIC foi três vezes maior e a média de tempo livre sem NIC, menor comparados com o grupo de mulheres com idade acima de 18 anos. Este achado é relevante, porque o início da atividade sexual precoce aumenta a probabilidade no decorrer dos anos de a mulher manter relacionamentos mais instáveis, menos duradouros, conseqüentemente maior número de parceiros sexuais durante a vida, aumentando a possibilidade de contrair doenças de transmissão sexual e principalmente a coinfeção pelo HIV e HPV. Em relação a essa variável, não foi possível estabelecer comparação, porque as coortes que avaliaram esta condição da paciente não encontraram associação estatística (Ellerbrock et al., 2000; Hawes et al., 2006). Em

outras coortes tal variável não foi avaliada (Ahdied-Grant et al., 2004; Cubie et al., 2000; Delmas et al., 2000; Heard et al., 2005; Lehtovirta et al., 2008; Massad et al., 2008; Minkoff et al., 2008; Schuman et al., 2003; Sirera et al., 2008; Strickler et al., 2005; Tornesello et al., 2008).

#### **6.3.4 Marcadores de progressão para o HIV**

Na avaliação dos marcadores de progressão do HIV, não foi detectada nesta coorte nenhuma associação na progressão para NIC com a contagem de linfócitos T CD4 menor que 200 células/mm<sup>3</sup> e com a carga viral do HIV acima de 400 cópias/mL.

Existe uma grande diversidade de publicações, com diferentes delineamentos, definições metodológicas, pontos de corte e forma de medir a associação com a NIC, que fizeram abordagem sobre a influência dos marcadores de progressão para o HIV no curso da infecção pelo HPV em estudos que avaliaram a prevalência ou a incidência das lesões cervicais. Diversos autores encontraram associação entre a contagem de linfócitos T CD4 e a lesão no colo uterino (Cerqueira et al., 2007; Davis et al., 2001; Delmas et al., 2000; Duerr et al., 2001; Heard et al., 2000; Levi et al., 2004; Massad et al., 1999; Mogtomo et al., 2009; Schuman et al., 2003; Taylor et al., 2004); outros não encontraram tal associação (Araújo et al., 2005; Coelho et al., 2004; Ellerbrock et al., 2000; Hawes et al., 2006; Lehtovirta et al., 2008; Vernon et al., 1999). Da mesma forma, alguns encontraram associação entre a carga viral e a lesão no colo uterino (Araújo et al., 2005; Cerqueira et al., 2007; Coelho et al., 2004; Delmas et al., 2000; Massad et al., 1999) e a maioria não encontrou esta associação (Cerqueira et al., 2007; Davis et al., 2001; Duerr et al., 2001; Hawes et al., 2006; Lehtovirta et al., 2008; Schuman et al., 2003; Taylor et al., 2004; Vernon et al., 1999).

Existe controvérsia quanto à possível associação entre a imunodepressão, medida pela contagem de linfócitos T CD4, e a carga viral do HIV no curso clínico do desenvolvimento da NIC. No estudo de Palefsky et al. (1999) foi observada associação entre a infecção pelo HPV com a contagem de linfócitos T CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> independente da carga viral do HIV. O risco de se desenvolver NIC foi associado com a infecção pelo HPV e HIV induzindo à imunodeficiência (Duerr et al.,



2001; Heard et al., 2000; Palefsky et al., 1999).

Acredita-se que a redução da carga viral do HIV e a restauração da imunidade do hospedeiro podem retardar a progressão para a NIC. No estudo de Cerqueira et al. (2007) houve associação da imunossupressão com a presença da anormalidade no exame citológico, e a carga viral do HIV associou-se com a detecção do HPV. Uma possível explicação para a associação entre a diminuição da carga viral do HIV e a regressão das anormalidades citológicas seria o efeito direto da terapia antirretroviral sobre o HPV (Minkoff et al., 2001). Por outro lado, na coorte de Harris et al. (2005) a incidência de NIC em mulheres com contagem de linfócitos T CD4 igual ou superior a 500 células/mm<sup>3</sup> foi similar à incidência em mulheres HIV negativo. Baseando-se nesses achados da literatura, pode-se pensar que, não havendo imunodeficiência, não há diferença no risco para a ocorrência da lesão no colo uterino entre as mulheres portadoras ou não do HIV. Além disso, na mulher HIV positivo a imunossupressão é, no mínimo, parcialmente responsável pelo aumento da prevalência da infecção pelo HPV e por favorecer subtipos oncogênicos, predispondo a ocorrência da NIC (Ahdied et al., 2001; Heard et al., 2000; Levi et al., 2004).

### **6.3.5 Antirretrovirais**

Antes de as diversas combinações de antirretrovirais se tornarem o padrão de cuidados no tratamento das pessoas infectadas pelo HIV, houve aumento progressivo do risco de as mulheres desenvolverem lesão intraepitelial no colo uterino com o declínio da função imune, medido pela contagem de linfócitos T CD4 (Garzetti et al., 1995; Heard et al., 2000; Schafer et al., 1991).

Nesta coorte, na análise multivariada, o risco de se obterem piores resultados foi maior nas mulheres que não estavam em uso de antirretrovirais ou os usaram temporariamente durante a gestação. O risco de desenvolver NIC foi duas vezes maior e a média de tempo livre sem NIC foi menor comparado com as mulheres que estavam em uso de antirretrovirais.

Para alguns autores, o efeito da imunossupressão, medida pela queda da contagem de linfócitos T CD4, é o maior preditor do desenvolvimento da lesão cervical em mulheres HIV positivo e a terapia antirretroviral pode agir revertendo a resposta imune, ocasionando efeito protetor contra a lesão cervical, reduzindo o risco de progressão e aumentando a regressão das lesões (Ahdieh-Grant et al., 2004; Delmas et al., 2000; Gilles et al., 2005; Heard et al., 2002; Minkoff et al., 2001; Robinson et al., 2001; Taylor et al., 2004).

Na coorte de Lehtorvita et al. (2008), a incidência de NIC não diminuiu com a terapia antirretroviral. Também 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 estudos também não encontraram associação do uso da terapia antirretroviral com a redução da SIL (Davis et al., 2001; Ellerbrock et al., 2000; Gingelmaier et al., 2007; Heard et al., 1998).

Teoricamente, a terapia antirretroviral potente poderia reduzir o risco da ocorrência da SIL e da progressão para a doença invasiva por controlar a replicação do HIV e reverter a imunodeficiência, mas essa possibilidade ainda não foi bem estabelecida (Schuman et al., 2003). Na revisão realizada recentemente por Palefsky (2009), o autor publicou que a incidência do câncer cervical não parece aumentar desde a introdução da terapia antirretroviral, mas também não existe nenhuma evidência de que a incidência esteja declinando em decorrência do uso de tal medicação.

Em síntese, os resultados encontrados com a variável antirretroviral nesta coorte, devem ser considerados com cautela, porque não foi avaliado neste estudo o tipo de medicação em uso, as complicações, aderência e resistência ao tratamento. Acreditamos que esses fatores podem afetar a nossa capacidade de medir o real benefício da terapia antirretroviral na incidência da NIC.

#### **6.4 Considerações finais**

Os resultados deste estudo são de grande importância para a reflexão em diferentes aspectos. Será preciso avaliar estratégias que estimulem o retorno das pacientes ao

ambulatório para que pesquisas futuras possam ter mais tempo de seguimento de cada participante para ampliar a abordagem na evolução da NIC. Na atualidade, existe boa disponibilidade de recursos para a realização da PCR para o HPV em todas as visitas. Com essa nova perspectiva, aumenta-se a possibilidade de abordagens mais específicas para a avaliação do real “papel” do HPV no desenvolvimento da NIC em nossa população.

Por outro lado, a baixa incidência de NIC foi um bom resultado. A rotina de exame do ambulatório é bem criteriosa. A colposcopia é rotineiramente realizada. Se existe lesão visualizada na colposcopia, mesmo com resultado citológico normal, a propedêutica adequada é estabelecida. Isso aumenta a confiabilidade do diagnóstico. A maioria dos estudos utiliza em suas análises resultados do exame citológico (Classificação do Sistema de Bethesda, 1991) ou o resultado histopatológico que utiliza a terminologia SIL (uma proposta de adaptação do diagnóstico citológico do Sistema de Bethesda para a histopatologia que vem sendo utilizada na atualidade) (Wright, 2002). Para caracterizar o evento, foi utilizado neste estudo somente o resultado da histopatologia, considerada padrão-ouro de diagnóstico (Kitchener et al., 2007). Com isso categorizamos muitas pacientes que tiveram HPV no resultado histopatológico como não portadoras do evento. Para essa abordagem foi uma boa decisão, porque os métodos de biologia molecular são considerados padrão-ouro para o diagnóstico do HPV, que neste estudo foi a variável de exposição sob investigação. Por isso, o evento foi definido pela terminologia NIC (terminologia baseada na classificação de Richart, 1973) e não pela terminologia SIL (que enquadra o HPV como lesão de baixo grau).

Com base nos resultados deste estudo e na experiência vivida no ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz, concluímos que para a nossa população de mulheres HIV positivo a citologia oncótica associada à rotina colposcópica são práticas que oferecem um seguimento seguro e menos oneroso num país onde não há disponibilidade de recursos para se aplicarem métodos biomoleculares para o diagnóstico do HPV de alto risco.

## **7 CONCLUSÕES**

Com base nos resultados deste estudo, pode-se concluir:

**7.1** A incidência da neoplasia intraepitelial cervical no colo uterino, diagnosticada pelo exame histopatológico, foi baixa.

**7.2** As mulheres com idade da primeira relação sexual menor ou igual a 18 anos e aquelas que nunca usaram antirretrovirais ou os usaram temporariamente durante a gravidez apresentaram maior risco para o desenvolvimento da neoplasia intraepitelial cervical.

**7.3** A prevalência do HPV, diagnosticado pelo teste de biologia molecular na entrada da paciente no estudo, foi elevada.

**7.4** A proporção de mulheres infectadas pelo HPV na entrada do estudo que desenvolveram NIC no decorrer do seguimento foi maior comparado com as mulheres não infectadas pelo HPV. No entanto, essa proporção não representou risco para a ocorrência da NIC no período em que as participantes permaneceram no estudo.

## REFERÊNCIAS

- Acurcio FA. Acesso a serviços e resultados na saúde de indivíduos infectados pelo HIV, em Belo Horizonte/MG, 1989-1994: uma abordagem quantitativa e qualitativa [tese]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 1998. 323p.
- Ahdieh L, Muñoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA, Shah K. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and-seronegative women. *Am J Epidemiol* 2000;151(12):1148-57.
- Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001;184(6):682-90.
- Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, Massad LS, Strickler HD, Minkoff H, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(14):1070-6.
- Apgar BS, Zoschnick L, Wright TC Jr. The 2001 Bethesda System Terminology. *Am Fam Physician* 2003;68(10):1992-8.
- Araújo ACL, Melo VH, Castro LPF, Aleixo AV. Carga viral do HIV como fator de risco das lesões intraepiteliais escamosas cervicais. *Femina* 2004;32(6):517-21.
- Araújo ACL, Melo VH, Castro LPF, Guimarães MDC, Aleixo AW, Silva ML. Associação entre a carga viral e os linfócitos T CD4 com as lesões intraepiteliais do colo uterino em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginec Obst* 2005;27(3):106-11.
- Arndt O, Nottelmann K, Brock J, Neumann OG. Das inverte papillom und seine assoziation mit dem humanen papillomavirus (HPV). *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde* 1994; 42:670-6.
- Asato T, Maehama T, Nagai Y, Kanazawa K, Uezato H, Kariya K. A large case-control study of cervical cancer risk associated with human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping. *J Infec Dis* 2004;189:1829-32.
- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
- Branca M, Garbuglia AR, Benedetto A, Cappiello T, Leoncini L, Migliore G, 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* 2003;14:417-25.

Brasil. Ministério da Saúde. Aids e DST. Dados sobre feminização da epidemia de aids e outras DST. 2009. Disponível em: <http://sistemas.aids.gov.br/feminizacao/index.php?q=dados-sobre-feminiza%C3%A7%C3%A3o-da-epidemia-de-aids-e-outras-dst> Acesso em: 29 mar. 2010.

Brasil. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2010. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2010. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo\\_view.asp&ID=5](http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5) Acesso em: 30 mar. 2010.

Campos RR, Melo VH, Del Castilho DM, Nogueira CPF. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(5):248-56.

Carvalho NO. Comparação dos métodos de tipagem do HPV por meio de amplificação por PCR usando-se iniciadores tipo-específicos e por sequenciamento direto do produto amplificado. [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2009. 119p.

Carvalho NO, del Castillo DM, Perone C, Januário JN, Melo VH, Brasileiro Filho G. Comparison of HPV genotyping by type-specific PCR and sequencing. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010; 105(1):73-8.

Cerqueira DM, Moraes DS, Camara GNL, Amaral FA, Oyama CNR, Santos MQC, et al. High HPV genetic diversity in women infected with HIV-1 in Brazil. *Arch Virol* 2007;152:75-83.

Chen MJ, Wu MY, Yang JH, Chao KH, Yang YS, Ho HN. Increased frequency of genital human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive Taiwanese women. *J Formos Med Assoc* 2005;104(1):34-8.

Clifford GM, Gonçalves MAG, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis for the HPV and HIV Study Group. *AIDS* 2006;20(18):2337-44.

Coelho Lima BM, Golub JF, Tonani Mattos A, Bueno de Freitas L, Cruz Spano L, Espinosa Miranda A. Human papillomavirus in women with and without HIV-1 infection attending an STI clinic in Vitoria, Brazil. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2009;8(5):286-290.

Coelho RA, Facundo MKF, Nogueira AL, Sakano CRSB, Ribalta JCL, Baracat EC. Relação entre diagnóstico citopatológico de neoplasia intraepitelial cervical e índices de células CD4 e de carga viral em pacientes HIV-soropositivas. *Rev Bras Ginec Obst* 2004;26(2):97-102.

Corrêa CM. Prevalência e multiplicidade do papilomavírus humano na cérvix uterina de mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana em estudo

multicêntrico [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2007. 148p.

Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. 8th ed. New York: Chapman and Hall; 1996.

Cubie HA, Seagar AL, Beattie GJ, Monaghan S, Williams ARW. A longitudinal study of HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. *Sex Transm Inf* 2000;76:257-61.

Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac MB. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4 count. *Gynecol Oncol* 2001;80:350-4.

Delmas MC, Larsen C, Van Benthem B, Hamers FF, Bergeron C, Poveda JD, 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* 2000;14(12):1775-84.

de Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Snijders PJ. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol* 1995;76(Pt4):1057-62.

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

Duerr A, Kieke B, Warren D, Shah K, Burk R, Peipert JF, et al. Human papillomavirus-associated cervical cytology abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(4):584-90.

Duggan MA, Inoue M, McGregor SE, Stuart GC, Morris S, Chang-Poon V, et al. A paired Comparison of dot blot hybridization and PCR amplification for HPV testing of cervical scrapes interpreted as CIN 1. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;15(3):178-87.

Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000;283(8):1031-7.

Faria IM, Melo VH, Castro LPF, Faria FM, Carvalho NO, Araújo ACL, et al. Acuidade da citologia oncológica para o diagnóstico da infecção pelo HPV no colo uterino de mulheres portadoras do HIV. *Rev Bras Ginec Obst* 2008;30(9):437-43.

Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and risk of neoplasia of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ* 2003;169(5):431-4.

Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.

Fontaine J, Hankins C, Mayrand MH, Lefevre J, Money D, Gagnon S, et al. High levels of HPV-16 DNA are associated with high-grade cervical lesions in women at risk or infected with HIV. *AIDS* 2005;19(8):785-94.

Fontaine V, Mascaux C, Weyn C, Bernis A, Celio N, Lefèvre P, et al. Evaluation of combined general primers-mediated PCR sequencing and type-specific PCR strategies for determination of human papillomavirus genotypes in cervical cells specimens. *J Clin Microbiol* 2007;45(3):928-34.

Frega A, Biamonti A, Maranghi L, Vetrano G, Palazzo A, Iacovelli R, et al. Follow-up of high-grade squamous intra-epithelial lesions (H-SILs) in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and human papillomavirus (HPV)-positive women. Analysis of risk factors. *Anticancer Research* 2006;26:3167-70.

Fruchter RG, Maiman M, Sillman FH, Camilien L, Webber A, Kim DS. Characteristics of cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(2):531-7.

Garzetti GG, Ciavattini A, Butini L, Vecchi A, Montroni A. Cervical dysplasia in HIV-seropositive women: role of human papillomavirus infection and immune status. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:52-6.

Gilles C, Manigart Y, Konopnicki D, Barlow P, Rozenberg S. Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia lesions: a study of matched cases according to HIV status. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):112-8.

Gingelmaier A, Grubert T, Kaestner R, Mylonas I, Weissenbacher T, Bergauer F, et al. High recurrence rate of cervical dysplasia and persistence of HPV infection in HIV-1 infected women. *Anticancer Research* 2007; 27:1795-8.

Gonçalves MA, Massad E, Burattini MN, Villa LL. Relationship between human papillomavirus (HPV) genotyping and genital neoplasia in HIV-positive patients of Santos City, São Paulo, Brazil. *Int J STD AIDS* 1999;10(12):803-7.

Gordis L. *Epidemiology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.

Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Bang JY, Anastos K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005;293(12):1471-6.

Hawes SE, Critchlow CW, Faye Niang MA, Diouf MB, Diop A, Touré P, et al. Increased risk of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical cancer among African women with human immunodeficiency virus type 1 and 2 infections. *J Infect Dis* 2003; 188:555-63.



Hawes SE, Critchlow CW, Sow PS, Touré P, N'Doye I, Diop A, et al. Incident high-grade squamous intraepithelial lesions in Senegalese Women with and without human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(2):100-9.

Haws ALF, He Q, Rady PL, Zhang L, Grady J, Hughes TK, et al. Nested PCR with the PGMY09/11 and GP5<sup>+</sup>/6<sup>+</sup> primer sets improves detection of HPV DNA in cervical samples. *J Virol Meth* 2004;122(1):87-93.

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

Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. *Obstet Gynecol* 2000; 96(3):403-9.

Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD, Orth G. Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. *AIDS* 2002;16(13):1799-802.

Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(4):412-8.

Kitchener H, Nelson L, Adams J, Mesher D, Sasieni P, Cubie H, et al. Colposcopy is not necessary to assess the risk to the cervix in HIV-positive women: An international cohort study of cervical pathology in HIV-1 positive women. *Int J Cancer* 2007;121:2484-91.

Klein RS, Ho GYF, Vermund SH, Fleming I, Burk RD. Risk factors for squamous intraepithelial lesions on pap smear in women at risk for human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1994; 170:1404-9.

Lee SH, Vigliotti VS, Vigliotti JS, Pappu S. Routine human papillomavirus genotyping by DNA sequencing in community hospital laboratories. *Infect Agent Cancer* 2007;2:11.

Lefevre J, Hankins C, Money D, Rachlis A, Pourceaux K, Coutlée F, et al. Human papillomavirus type 16 viral load is higher in human immunodeficiency virus-seropositive women with high-grade squamous intraepithelial lesions than in those with normal cytology smears. *J Clin Microbiol* 2004;42(5):2212-5.

Lehtovirta P, Paavonen J, Heikinheimo O. Risk factors, diagnosis and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. *Int J STD AIDS* 2008;19:37-41.

Levi JE, Fink MCS, Canto CLM, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I, et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Braz J Infect* 2002 Jun;6(3):129-35.

Levi JE, Kleter B, Quint WGV, Fink MCS, Canto CLM, Matsubara R, et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. *J Clin Microbiol* 2002 Sept;40(9):3341-5.

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

Levi G, Feldman J, Holman S, Salarieh A, Strickler HD, Alter S, et al. Relationship between HIV viral load and Langerhans cells of the cervical epithelium. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31(2):178-84.

Lilienfeld DE, Stolley PD. *Foundations of Epidemiology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1994.

Lima MIM, Tafuri A, Araújo ACL, Lima LM, Melo VH. Cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104:100-4.

Maiman M, Tarricone N, Vieira J, Suarez J, Serur E, Boyce JG. Colposcopic evaluation of human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1991;78(1):84-8.

Manos MM, Ting Y, Wright D H, Lewis AJ, Broker TR, Wolinsky SM. Use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. *Cancer Cells* 1989;7:209-14.

Massad LS, Riestler KA, Anatos KM, Fruchter RG, Palefsky JM, Burk RD, et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21(1):33-41.

Massad LS, Ahdieh L, Benning L, Minkoff H, Greenblatt RM, Watts H, et al. Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27(5):432-42.

Massad LS, Seaberg EC, Wright RL, Darragh T, Lee YC, Colie C, et al. Squamous cervical lesions in women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2008;111(6):1388-93.

Melo VH, Araújo ACL, Rio SMP, Castro LPF, Azevedo AA, Castro MM. Problemas ginecológicos mais frequentes em mulheres soropositivas para o HIV. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003;25(9):661-6.

Melo VH, Teixeira NCP. Microbicidas tópicos: uma nova tecnologia para prevenir a transmissão sexual do HIV. *Femina* 2008; 36(9):573-83.

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

Minkoff H, Zhong Y, Strickler HD, Watts DH, Palefsky JM, Levine AM, et al. The relationship between cocaine use and human papillomavirus infections in HIV-seropositive and HIV-seronegative women. *Infect Dis Obstet Gynecol*, v.2008,7 pages,2008. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=18437233>> Acesso em: 28 mar. 2010.

Molijn A, Kleter B, Quint W, Doorn L. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 2005;32:43-51.

Moodley JR, Hoffman M, Carrara H, Allan BR, Cooper DD, Rosenberg L, et al. HIV and pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix in South Africa: a case-control study. *BMC Cancer* 2006, 6:135.

Moodley JR, Constant D, Hoffman M, Salimo A, Allan B, Rybicki E, et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and pre-cancerous lesions of the cervix in women initiating highly active antiretroviral therapy in South Africa: a cross-sectional study. *BMC Cancer* 2009;9:275.

Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and –uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis* 2004;190:37-45.

Mogtomo MLK, Malieugoue LCG, Djiepgang C, Wankam M, Moune AM, Ngane AN. Incidence of cervical disease associated to HPV in human immunodeficiency infected women under highly active antiretroviral therapy. *Infect Agents Cancer* 2009;4:9-15.

Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shab KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.

Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 positive and high risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(3):226-36.

Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4(1):52-6.

Queiroz C, Travassos AG, Studart E, Araújo Filho JB, Sarno CK, Pinheiro CC. Prevalence of human Papilloma Vírus in HIV-positive and HIV-negative patients in the State of Bahia: a pilot study. *Braz J Infect Dis* 2004;8(5):356-62.

Reagan JW, Hamonic MJ. Dysplasia of the uterine cervix. *Ann NY Acad Sci* 1956; 63:662-82.

Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia: a review. In: Sommers SC, editor. *Pathology annual*. Appleton-Century-Crofts, East Norwalk; 1973.p.301-28.

Richter KL, van Rensburg EJ, van Heerden WFP, Boy SC. Human papilloma virus types in the oral and cervical mucosa of HIV-positive South African women prior to antiretroviral therapy. *J Oral Pathol Med* 2008;37(9):555-9.

Riva E, Serraino D, Pierangeli A, Bambacioni F, Zaniratti S, Minosse C, et al. Markers of human papillomavirus infection and their correlation with cervical dysplasia in human immunodeficiency virus-positive women. *Clin Microbiol Inf* 2007; 13(1):94-7.

Robinson WR, Hamilton CA, Michaels SH, Kissinger P. Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(4):538-43.

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

Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Review. <http://infection.thelancet.com> vol 7 July 2007;453-59.

Schafer A, Friedmann W, Mielke M, Schwartlander B, Koch MA. The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:593-9.

Schlecht NF, Burk RD, Palefsky JM, Minkoff H, Xue X, Massad LS, et al. Variants of human papillomaviruses 16 and 18 and their natural history in human immunodeficiency virus-positive women. *J Gen Virol* 2005;86:2709-20.

Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, Duerr A, Cu-Uvin S, Jamieson DJ, et al. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Inf Dis* 2003;188:128-36.

Shope RE. Infectious papillomatosis of rabbits. *J Exp Med* 1933; 58:607-10.

Simonetti AC, Melo JH, de Souza PR, Brunaska D, de Lima Filho JL. Immunological's host profile for HPV and Chlamydia trachomatis, a cervical cancer cofactor. *Microbes Infect* 2009;11(4):435-42.

Sirera G, Videla S, López-Blásquez R, Llatjos M, Tarrats A, Castellà E, et al. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cervical squamous intraepithelial lesions among HIV-infected women with normal cytology and CD4 counts above 350 cells/mm<sup>3</sup>. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:191-4.

Souza NST, Melo VH, Castro LPF. Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV positivo: acuidade da histopatologia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001;23(6):355-61.

Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, Anastos K, Klein RS, Minkoff H, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(14):1062-71.

Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad S, et al. Natural history and possible reactivation of human papillovavirus in human immunodeficiency virus - positive women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(8):577-86.

Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstetric Gynecology* 1995;85(5):680-686.

Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright Jr TC. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337(19):1343-9.

Tate DR, Anderson RJ. Recrudescence of cervical dysplasia among women who are infected with the human immunodeficiency virus: a case-control analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: 880-2.

Taylor G, Wolf T, Khanna N, Furth P, Langenberg P. Genital dysplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *J Am Board Fam Pract* 2004;17(2):108-13.

Teixeira NCP. Prevalência e fatores de risco das neoplasias intraepiteliais cervicais em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2009. 87p.

Tornesello ML, Duraturo ML, Giorgi-Rossi P, Sansone M, Piccoli R, Buonaguro L, et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants in human immunodeficiency virus-positive Italian women. *J Gen Virol* 2008; 89:1380-9.

Tozetti IM, Scapulatempo IDL, Kawski L, Ferreira AW, Levi JE. Multiple types of human papillomavirus in cervical samples in women in Campo Grande, MS, Brazil. *The Braz J Infec Dis* 2006; 10(5):309-10.

Vernon SD, Unger ER, Piper MA, Severin ST, Wiktor SZ, Ghys PD, et al. HIV and human papillomavirus as independent risk factors for cervical neoplasia in women with high or low numbers of sex partners. *Sex Transm Inf* 1999; 75:258-60.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.

Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques* 1991;10(4):506-13.

Wright TC Jr, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of papanicolaou smears. New York cervical disease study. *Obstet Gynecol* 1994; 84(4):591-7.

Wright TC Jr., Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287(16):2120-9.

Wright TC, Kurman RJ, Ferenczy A. Precancerous lesions of the cervix. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed. Baltimore: Springer-Verlag; 2002.p.253-324.

Zimmermann JB. Prevalência dos genótipos do papilomavírus humano na cérvix uterina de pacientes infectadas com o vírus da imunodeficiência humana e sua associação com o grau das lesões do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006;24(6):419.

Zimmermann JB, Melo VH, Castro LPF, Martins MJ, Zimmermann SG, Del Castillo DM. Associação entre a contagem de linfócitos T CD4 e a gravidade da neoplasia intraepitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em mulheres infectadas pelo HIV. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006;28(6):345-51.

Zimmermann JB, Melo VH, Zimmermann S. Resposta imune local nas lesões do colo uterino induzidas pelo HPV em mulheres soropositivas para o HIV. *Femina* 2008; 35(12):771-5.

Zur Hausen H. Condyloma acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36:530.

Zur Hausen H. Papillomavirus in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in Human cancer. *Cancer Res* 1989; 49:4677-81.

Zur Hausen H. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288:F55-78.

**ANEXOS**

---

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

---

<b>Grau da neoplasia intraepitelial cervical (NIC)</b>	<b>Características da histopatologia</b>
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 TC, 2002.



**ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG**

Universidade Federal de Minas Gerais  
*Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP*


**Parecer nº. ETIC 083/06**

**Interessado: Prof. Victor Hugo de Melo**  
**Depto. de Ginecologia e Obstetrícia**  
**Faculdade de Medicina-UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 18 de maio de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"O papilomavirus humano como fator de risco no desenvolvimento de lesões intra-epiteliais escamosas do colo uterino em mulheres portadoras de HIV"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

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

  
**Prof. Dr. Rui Rothe-Neves**  
**Vice-Presidente do COEP/UFMG**

**ANEXO C – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA SMSA/BELO HORIZONTE****COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE  
BELO HORIZONTE (CEP-SMSA/PBH)**

**Avaliação de projeto de pesquisa – Protocolo 036/2006**

**Projeto: “O PAPILOMAVÍRUS HUMANO COMO FATOR DE RISCO NO  
DESENVOLVIMENTO DE LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS DO COLO  
UTERINO EM MULHERES PORTADORES DO HIV”**

**Nome da Pesquisador:** Dr. Victor Hugo de Melo – Professor Adjunto da Faculdade de  
Medicina da UFMG

**Parecer:**

O projeto acima referido cumpriu os requisitos da resolução 196/96 da CONEP, tendo sido aprovado na reunião do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao CEP um ano após início do projeto ou ao final desde, se em prazo inferior a um ano.

  
Celeste de Souza Rodrigues - RM: 27316-1  
Coordenadora do CEP-SMSA/PBH

Belo Horizonte, 19 de Setembro de 2006.

---

## **ANEXO D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do projeto: “O papilomavírus humano como fator de risco no desenvolvimento de lesões intraepiteliais escamosas do colo uterino em mulheres portadoras do HIV.”

Está sendo feito um estudo no Centro de Treinamento e Referências em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP) com as mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) para detectar lesões que levam ao câncer no colo uterino dessas mulheres. O Dr. Victor Hugo de Melo é o orientador da pesquisa.

Você está sendo convidada a participar do estudo. Antes de decidir pela sua participação queremos informá-la sobre o estudo através deste termo de consentimento. Você poderá fazer perguntas a qualquer momento. Se você decidir entrar no 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 esse estudo obter informações sobre a associação que existe entre a diminuição das defesas do organismo e a presença do papilomavírus humano (HPV), levando ao aparecimento de lesões pré-cancerosas e cancerosas no colo uterino das mulheres portadoras do HIV.

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

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

### **O QUE EU PRECISO FAZER NAS VISITAS DO ESTUDO ?**

Se você decidir participar do estudo, serão colhidas informações sobre a sua saúde e relacionadas a ela em todas as suas consultas de retorno que deveram acontecer a cada seis meses.

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

Será realizado um exame ginecológico completo com coleta de material para citologia oncológica (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 a citologia oncológica). Se após o exame biomolecular realizado no material coletado (PCR para o HPV) não for concluído o tipo de vírus presente, poderá ser realizado neste mesmo material já colhido, outros testes moleculares de maior complexidade para conclusão do diagnóstico.

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 necessário para a sua cura ou um melhor controle da lesão pré-cancerosa.

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

#### QUANTAS MULHERES PARTICIPARÃO DO ESTUDO E DURANTE QUANTO TEMPO?

Estima-se a participação de 281 mulheres nesse estudo durante aproximadamente três anos.

#### QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO ?

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

Quando houver necessidade de biópsia no colo uterino você poderá sentir uma cólica leve, raramente poderá ocorrer sangramento aumentado e/ou desmaio. Caso necessite 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 das lesões. Sabe-se que nas mulheres portadoras do HIV a porcentagem de recidiva (retorno) das lesões do colo uterino é maior do que nas mulheres não portadoras do HIV. Mas, todos os esforços serão feitos no sentido de minimizar as complicações decorrentes dessa condição.

#### HÁ BENEFÍCIOS NA PARTICIPAÇÃO NESSE 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.

Para os médicos: as informações obtidas 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 a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (são as células da defesa do corpo) determinando a presença ou gravidade destas lesões no colo uterino e infecções como pelo HPV que levam ao câncer. Espera-se que com esses conhecimentos tenhamos mais facilidades no manejo das pacientes portadoras do HIV, contribuindo para a redução do câncer e melhora na qualidade da vida sexual dessas pacientes.

#### CONFIDENCIALIDADE

Serão feitos esforços no sentido de manter os prontuários médicos confidenciais (privados), embora não se possa garantir absoluta confidencialidade. O 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 no estudo e os resultados poderão ser publicados em revistas científicas. Você não será pessoalmente identificada em nenhuma publicação resultante da informação obtida nesse estudo.

**HÁ ALGUM CUSTO PARA MIM ?**

Não há nenhum custo para você relacionado com seus retornos ao ambulatório (CTR-DIP Orestes Diniz), exames ou testes de laboratório vinculados ao estudo.

**EU RECEBEREI ALGUM PAGAMENTO ?**

Você não receberá nenhum tipo de remuneração (pagamento) pela participação no estudo. Da mesma forma, não existe nenhuma remuneração para os pesquisadores.

**O QUE ACONTECERÁ SE EU SOFRER LESÃO ?**

Se você sofrer algum tipo de lesão em consequência do estudo, o ambulatório dispensará a você o tratamento necessário e imediato da lesão. Será comunicado onde você poderá receber tratamento adicional das lesões se for o caso. Não existe qualquer programa de pagamento a você, mas você não estará renunciando a nenhum 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 nesse estudo. Estou ciente de que eu posso sair a qualquer momento, sem perder o direito de receber cuidados médicos.

\_\_\_\_\_  
Nome da paciente

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da paciente

\_\_\_\_\_  
Orientador do Projeto

Prof. Dr. Victor Hugo de Melo

Fone: (31) 3248-9822

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Doutoranda

Angela Cristina Labanca de Araújo

Fone: (31) 3248-9547

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)  
Av. Presidente Antônio Carlos, nº 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005  
Cep: 31.270-901 – Belo Horizonte – MG - Telefax (031) 3409-4592  
e-mail: coep@prpq.ufmg.br

Comitê de Ética em Pesquisa da SMSA -BH  
Av. Afonso Pena, nº 2336, 9º andar – Belo Horizonte – MG – CEP: 30.130-007  
Telefone: (31) 3277-7767 e 3277-7768



<b>VARIÁVEIS</b>	<b>PACIENTES - continuação página 2</b>											
1- ORDEM												
ORIGEM DAS PACIENTES (ver. legenda a baixo)												
24- Data da carga viral												
25- Menarca												
26- Sexarca												
27- N° parceiros sexuais durante vida												
28- N° parceiro no último ano												
29- Tabagismo												
30- Tempo de tabagismo												
31- Tempo de ex-tabagismo												
32- Uso de drogas injetáveis												
33- Tipo de trabalho												
34- Tempo de escolaridade												
35- Contraceção atual												
36- Gesta												
37- Para												
38- Aborto												
39- Vulvoscopia												
40- Biópsia de vulva												
41- Data da biópsia de vulva												
42- Vaginoscopia												
43- Biópsia de vagina												
44- Data da biópsia de vagina												
45- Colposcopia do colo												
46- Tipo alt colposcópica colo uterino												
47- Biópsia de colo uterino												
48- Data da biópsia de colo uterino												
49- Colpocitologia oncótica												
50- Data da colpocitologia oncótica												
51- PCR												

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>PACIENTES</b> - continuação página 3									
1- ORDEM										
ORIGEM DAS PACIENTES (R, Vd, Vr, A, P)										
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										

**LEGENDA: 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)



## ANEXO F – MANUAL DE INSTRUÇÕES DE COLETA DOS DADOS

### PROGRAMA PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DAS LESÕES INTRAEPITELIAIS CERVICAIS E DO CÂNCER CERVICOUTERINO EM MULHERES PORTADORAS DO HIV, CTR-DIP Orestes Diniz

Belo Horizonte, 03 de janeiro de 2008

Manual de instrução para coleta, revisão e codificação dos dados

0- IDENTIFICADOR (IDENT) 3 dígitos

Indica se é a primeira consulta da paciente ou retorno. Se retorno, indica se é o primeiro, segundo, terceiro, ..., vigésimo sexto e assim por diante.

Codificação:

0.....primeira consulta

1.....retorno 1

2.....retorno 2

3.....retorno 3

4.....retorno 4

•

•

•

26.....retorno 26

Tipo de variável: numeric

1- ORDEM(ORDEM) 4 dígitos

A forma como as pacientes serão ordenadas no banco de dados por ordem de entrada no mesmo de qualquer cidade. Essa variável deverá conter em todas as consultas de retorno.

Tipo de variável: numeric

2- NOME DA PACIENTE(NOME) 7 dígitos

Constará no banco de dados as iniciais do nome da paciente, devendo ser padronizada a forma de digitação em letra minúscula.

Tipo de variável: string

3- REGISTRO(RG) 6 dígitos

Belo Horizonte (CTR-DIP) ..... é o número do prontuário da paciente

Tipo de variável: numeric

4- DATA DE NASCIMENTO (DT\_NAS) 10 dígitos

Esta variável deverá constar em todas as consultas da paciente, servindo de controle da digitação.

Tipo de variável: data (dd.mm.aaaa)

5- DATA DA ENTREVISTA (DT\_ENT) 10 dígitos  
Corresponde a data da primeira consulta da paciente e subsequentes na ordem colocada.

Tipo de variável: data (dd.mm.aaaa)

6- IDADE (IDADE) 2 dígitos  
Entrarão neste estudo mulheres com idade mínima de 18 anos completos à época da data da entrevista.

Tipo de variável: numeric

7- ESTADO CIVIL (CIVIL) 1 dígitos  
Deverá constar o estado civil da paciente em todas as consultas.

Codificação:

- 1.....solteira / separada / divorciada
- 2.....união estável / casada
- 3.....viúva
- 4.....outros ou ignorado

Tipo de variável: numeric

8- MOTIVO DA CONSULTA (MOTIVO) 1 dígito  
Deverá constar na variável MOTIVO a queixa principal da paciente.

Codificação:

- 1.....exame de rotina
- 2.....corrimento vaginal
- 3.....sangramento irregular
- 4.....dor pélvica
- 5.....amenorréia
- 6.....prurido
- 7.....lesão vulvar e/ou vaginal
- 8.....massa pélvica
- 9.....outras

Tipo de variável: numeric

9- USO DE ANTIRRETROVIRAIS (ARV) 1 dígito  
Considere o uso ou não de antirretrovirais no momento da consulta, independente do número e do tipo de medicamentos em uso. O uso destas medicações somente durante a gestação deverá ser considerado uso temporário.  
Poderão entrar neste estudo pacientes em uso ou não de antirretrovirais.

Codificação:

- 1.....usa antirretrovirais
- 2.....não usa antirretrovirais
- 3.....uso temporário de antirretrovirais
- 9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

10- TEMPO DE USO DE ANTIRRETROVIRAIS (TMED) 4 dígitos

Todo o tempo de uso da medicação antirretroviral deverá ser digitado em meses, independente da adesão ao uso da medicação.

Nos retornos deverão ser colocados os meses de uso da medicação (tempo acumulado em meses).

Caso na variável ARV tenha usado o código 2, nesta variável TMED deverá ser colocado o código 9991. Se IGNORADO o tempo de uso de ARV use o código 9999.

Tipo de variável: numeric

11- FORMA DE CONTÁGIO(CONTAGIO) 1 dígito

É a forma como a paciente se contaminou com o HIV.

Essa variável não será digitada nos retornos (SALTO). Deixá-la em branco nos retornos. Coloque um traço no local indicado para o preenchimento na folha para o digitador.

Codificação:

1.....sexual

2.....hemoderivados

3.....transmissão vertical

4.....usuárias de drogas injetáveis

9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

12- CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4 (CD40) 4 dígitos

Serão consideradas as dosagens cujos laudos constarem no prontuário e que tenham sido analisadas pelo método de citometria de fluxo.

Será registrado (digitado) o valor da contagem de linfócitos T CD4 (CD40) encontrado mais próximo da data da coleta da PCR para o HPV e os próximos registros deverão ser feitos de seis em seis meses.

Nos casos em que se estiver AGUARDANDO RESULTADO do exame utilizar o código 6666.

Nos casos que não existirem valores utilizaremos o código 9999 (IGNORADO).

Tipo de variável: numeric

13- CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD8 (CD80) 4 dígitos

Serão consideradas as dosagens cujos laudos constarem no prontuário e que tenham sido analisadas pelo método de citometria de fluxo.

Será registrado (digitado) o valor da contagem de linfócitos T CD8 na data correspondente a contagem de linfócitos T CD4 (variável CD40).

Nos casos em que se estiver AGUARDANDO RESULTADO do exame utilizar o código 6666.

Nos casos que não existirem valores utilizaremos o código 9999 (IGNORADO).

Tipo de variável: numeric

14- DATA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4 E T CD8 (DT\_CD0) 10 dígitos  
Corresponde à data da dosagem de linfócitos T CD4 do item 12. Deverá ser registrado a data da COLETA.

Quando a variável CD40 e CD80 for "6666", a variável DT\_CD0 será codificada com a data da coleta. Caso a paciente não saiba a data da coleta codificar com 06.06.1606 (AGUARDANDO RESULTADO).

Quando a variável CD40 e CD80 for "9999", a variável DT\_CD0 será codificada com 09.09.1909 (IGNORADO).

Geralmente temos os resultados simultâneos de CD4 e CD8. No entanto, se uma das variáveis CD40 ou CD80 for "9999", a variável DT\_CD0 deverá ser preenchida com a data da variável CD40 ou CD80 que constar no laudo do laboratório.

Tipo de variável: data (dd.mm.aaaa)

15- DOENÇA INDICADORA DE AIDS – CATEGORIA C (CATC) 1 dígito

Codificação:

1.....sim

2.....não

9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

Classificação da infecção pelo HIV – CDC, 1992			
<i>Categorias Clínicas</i>			
	A	B	C
Categorias Laboratoriais/ Linfócitos T CD4	Assintomático, Linfadenopatia Generalizada Persistente ou Infecção Aguda	Sintomático, não- A, não-C	Condições Indicadoras de AIDS
(1) > 500/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
(2) 200 a 499/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
(3) < 200/mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

1. Contagem de CD4 < 200/ mm<sup>3</sup> é definidora de AIDS, independente de manifestações clínicas

2. Categoria clínica B: condições devem ser atribuídas ao HIV ou ter seu curso modificado pela infecção pelo HIV (por exemplo, candidíase oral ou vaginal, dermatite seborreica etc.)

3. Categoria clínica C: condições definidoras de AIDS de acordo com a definição do CDC de 1987, acrescidas de câncer cervical invasivo, pneumonia bacteriana recorrente (+ de dois episódios em um ano) e tuberculose pulmonar

FONTE: Rachid & Schechter, 2003, p. 215.

#### 16- QUAL DOENÇA INDICADORA – CATEGORIA C (QUALC) 2 dígitos

Se a paciente tem pelo menos uma doença indicadora, registrar uma delas conforme a codificação abaixo. Caso ela não tenha o código será 88 (NA).

São doenças indicadoras de casos de AIDS em adultos, segundo a classificação do CDC.

##### Codificação:

- 1.....Candidíase de esôfago, traqueia, bronquios ou pulmões
- 2.....Câncer cervical invasivo
- 3.....CMV em qualquer órgão exceto fígado, baço, linfonodos, olhos
- 4.....TBC pulmonar e extrapulmonar
- 5.....Pneumonia por Pneumocystis carinii
- 6.....Toxoplasmose de um órgão interno
- 7.....Coccidioidomicose extrapulmonar
- 8.....Criptococose extrapulmonar
- 9.....Criptosporidiose com diarreia > 1 mês
- 10.....Herpes simples com úlcera mucocutânea com > 1 mês ou bronquite, pneumonite, esofagite
- 11.....Histoplasmose extrapulmonar
- 12.....Demência associada ao HIV: disfunção cognitiva incapacitante e/ou outras disfunções interferindo no trabalho ou nas atividades cotidianas
- 13.....Síndrome consuptiva associada ao HIV: perda ponderal involuntária >10% do peso corporal + diarreia crônica (>=2 episódios de fezes amolecidas por dia durante >=30 dias) ou fraqueza crônica e febre de origem obscura documentada por >= 30 dias
- 14.....Isosporíase com diarreia >1 mês
- 15.....Sarcoma de Kaposi (SK) em paciente com menos de 60 anos (ou com mais de 60 anos)
- 16.....Mycobacterium avium disseminado
- 17.....Pneumonia bacteriana recorrente (>= 2 episódios em 12 meses)
- 18.....Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- 19.....Septicemia recorrente por Salmonella (não tifóide)
- 20 .....Linfoma Não Hodgkin
- 88.....NA (não aplica)
- 99.....Ignorado

Tipo de variável: numeric

#### 17- CATEGORIA B(CATB) 1 dígito

##### Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

#### 18- QUAL DOENÇA DA CATEGORIA B(QUALB)2 dígitos

Se a paciente tem pelo menos uma doença da categoria B, registrar uma delas conforme a codificação abaixo. Caso ela não tenha o código será 88 (NA).

São condições que devem ser atribuídas ao HIV ou ter seu curso modificado pela infecção pelo HIV. Estas são condições não incluídas na Categoria C, porém atribuídas à infecção pelo HIV ou indicativas de deficiência imune celular ou consideradas como tendo um curso clínico/tratamento complicado pela infecção pelo HIV:

Codificação:

- 1.....Candidíase de orofaringe recorrente, persistente ou com baixa resposta terapêutica
- 2.....Candidíase vulvovaginal persistente, frequente ou respondendo mal ao tratamento
- 3.....Displasia cervical moderada a grave / *Ca in situ*
- 4.....Sintomas constitucionais como febre (38,5° C)
- 5.....Diarreia por mais de 1 mês
- 6.....Leucoplasia pilosa oral
- 7.....Herpes Zoster envolvendo dois episódios ou mais de um dermatomo
- 8.....Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)
- 9.....Listeriose
- 10.....Doença inflamatória pélvica (DIP), especialmente quando complicada por abscesso tubo-ovariano
- 11.....Neuropatia periférica
- 88.....NA (não se aplica)
- 99.....Ignorado

Tipo de variável: numeric

19- CATEGORIA A(CATA)      1 dígito

Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

20- CLASSIFICAÇÃO DO CDC(CDC)      1 dígito

Todas as pacientes nas categorias A3, B3 e C1 a C3 têm AIDS, com base na presença de uma doença definidora de AIDS e/ou contagem de células T CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>.

Codificação:

- 1.....AIDS (A3 + B3 + C1 + C2 + C3)
- 2.....não AIDS (A1 + A2 + B1 + B2)
- 9.....Ignorado

Tipo de variável: numeric

21- DATA DA CLASSIFICAÇÃO DO CDC(DT\_CDC)      10 dígitos

É a data correspondente a menor dosagem de linfócitos T CD4 de toda a vida da paciente. Lembrar que a paciente pode aumentar o número de linfócitos T CD4 com

o uso de ARV. No entanto, se ela atingiu, por exemplo, a classificação 3 (CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>) mesmo que a contagem de células CD4 aumente para 400 células/mm<sup>3</sup> ela permanecerá na categoria 3.

Quando a variável CDC for "99", a variável DT\_CDC será codificada com 09.09.1909.

Tipo de variável: data (dd.mm.aaaa). Corresponde a data da coleta do menor valor de linfócitos T CD4.

## 22- MUDANÇA NA CATEGORIA DO CDC(MCDC0) 1 dígito

**Importância:** se na variável (20. CDC) anteriormente a paciente era codificação 2 ou 9 e passou posteriormente durante o seguimento para a codificação 1. Deverá ser informado se durante o seguimento semestral da paciente houve mudança na categoria clínica do CDC, ou seja, se houve piora da infecção pelo HIV. MCDC0 deverá ser informado se houver mudança na classificação do CDC (20. CDC) na época da data da primeira entrevista.

**Codificação:**

1.....sim

2.....não

9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

## 23- CARGA VIRAL DO HIV (CV0) 7 dígitos

Será considerado o valor da carga viral cujo laudo esteja no prontuário da paciente, dosados pelo método NASBA, NUCLISENS ou bDNA, independentemente da sensibilidade de detecção do método.

Será registrado (digitado) o valor da quantificação da carga viral (CV0) encontrado mais próximo da data da coleta da PCR para o HPV e os próximos registros deverão ser feitos de seis em seis meses (CV1 a CV21).

**Codificação:**

- Valores <400 cópias/ml ou abaixo do limite de detecção (quando o método de quantificação da carga viral do HIV for pelo NASBA – critério antigo) será codificado com o número 1 (INDETECTAVEL).
- Valores <80 cópias/ml ou abaixo do limite de detecção (NUCLISENS) será codificado com o número 2 (INDETECTAVEL).
- Valores <50 cópias/ml ou abaixo do limite de detecção (bDNA) será codificado com o número 3 (INDETECTAVEL).
- Nos casos em que o resultado da carga viral estiver acima dos valores indetectáveis deve ser registrado o valor numérico encontrado.

Quando ocorrer de não existir valores também utilizaremos o código IGNORADO = 9 e quando AGUARDANDO RESULTADO = 6.

Tipo de variável: numeric

24- DATA DA CARGA VIRAL (DT\_CV0) 10 dígitos

Corresponde a data da quantificação da carga viral.

Quando a variável CV for "9", a variável DT\_CV será codificada com 09.09.1909.

Tipo de variável: data (dd.mm.aaaa)

25- MENARCA (MENARCA) 2 dígitos

A idade da primeira menstruação deverá ser digitada em ANOS completos.

Se IGNORADO use o código 99.

Essa variável não será digitada nos retornos (SALTO). Deixá-la em branco nos retornos. Coloque um traço no local indicado para o preenchimento na folha para o digitador.

Tipo de variável: numeric

26- SEXARCA (SEXARCA) 2 dígitos

A idade da primeira relação sexual deverá ser digitada em ANOS completos.

Se IGNORADO use o código 99.

Essa variável não será digitada nos retornos (SALTO). Deixá-la em branco nos retornos. Coloque um traço no local indicado para o preenchimento na folha para o digitador.

Tipo de variável: numeric

27- NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS DURANTE A VIDA (NPARC) 1 dígito

O número de parceiros sexuais deverá ser informado conforme a codificação.

Codificação 7 no caso de infecção pelo HIV por hemoderivados ou transmissão vertical.

Codificação:

- 1.....um parceiro sexual
- 2.....dois parceiros sexuais
- 3.....três parceiros sexuais
- 4.....quatro parceiros sexuais
- 5.....cinco parceiros sexuais
- 6.....seis parceiros sexuais ou mais
- 7.....nunca teve parceiro sexual
- 9.....ignorado ou não quer informar

Tipo de variável: numeric

28- NÚMERO DE PARCEIRO NO ÚLTIMO ANO (PUA) 1 dígito

Informar o valor numérico conforme a codificação. Mesmo a paciente retornando de seis em seis meses deverá ser digitado o número de parceiros no último ano.

Codificação:

- 1.....um parceiro sexual
- 2.....dois parceiros sexuais
- 3.....três parceiros sexuais



- 4.....quatro parceiros sexuais
- 5.....cinco parceiros sexuais
- 6.....seis parceiros sexuais ou mais
- 7.....não teve parceiro no último ano
- 9.....ignorado ou não quer informar

Tipo de variável: numeric

#### 29- TABAGISMO (FUMO) 1 dígito

Considerar as pacientes com apenas 01 mês de cessado o uso do cigarro como tabagista (1=sim na codificação).

Considerar a paciente que está iniciando o uso do cigarro a menos de 01 mês como não tabagista (2= não na codificação).

Se FUMO=2 ou 9 vá para a questão 32.

Se FUMO=3 vá para a questão 31.

#### Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 3.....ex-tabagista
- 9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

#### 30- TEMPO DE TABAGISMO(TFUMO) 4 dígitos

Digitar o tempo de uso do cigarro em MESES, quando a variável FUMO=1, se IGNORADO=9999.

Nos retornos deverá ser colocado o tempo de tabagismo em meses (tempo acumulado)

Como FUMO=1, vá para a questão 32.

Se TFUMO=9999, vá para a questão 32.

Tipo de variável: numeric

#### 31- TEMPO DE EX-TABAGISMO(TEXFUMO) 4 dígitos

Digitar o tempo que a paciente parou de fumar em MESES, quando a variável FUMO=3, se IGNORADO=9999.

Nos retornos deverá ser colocado o tempo de ex-tabagismo em meses (tempo acumulado).

Tipo de variável: numeric

#### 32- USO DE DROGAS INJETÁVEIS(INJETA) 1 dígito

Para uso de drogas ilícitas.

#### Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 3.....ex-usuária
- 9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

33- TIPO DE TRABALHO (TRABALH) 1 dígito

Codificação:

- 1.....do lar (independente de ser empregada ou empregadora)
- 2.....fora do lar
- 3.....profissionais do sexo
- 9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

34- TEMPO DE ESCOLARIDADE (ESCOLA) 2 dígitos

O tempo de escolaridade deverá ser digitado em ANOS completos.

Quando nunca tiver frequentado a escola ou tiver frequentado menos de 01 ano usar o código 88.

Quando não tiver a informação (IGNORADO) usar o código 99.

Tipo de variável: numeric

35- CONTRACEPÇÃO ATUAL (CONTRAC) 2 dígitos

Codificação:

- 1.....condom
- 2.....ACO
- 3.....DIU
- 4.....diafragma
- 5.....injetável
- 6.....esterilização (cirúrgica ou quinacrina)
- 7.....vasectomia
- 8.....método natural
- 9.....nenhum
- 10.....condom + outro método
- 11.....sem atividade sexual
- 88.....NA (não se aplica)
- 99.....ignorado

Tipo de variável: numeric

HISTÓRIA OBSTÉTRICA todas com 2 dígitos

VARIÁVEIS:

- 36- GESTA(G)
- 37- PARA(P)
- 38- ABORTO(A)

Tipo de variável: numeric (3 variáveis cada uma com 2 dígitos)

## 39- VULVOSCOPIA (VULVA) 2 dígitos

Considera-se qualquer alteração no exame da vulva a ectoscopia ou a vulvosopia, segundo a classificação de Coppleson e Pixley (1992). Para a codificação considerar a PRINCIPAL alteração visualizada no exame da vulva.

Se VULVA=1, vá para a questão 42

Codificação:

- 1.....normal (papilas ou filamentos constitucionais / lentigo simples / melanose)
- 2.....eritema
- 3.....herpes genital
- 4.....acetobranqueamento inespecífico: atrito/infecção
- 5.....condiloma acuminado / HPV na forma clínica
- 6.....cistos
- 7.....nevus
- 8.....alteração da cor (branca, acetobranca, marron ou outra pigmentação)
- 9.....alteração vascular (pontilhado, mosaico, vasos atípicos)
- 10.....hiperceratótica (= leucoplasia)
- 77.....outras alterações
- 99.....ignorado

Tipo de variável: numeric

## 40- BIÓPSIA DE VULVA (BVULVA) 2 dígitos

Colocar aqui o resultado histopatológico caso tenha sido realizado a biópsia de vulva.

Codificação:

- 1.....normal
- 2.....líquen escleroso
- 3.....hiperplasia escamosa pura
- 4.....alterações epiteliais mistas
- 5..... Condiloma acuminado/HPV
- 6.....NIV indiferenciada (basaloide e bowenoide)
- 7.....NIV diferenciada
- 8.....Doença de Paget
- 9.....Melanoma *in situ*
- 10.....Neoplasias invasoras
- 11.....Tumores benignos
- 66.....aguardando resultado
- 77.....outras alterações
- 88.....biópsia não realizada

NOVA CLASSIFICAÇÃO DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR (NIV)	
1987	2003
Alterações epiteliais neoplásicas	
NIV I	HPV
NIV II	NIV indiferenciada
	Basaloide Bowenoide
NIV III	NIV diferenciada

Fonte: 2004 Modified Terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee.

Caso utilizem as codificações “66” esta variável deverá ser modificada tão logo chegue o resultado definitivo da biópsia.

Tipo de variável: numeric

41- DATA DA BIÓPSIA DE VULVA(DT\_VULVA) 10 dígitos

É a data da realização da biópsia de vulva.

Quando a variável BVULVA for “66”, a variável DT\_VULVA será codificada com a data da realização da biópsia.

Quando a variável BVULVA for “88”, a variável DT\_VULVA será codificada com 09.09.1909.

Tipo de variável: data (dd.mm.aaaa)

42- VAGINOSCOPIA (VAG) 2 dígitos

Considera-se qualquer alteração no exame da vagina a ectoscopia (ex: condiloma acuminado) ou vaginoscopia. Considerar aqui a PRINCIPAL alteração visualizada no exame da vagina.

Se VAG = 1, vá para 45.

Codificação:

- 1.....normal
- 2.....superfície acetobranca plana
- 3.....superfície acetobranca com micropapilas
- 4.....lesão com bordos nítidos
- 5.....pontilhado fino
- 6.....mosaico
- 7.....leucoplasia
- 8.....colpíte micropapilar difusa e focal
- 9.....condiloma acuminado/HPV
- 77.....outras alterações
- 99.....ignorado

Tipo de variável: numeric

43- BIÓPSIA DE VAGINA (BVAG) 2 dígitos

Colocar aqui o resultado histopatológico caso tenha sido realizado a biópsia de vagina.

Considerar o resultado mais grave.

Se BVAG = 88, vá para a questão 45.

Codificação:

- 1.....normal
- 2.....adenose
- 3.....NIVA I
- 4.....NIVA II
- 5.....NIVA III
- 6.....Tumores malignos (carcinoma espinocelular invasivo, adenocarcinoma de células claras, tumores do seio endodérmico, sarcoma botrioide, leiomiossarcoma, melanoma maligno)

7.....HPV/ Condiloma acuminado  
 66.....aguardando resultado  
 88.....biópsia não realizada

Caso utilizem as codificações “66” esta variável deverá ser modificada tão logo chegue o resultado definitivo da biópsia.

Tipo de variável: numeric

44- DATA DA BIÓPSIA DE VAGINA(DT\_VAG) 10 dígitos

É a data da realização da biópsia da vagina.

Quando a variável BVAG for “66”, a variável DT\_VAG será a data da realização da biópsia.

Quando a variável BVAG for “88”, a variável DT\_VAG será 09.09.1909.

Tipo de variável: data (dd.mm.aaaa)

45- COLPOSCOPIA DO COLO(COLO) 1 dígito

Define se a avaliação colposcópica foi normal ou alterada.

Se COLO0 = 9, vá para a questão 49.

Codificação:

1.....normal  
 2.....alterada  
 3.....insatisfatória  
 9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

46- TIPO DE ALTERAÇÃO COLPOSCÓPICA NO COLO UTERINO (ACOLO)

Se a variável COLO0 for “1” a variável ACOLO poderá ser “1”.

Se a variável COLO0 for “3” a variável ACOLO será “8”.

Se a variável COLO0 for “9” a variável ACOLO será “9” (=IGNORADO)

Considerar aqui a PRINCIPAL alteração visualizada à colposcopia.

Codificação:

1- características colposcópicas sugestivas de alterações metaplásicas (superfície lisa com vasos de calibre uniforme – alterações acetobranças moderadas – iodo negativo ou parcialmente positivo)

2 - alterações menores (superfície lisa com uma borda externa irregular – alteração acetobrança leve, que aparece tardiamente e desaparece rapidamente – iodo negatividade moderada, freqüentemente iodo malhado com positividade parcial – pontilhado fino e mosaico regular)

3 - alterações maiores (superfície geralmente lisa com borda externa aguda e bem marcada – alteração acetobrança densa, que aparece precocemente e desaparece lentamente; podendo apresentar um branco nacarado que lembra o de ostra – negatividade ao iodo, coloração amarelo-mostarda em epitélio densamente branco previamente existente – pontilhado grosseiro e mosaico de campos irregulares e de tamanhos discrepantes – acetobranqueamento denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular)

4 - características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo (superfície irregular, erosão ou ulceração – acetobranqueamento denso – pontilhado irregular extenso e mosaico grosseiro – vasos atípicos)

8 - NA

9 - ignorado

Tipo de variável: numeric

47- BIÓPSIA DE COLO UTERINO(BCOLO0) 2 dígitos

Define se foi realizado biópsia do colo uterino e qual a alteração histopatológica encontrada. Considerar o resultado mais grave.

Codificação:

1.....normal (inclui metaplasia)

2.....cervicite (leve, moderada ou acentuada)

3.....HPV

4.....NIC I

5.....NIC II

6..... NIC III/Ca *in situ*

7.....Carcinoma microinvasor

8.....Carcinoma invasor

33.....Adenocarcinoma

66.....aguardando resultado

88.....biópsia não realizada

Caso utilizem as codificações “66” esta variável deverá ser modificada tão logo chegue o resultado definitivo da biópsia.

Tipo de variável: numeric

48- DATA DA BIÓPSIA DE COLO UTERINO(DT\_COL0) 10 dígitos

É a data da realização da biópsia do colo uterino.

Quando a variável BCOLO for “66” , a variável DT\_COL será a data da realização da biópsia.

Quando a variável BCOLO for “88” , a variável DT\_COL será 09.09.1909.

Tipo de variável: data (dd.mm.aaaa)

49- COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA(CITO0) 2 dígitos

Para entrar o resultado no banco de dados o material deve ter adequabilidade satisfatória. Toda paciente deverá ter pelo menos um resultado de citologia recente (nos últimos seis meses) para que se submeta a coleta do material para a PCR. Caso haja coleta da citologia oncótica simultânea a coleta da PCR para o HPV considerar este resultado.

Codificação:

1.....normal (inclui metaplasia escamosa e alterações celulares benignas)

2.....alterações inflamatórias (inclui cervicite crônica, infecções por bactérias, fungos ou protozoários)

3.....HPV (alterações sugestivas, efeito citopático, etc.)

- 4.....NIC I  
 5.....NIC II  
 6..... NIC III/Ca *in situ*  
 7.....Carcinoma microinvasor  
 8.....Carcinoma invasor  
 9.....ASC-US ou ASC-H (ASCUS)  
 10.....AGUS  
 33.....Adenocarcinoma  
 66.....aguardando resultado  
 88.....NA

No caso de material insatisfatório a citologia deve ser repetida.  
 Quando for utilizada a codificação “66” esta variável deverá ser modificada tão logo chegue o resultado definitivo da citologia.

Tipo de variável: numeric

#### Terminologia para as lesões precursoras do câncer cervical

WHO/ISGYP* classificação	Terminologia do Sistema de Bethesda
Displasia leve (NIC 1)	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (SIL de baixo grau = LSIL)
Displasia moderada (NIC 2)	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (SIL de alto grau = HSIL)
Displasia grave/Carcinoma <i>in situ</i> (NIC 3)	

\*World Health Organization and International Society of Gynecological Pathologists  
 FONTE: Wright TC, 2002, p. 256.

50- DATA DA COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA(DT\_CIT0) 10 dígitos  
 É a data da coleta da colpocitologia oncótica.  
 Quando a variável CITO for “66” , a variável DT\_CIT será a data da coleta da citologia.

Tipo de variável: data (dd.mm.aaaa)

#### RESULTADOS DA PCR PARA HPV - VARIÁVEIS:

51- PCR (PCR0) 1 dígito

Deverá ser coletada a PCR para o HPV de todas as pacientes na primeira consulta e nos retornos de seis em seis meses.

#### Codificação:

- 1.....realizada  
 2.....não realizada  
 9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

52- PRESENÇA HPV (HPV0) 1 dígito

Codificação:

- 1.....positivo
- 2.....negativo
- 3.....inibidora
- 4.....material inadequado
- 9.....ignorado

Nos casos da codificação for “3” ou “4” o material deverá ser coletado novamente.

Tipo de variável: numeric

53- HPV6 (HPV60) 1 dígito

Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 9.....ignorado

54- HPV11 (HPV110) 1 dígito

Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 9.....ignorado

55- HPV16(HPV160) 1 dígito

Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 9.....ignorado

56- HPV18 (HPV180) 1 dígito

Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 9.....ignorado

57- HPV31 (HPV310) 1 dígito

Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 9.....ignorado



58- HPV33 (HPV330) 1 dígito

Codificação:

1.....sim  
2.....não  
9.....ignorado

59- HPV35 (HPV350) 1 dígito

Codificação:

1.....sim  
2.....não  
9.....ignorado

60- OUTROS TIPOS DE HPV(OUT0) 1 dígito

Deverá ser informado se a paciente apresenta outros tipos de HPV além dos já informados acima.

Se OUT = 2 ou OUT = 8, vá para a questão 64, então a variável a variável T seria NA = 8888

Se OUT = 9, vá para a questão 64, então a variável T será IGNORADA = 9999

Codificação:

1.....sim  
2.....não (quando foi pesquisado outro tipo de HPV, mas não existe outro)  
8.....NA (quando a variável HPV (52) for codificada com 2, 3, 4 ou 9)  
9.....ignorado (quando não foi pesquisado outro tipo de HPV, além dos já descritos acima (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35))

NA = não se aplica

QUAL OUTRO TIPO DE HPV(T – T1/T2/T3)

Se a variável 60. OUT = 2 ou 8, a variável T deverá ser codificada com 8888 (NA não se aplica) .

Se a variável 60.OUT = 9, a variável T deverá ser codificada com 9999 (IGNORADO) e também 9999 (IGNORADO) quando existe outro tipo de HPV, mas não se sabe qual o tipo do mesmo.

61- OUTRO TIPO1(T10) 4 dígitos

Deverá se digitado (escrito) qual foi a tipagem do HPV encontrada diferente das descritas nesse manual.

Tipo de variável: string

62- OUTRO TIPO2(T20) 4 dígitos

Deverá se digitado (escrito) qual foi a tipagem do HPV encontrada diferente das especificadas nesse manual e da encontrada/informada em T10.

Se não existir outro tipo (T20), codificar T20 = 6666.

Tipo de variável: string

63- OUTRO TIPO3(T30) 4 dígitos  
 Deverá se digitado (escrito) qual foi a tipagem do HPV encontrada diferente das especificadas nesse manual e da encontrada/informada em T10 e T20.  
 Se não existir outro tipo (T30), codificar T30 = 6666.  
 Tipo de variável: string

64- DATA DA PCR(DT\_PCR0) 10 dígitos  
 É a data da coleta da PCR.

Tipo de variável: data (dd.mm.aaaa)

65- MULTIPLICIDADE DO HPV (MULT0) 1 dígito  
 Deverá ser informado se a paciente tem um ou mais tipos de HPV.

Codificação:

- 1.....apresenta somente um tipo de HPV
- 2.....dois tipos de HPV
- 3.....três tipos de HPV
- 4.....quatro tipos de HPV
- 5.....cinco ou mais tipos de HPV
- 9.....ignorado / NA

Tipo de variável: numeric

66- RISCO VIRAL DO HPV(RISCO) 1 dígito  
 Deverá ser informado se os tipos virais do HPV que infectam a paciente são de baixo risco, alto risco ou de ambos.

Codificação:

- 1.....baixo risco
- 2.....alto risco
- 3.....baixo risco e alto risco
- 9.....ignorado / NA

Tipo de variável: numeric

67- MUDANÇA DE PARCEIRO SEXUAL APÓS A ÚLTIMA CONSULTA ( MUD)  
 1 dígito

Na primeira consulta (quanto IDENTIFICADOR – IDENT = 0), deverá ser utilizado em MUD o código NA (não se aplica).

Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 3.....nunca teve parceiro sexual
- 8.....NA (não se aplica)
- 9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

68- TRATAMENTO NO COLO UTERINO ( TRATA) 1 dígito

Codificação:

- 1.....cauterização química (ATA)
- 2.....eletrocauterização
- 3.....cirurgia de alta frequência (CAF)
- 4.....conização (cone clássico)
- 5.....histerectomia
- 6.....não tratou
- 7.....não sabe informar
- 8.....não se aplica (NA)
- 9.....ignorado

Tipo de variável: numeric

69- DATA DO TRATAMENTO DO COLO UTERINO (DT\_TRATA) 10 dígitos

Informar a data de realização do tratamento do colo uterino.

Se a paciente tratou, mas não sabe informar a data do tratamento, vá para a questão 70 e coloque o código de ignorado nesta variável.

Tipo de variável: data (dd.mm.aaaa)

70- SE ALGUMA VEZ NA VIDA JÁ TRATOU O COLO UTERINO, QUANDO FOI?  
( JTRAT) 1 dígito

O objetivo é saber se a paciente em alguma outra época da vida já foi submetida a algum tipo de tratamento no colo uterino.

Codificação:

- 1.....há 1 ano
- 2.....há 2 anos
- 3.....há 3 anos
- 4.....há 4 anos ou mais
- 5.....nunca tratou
- 8.....não se aplica (NA)
- 9 .....ignorado

## ANEXO G – FORMULÁRIO PADRONIZADO

### Questionário de primeira consulta e retornos – CTR-DIP Orestes Diniz

(     ) primeira consulta     (     ) \_\_\_\_\_ retorno

0. IDENTIFICADOR \_\_\_\_\_
1. NUMERO DE ORDEM (não preencher) \_\_\_\_\_
2. PACIENTE \_\_\_\_\_
3. REGISTRO \_\_\_\_\_
4. DATA DE NASCIMENTO ( \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ )
5. DATA DA ENTREVISTA ( \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ )
6. IDADE ( \_\_\_\_ )
7. ESTADO CIVIL ( \_\_\_\_ )
8. MOTIVO DA CONSULTA( \_\_\_\_ )
9. USO DE ANTIRRETROVIRAIS ( \_\_\_\_ )
10. TEMPO DE USO DE ANTIRRETROVIRAIS ( \_\_\_\_ )
11. FORMA DE CONTÁGIO ( \_\_\_\_ )
12. CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4 ( \_\_\_\_ )
13. CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD8 ( \_\_\_\_ )
14. DATA DA CONTAGEM DE CÉLULAS T CD4 E T CD8 ( \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ )
15. DOENÇA INDICADORA DE AIDS – CATEGORIA C ( \_\_\_\_ )
16. QUAL DOENÇA CATEGORIA C ( \_\_\_\_ )
17. CATEGORIA B ( \_\_\_\_ )
18. QUAL DOENÇA DA CATEGORIA B ( \_\_\_\_ )
19. CATEGORIA A ( \_\_\_\_ )
20. CLASSIFICAÇÃO DO CDC ( \_\_\_\_ )
21. DATA DA CLASSIFICAÇÃO DO CDC ( \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ )
22. MUDANÇA NA CATEGORIA DO CDC ( \_\_\_\_ )
23. CARGA VIRAL DO HIVCV \_\_\_\_\_
24. DATA DA CARGA VIRAL ( \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ )
25. MENARCA \_\_\_\_\_
26. SEXARCA \_\_\_\_\_
27. NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS DURANTE A VIDA ( \_\_\_\_ )
28. NÚMERO DE PARCEIRO NO ÚLTIMO ANO ( \_\_\_\_ )
29. TABAGISMO ( \_\_\_\_ )
30. TEMPO DE TABAGISMO \_\_\_\_\_
31. TEMPO DE EX-TABAGISMO \_\_\_\_\_
32. USO ATUAL DE DROGAS INJETÁVEIS ( \_\_\_\_ )
33. TIPO DE TRABALHO ( \_\_\_\_ )
34. TEMPO DE ESCOLARIDADE \_\_\_\_\_ ANOS
35. CONTRACEPÇÃO ATUAL ( \_\_\_\_ )
36. GESTA \_\_\_\_\_
37. PARA \_\_\_\_\_
38. ABORTO \_\_\_\_\_
39. VULVOSCOPIA ( \_\_\_\_ )
40. BIÓPSIA DE VULVA ( \_\_\_\_ )
41. DATA DA BIÓPSIA DE VULVA ( \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ )
42. VAGINOSCOPIA ( \_\_\_\_ )
43. BIÓPSIA DE VAGINA ( \_\_\_\_ )
44. DATA DA BIÓPSIA DE VAGINA( \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ )
45. COLPOSCOPIA DO COLO ( \_\_\_\_ )
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 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

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

- |  |  |
|--|--|
| <p>A) Achados colposcópicos normais<br/>Epitélio pavimentoso original<br/>Epitélio cilíndrico<br/>Zona de transformação normal</p>   | <p>D) Colposcopia insatisfatória<br/>Junção escamocolunar não visualizada<br/>Inflamação grave ou atrofia grave<br/>Colo não visualizável</p>          |
| <p>B) Achados colposcópicos anormais</p> <p>1) Dentro da zona de transformação</p> <p>Epitélio branco*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plano</li> <li>• Micropapilar ou microconvoluto</li> </ul> <p>Pontilhado*</p> <p>Mosaico*</p> <p>Leucoplasia*</p> <p>Área iodo negativo</p> <p>Vasos atípicos*</p> <p>2) Fora da zona de transformação<br/>(ectocérvice, vagina)</p> <p>Epitélio branco*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plano</li> <li>• Micropapilar ou microconvoluto</li> </ul> <p>Pontilhado*</p> <p>Mosaico*</p> <p>Leucoplasia*</p> <p>Área iodo negativo</p> <p>Vasos atípicos*</p> | <p>E) Miscelânea</p> <p>Micropapilas não acetorreadoras</p> <p>Condiloma exofítico</p> <p>Inflamação</p> <p>Atrofia</p> <p>Ulceração</p> <p>Outros</p> |
- (\*) Especificar o grau

Grau 1

  - Epitélio acetobranco fino
  - Mosaico regular
  - Pontilhado regular
  - Leucoplasia fina
  - Vasos atípicos

Grau 2

  - Epitélio acetobranco espessado
  - Mosaico irregular
  - Pontilhado irregular
  - Leucoplasia espessada
  - Vasos atípicos
- C) Suspeita de carcinoma invasor

Fonte: De Palo, 1996, p. 43.

## **ANEXO I – PROTOCOLOS UTILIZADOS NA EXECUÇÃO DA PCR PARA O HPV**

### **PROTOCOLO PARA REALIZAÇÃO DE GENOTIPAGEM DO HPV POR SEQUENCIAMENTO**

Protocolo de precipitação por purificação alcoólica adaptado de Automated DNA Sequencing – Chemistry Guide (Applied Biosystems) desenvolvido no laboratório NUPAD para a realização da genotipagem do HPV por sequenciamento:

- 1 – Aos tubos contendo o produto de PCR adicionou-se 120ul de isopropanol a 70%, homogeneizou-se em vórtex e manteve-se à temperatura ambiente por 15 minutos;
- 2 – Centrifugou-se por 30 minutos a 14.000 rpm, para formação do precipitado;
- 3 – Descartou-se o sobrenadante;
- 4 – Adicionou-se 100ul de etanol 70% em cada tubo, agitou-os em multivórtex por 1 minuto e centrifugou-se por 15 minutos a 14.000 rpm;
- 5 – Descartou-se o sobrenadante, sendo repetido o passo 4;
- 6 – Descartou-se todo o sobrenadante, adicionou-se 30ul de ddH<sub>2</sub>O.

### **PROTOCOLO DE REAÇÃO DE PURIFICAÇÃO ALCOÓLICA (SEQUENCIAMENTO)**

- 1 – Aos tubos contendo o produto de PCR adicionou-se 80ul de isopropanol a 70%, homogeneizou-se em vórtex e manteve-se à temperatura ambiente por 20 minutos;
- 2 – Centrifugou-se por 25 minutos a 13.000 rpm;
- 3 – Descartou-se o sobrenadante;
- 4 – Adicionou-se 250ul de etanol 70% em cada tubo, agitou-os em multivórtex por 2 minutos e centrifugou-se por 5 minutos a 13.000 rpm;
- 5 – Descartou-se o sobrenadante; colocaram-se os tubos em banho seco a 95°C por um minuto com a tampa aberta, para secar;
- 6 – Os tubos foram armazenados secos a -20°C até o momento de uso.

## ANEXO J – CÁLCULO DA AMOSTRA

Cálculo amostral para estudo de coorte não pareado								
Programa utilizado: Epi-Info 6.04d								
Tamanho da amostra calculado para frequência de ocorrência do evento (NIC) de 4% nas não expostas ao fator de risco (HPV)								
							Tamanho da amostra	
Nível de significância	PODER	Não exposta:Exposta (Variável de exposição: HPV)	% NIC nas expostas	RR	OR	Não expostas	Expostas	Total
95%	80%	1:5	20%	5,0	6,0	49	246	295
<b>95%</b>	<b>80%</b>	<b>1:4</b>	<b>20%</b>	<b>5,0</b>	<b>6,0</b>	<b>51</b>	<b>204</b>	<b>255</b>
95%	80%	1:3	20%	5,0	6,0	54	162	216
95%	80%	1:2	20%	5,0	6,0	60	119	179
95%	80%	1:1	20%	5,0	6,0	76	76	152
95%	90%	1:5	20%	5,0	6,0	59	296	355
95%	90%	1:4	20%	5,0	6,0	62	247	309
95%	90%	1:3	20%	5,0	6,0	66	198	264
<b>95%</b>	<b>90%</b>	<b>1:2</b>	<b>20%</b>	<b>5,0</b>	<b>6,0</b>	<b>74</b>	<b>148</b>	<b>222</b>
95%	90%	1:1	20%	5,0	6,0	97	97	194



## ANEXO K – GRÁFICOS E ANÁLISE DE RESÍDUOS PARA VALIDAÇÃO DAS SUPOSIÇÕES DE RISCO PROPORCIONAL E AJUSTE DO MODELO 5

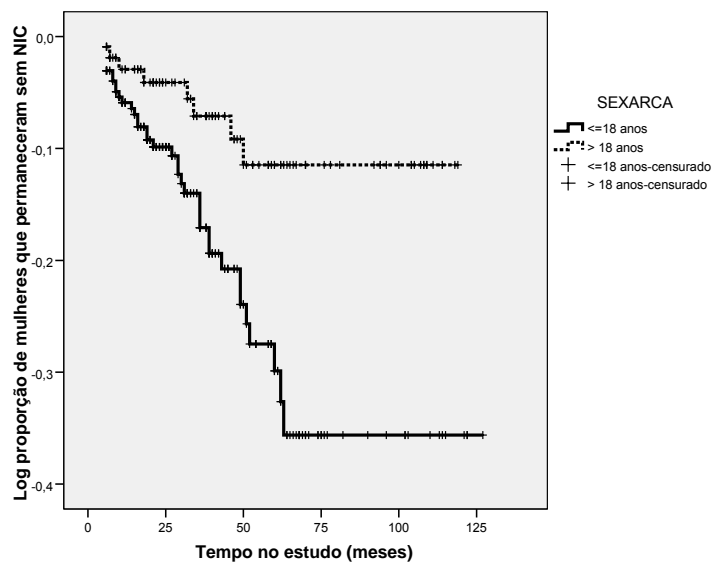


FIGURA 13 – Gráfico de validação da suposição de risco proporcional para a variável idade da primeira relação sexual (sexarca).

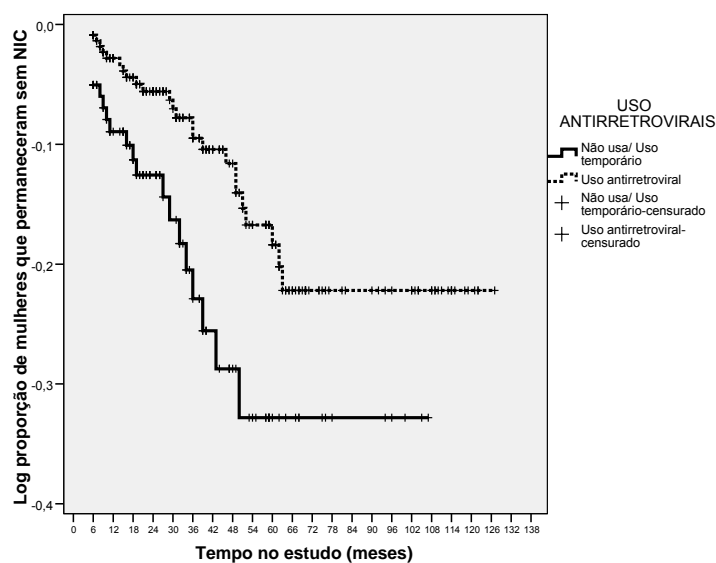


FIGURA 14 – Gráfico de validação da suposição de risco proporcional para a variável uso de antirretrovirais.

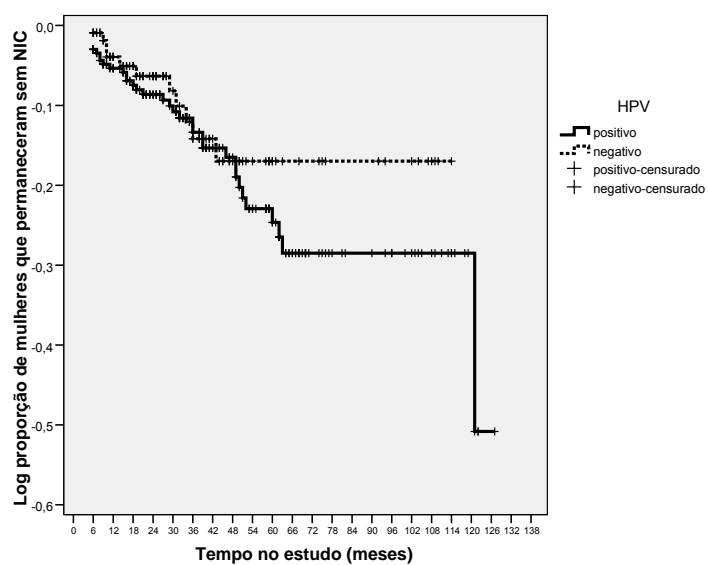


FIGURA 15 – Gráfico que mostra que não houve validação da suposição de risco proporcional para a variável HPV.

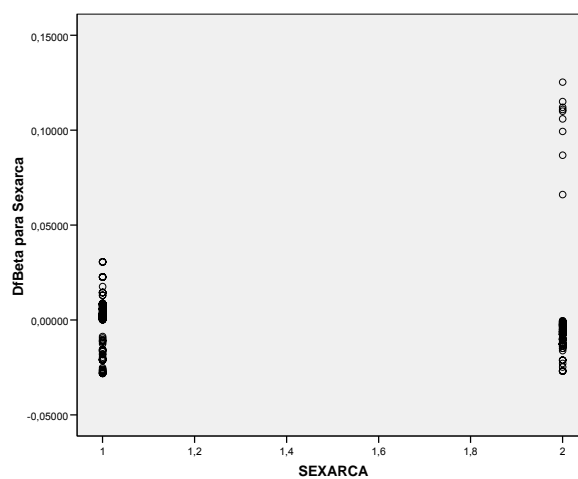


FIGURA 16 – Análise de resíduos: influência sobre a variável idade da primeira relação sexual.

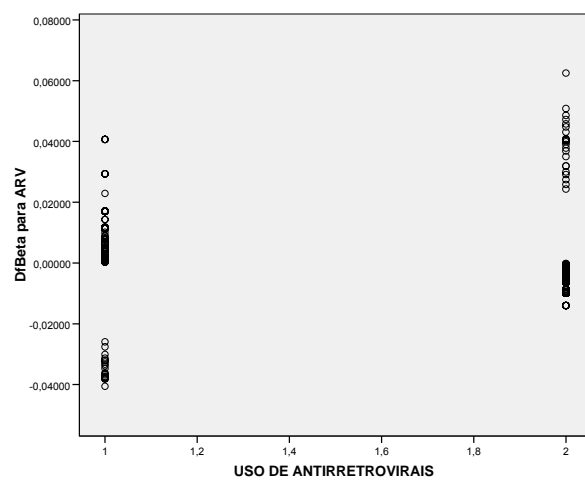


FIGURA 17 – Análise de resíduos: influência sobre a variável uso de antirretrovirais.

## ANEXO L – APROVAÇÃO DA ALUNA NO EXAME DE QUALIFICAÇÃO



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



Ata do exame de qualificação a que se submeteu a doutoranda ANGELA CRISTINA LABANCA DE ARAÚJO nos termos do art. 2º, item VI da Resolução nº 05, de 10/03/83, do Conselho Federal de Educação e das Normas Gerais da Pós-Graduação da UFMG.

Aos vinte e oito dias do mês de abril de dois mil e nove, convocada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher – Área de Concentração em Patologia Ginecológica e Reprodução e Perinatologia, compareceu a doutoranda ANGELA CRISTINA LABANCA DE ARAÚJO para submeter-se ao exame de qualificação com a tese intitulada: “O PAPILOMAVÍROS HUMANO COMO FATOR DE RISCO NO DESENVOLVIMENTO DE LESÕES INTRA – EPITELIAIS ESCAMOSAS NO COLO UTERINO EM MULHERES PORTADORAS DO HIV”, Perante a comissão examinadora composta pelos professores: Mark Drew Crosland Guimarães – UFMG, Helenice Gobbi – UFMG, Agnaldo Lopes Silva Filho UFMG. Participou da sessão, como ouvinte, o Prof. Vítor Hugo de Melo – UFMG, orientador da tese e como suplente o Prof. Fernando Marcos Reis. A sessão iniciou-se às quatorze horas, na sala 171 – 1º andar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e constou da exposição oral e exposição de vídeo com a presença dos professores acima citados. Após a exposição do candidato, os professores participantes da Comissão Examinadora fizeram comentários sobre a apresentação, o material didático utilizado e o conteúdo do trabalho. Após a arguição a banca examinadora considerou a aluna Alta a se submeter à defesa de tese. Para constar, lavrou-se a presente ATA, que segue assinada pela comissão examinadora. Belo Horizonte, 28 de abril de 2009.

Prof. Mark Drew C. Guimarães [assinatura]

Profa. Helenice Gobbi [assinatura]

Profa. Agnaldo Lopes Silva Filho [assinatura]

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral /coordenador [assinatura]

[assinatura]  
CONFERE COM O ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação

## ANEXO M – APROVAÇÃO DE MUDANÇA NO TÍTULO DA TESE

Belo Horizonte, 16 de março de 2010.

**Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Vieira Cabral**

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher  
Faculdade de Medicina da UFMG  
Sr. Coordenador:

A minha tese de doutorado é uma coorte histórica e prospectiva intitulada "O papilomavírus humano como fator de risco no desenvolvimento de lesões intraepiteliais escamosas no colo uterino em mulheres portadoras do HIV".

O objetivo principal é avaliar a incidência e fatores de risco para a neoplasia intraepitelial escamosa no colo uterino, diagnosticada pelo exame histopatológico, em mulheres HIV positivas.

Observamos que o título inicialmente proposto não está em consonância com o trabalho final a ser apresentado, tendo em vista que várias mudanças foram realizadas na qualificação. Por isto, solicitamos à Pós-Graduação autorização de mudança do título para: **"Incidência da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) em uma coorte de mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)"**

Atenciosamente,

*Angela Cristina Labanca de Araújo*

Angela Cristina Labanca de Araújo

Doutoranda do Curso de Pós-Graduação em Saúde da Mulher

*Victor Hugo de Melo*

Prof. Dr. Victor Hugo de Melo  
Professor Associado / Orientador

APROVADO  
"AS REFERÊNCIAS"  
PROF. ANTÔNIO CARLOS VIEIRA CABRAL  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher  
Faculdade de Medicina/UFMG  
3/2010.