

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

Benito Pio Vitorio Ceccato Júnior

**A INCIDENCIA DE NEOPLASIA EPITELIAL INTRACERVICAL (NIC) E
DE INFECCAO CERVICAL PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV)
EM MULHERES INFECTADAS E NÃO INFECTADAS PELO VIRUS DA
IMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV).**

Belo Horizonte

2013

Benito Pio Vitorio Ceccato Júnior

**A INCIDENCIA DE NEOPLASIA EPITELIAL INTRACERVICAL (NIC) E
DE INFECCAO CERVICAL PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV)
EM MULHERES INFECTADAS E NÃO INFECTADAS PELO VIRUS DA**

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: Patologia Mamária e Ginecológica.

Orientador: Prof. Dr. Victor Hugo de Melo.

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2013**

Ao meu querido pai e minha saudosa mãe.
Para Fátima, Benito, Gustavo e Juliana.
Para Guilherme e Vinicius, dois novos alentos.

AGRADECIMENTOS

A todos que contribuíram para a realização deste trabalho, que foram muitos, em especial:

Ao Dr. Victor Hugo de Melo, exemplo de profissionalismo e dedicação à pesquisa, pela amizade, disponibilidade e orientação durante todo o andamento da pesquisa.

Ao Dr. José Benedito de Lira Neto, sempre dedicado à pesquisa, pela amizade, de fundamental contribuição para este trabalho, pela competência e realização dos exames da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

A todos os colegas do Centro de Treinamento e Referência (CTR) Orestes Diniz, pela amizade, pelos bons momentos juntos no ambulatório, pela participação indispensável neste trabalho, em especial Cláudia Lodi, Maria Ines Miranda, Angela Labanca, Adriana Lucena e Miriam Viviane.

À Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, por intermédio do Dr. Osvaldo Fortini, pela cessão do ambulatório e de toda a infraestrutura para desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), em especial à Dr^a. Nara Carvalho e à Dr^a. Dora Mendez.

A todas as pacientes, meus sinceros agradecimentos, razão de ser desta pesquisa.

RESUMO

Introdução: a incidência de câncer de colo uterino é alta no Brasil e a infecção cervical pelo papilomavírus humano (IC-HPV) é fator causal e necessário para sua ocorrência. As mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm alto risco de desenvolver lesões pré-cancerosas e vários outros fatores estão envolvidos na gênese dessa doença.

Objetivos: realizar estudo comparativo entre dois grupos de mulheres (HIV positivo e negativo), analisando: prevalência e incidência de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e IC-HPV; risco viral e relação com desenvolvimento de NIC; parâmetros sociodemográficos e de comportamento que influenciaram na IC-HPV e no desenvolvimento de NIC.

Métodos: estudo transversal e prospectivo, analisando 171 mulheres soropositivas e 160 soronegativas (atendidas no período de outubro/2006-fevereiro/2012). Em todas as consultas/retornos foram realizadas: coleta de amostras cervicais para realização de reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do DNA HPV; colposcopia; questionário padronizado para coleta de dados demográficos e comportamentais; biópsia de todas alterações colposcópicas. O exame histopatológico foi o padrão-ouro para diagnóstico de NIC. O período de seguimento foi de pelo menos um ano.

Resultados: As soropositivas apresentaram maior prevalência de NIC (15,3 X 2,4%: $p < 0,001$), de IC-HPV (55,5 X 37,1%: $p = 0,002$), e de IC-HPV de alto risco (35,7 X 23,6%: $p = 0,021$). O HPV 16 foi o tipo predominante no total e entre as que tiveram NIC nos dois grupos. A incidência de NIC foi de 8,8 e 4,6 casos para 100 mulheres/ano (soropositivas/soronegativas). As soropositivas desenvolveram NIC em menor intervalo de tempo (10% desenvolveram NIC em 0,86 X 2,03 anos: $p = 0,013$). Os fatores de proteção para desenvolvimento de NIC foram: idade (RR 0,95: IC 95% 0,91-0,98 para cada ano/vida) e estado civil (RR 0,41: IC 95% 0,18-0,91- união estável-casadas-viúvas), e o fator de risco foi ser infectada pelo HIV (RR 2,89: IC 95% 1,27-6,55). A incidência de IC-HPV foi de 18,1 e 11,4 casos para 100 mulheres/ano (soropositivas/negativas). As soropositivas desenvolveram IC-HPV em menor intervalo de tempo (mediana de 1,65 X 2,6 anos: $p = 0,002$), e as que a apresentaram tiveram maior risco de NIC (47,6 X 10,5%: $p = 0,015$). O fator de proteção para desenvolvimento de IC-HPV foi a idade (RR 0,82: IC 95% 0,73-0,93 para cada ano de vida após a sexarca) e o fator de risco foi ser infectada pelo HIV (RR 2,12: IC 95% 1,02-4,93). O HPV 16 foi o tipo de maior incidência acumulada (9,2 e 5,9%) e o mais relacionado com o desenvolvimento de NIC (23,1 e 11,1%).

Conclusões: As soropositivas tiveram maior prevalência de NIC e de IC-HPV. Apresentaram também maior risco de desenvolver NIC e IC-HPV. O HPV 16 foi o tipo predominante, o de maior incidência e prevalência nos dois grupos, sendo também o tipo de alto risco mais frequente nas que apresentaram NIC. As mulheres com mais idade tiveram menor risco para desenvolvimento de NIC e IC-HPV, e aquelas com união estável apresentaram menor risco para NIC.

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

ABSTRACT

Introduction: The incidence of cervical cancer is high in Brazil, and cervical infection with human papillomavirus (CI-HPV) is a necessary causal factor for its occurrence. HIV positive women are at higher risk for developing precancerous lesions and various other factors are involved in the genesis of this disease.

Objectives: To perform a comparative study between two groups of women (HIV positive and negative) analyzing: prevalence and incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and CI-HPV; viral risk and the relationship with the development of NIC; the sociodemographic and behavior parameters and that influenced the CI-HPV and the development of CIN.

Methods: Cross sectional and prospective study analyzing 171 HIV-positive and 160 HIV negative women (examined during the period from October 2006 to February 2012). In all visits were performed: cervical samples were assessed by polymerase chain reaction (PCR) to detect HPV DNA; colposcopy; pattern questionnaire to evaluate demographic and behavioral data; biopsy any colposcopic alterations. The histopathological examination was considered the gold standard for diagnosis of CIN. They had follow-up of at least one year.

Results: HIV-positive women presented a higher prevalence of NIC (15.3 X 2.4%: $p < 0.001$), and CI-HPV infection (55.5 X 37.1%: $p = 0.002$), and CI-HPV of high risk (35.7 X 23.6%: $p = 0.021$). HPV 16 was the predominant type in total and in women who had NIC in both groups. NIC incidence was 8.8 and 4.6 persons for 100 women/year (HIV positive/HIV negative women). HIV positive women developed NIC in a lower interval of time (10% developed NIC in 0.86 X 2.03 years: $p = 0.013$). Protection factors for the development of NIC were age (RR 0.95: IC 95% 0.91-0.98 for each year of life) and civil status (RR 0.41: IC 95% 0.18-0.91: stable union-married-widow). and the risk factor for CIN was the presence of HIV infection (RR 2.89: IC 95% 1.27-6.55). Incidence of CI-HPV was 18.1 and 11,4 persons for 100 women/year (HIV positive and negative women). HIV positive women developed CI-HPV in a lower interval of time (median time of 1.65 X 2.6 years: $p = 0.002$), and those who presented HPV had a higher risk of CIN (47.6 X 10,5%: $p = 0,015$). Protection factors for the development of CI-HPV was age ((RR 0.82: IC 95% 0.73-0.93 for each year after the first sexual intercourse) and the risk factor was the presence of HIV infection (RR 2.12: IC 95% 1.02-4.93). HPV 16 was the type of higher cumulative incidence (9.2 e 5.9%) and the more related to the development of NIC in both groups (23.1 and 11.1%).

Conclusions: HIV positive women had higher prevalence of NIC and CI-HPV. They also presented a higher risk of developing NIC and CI-HPV. HPV 16 was the predominant type, presenting with the highest incidence and prevalence in both groups, and it was also the high risk HPV type more frequent among women that had NIC. Older women had low risk for the development of NIC and CI-HPV, and those with stable union had lower risk for NIC

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

“A ciência pode classificar e nomear os órgãos de um sabiá,
mas não pode medir os seus encantos.
A ciência não pode calcular quantos cavalos de força existem
nos encantos de um sabiá”.

Manoel de Barros.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGUS	Células glandulares atípicas de significado indeterminado
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ALTS	<i>ascus lowsil triage study</i>
ASCUS	Atipias em células escamosas de significado indeterminado
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
DIU	Dispositivo intrauterino
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dNTPs	<i>Deoxynucleotide triphosphates</i>
DP	Desvio-padrão
DST	Doença sexualmente transmissível
EUA	Estados Unidos da América
FCMMG	Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GEE	Equação de Estimação Generalizada
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus humano
HSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
IC	Intervalo de confiança
IC-HPV	Infecção Cervical pelo HPV
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JBLN	José Benedito de Lira Neto
KCl	<i>Potassium chloride</i>
LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
NHANES	<i>National Center for Health Statistics</i>
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical

NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico
OR	<i>Odds Ratio</i>
PBH	Prefeitura Municipal de Belo Horizonte
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA	Ácido ribonucleico
RR	Risco relativo
SIL	Lesão intraepitelial escamosa
SMSA	Secretaria Municipal de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Tris HCl	<i>Tris hydrochloride</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNAIDS	<i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i>

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Número de consultas realizadas com Média e DP.....	44
TABELA 2 - Análise comparativa das mulheres excluídas do estudo de coorte.....	44
TABELA 3 - Distribuição das frequências das variáveis quantitativas sócio demográficas, de comportamento e de progressão para infecção cervical pelo HPV e NIC	45
TABELA 4 - Distribuição das frequências das variáveis categóricas sócio demográficas, de comportamento e de progressão para infecção cervical pelo HPV e NIC.....	46
TABELA 5 - Distribuição das frequências da carga viral, contagem de células T CD4 e HAART nas soropositivas	47
TABELA 6 - Distribuição das frequências dos tipos virais de HPV.....	48
TABELA 7 - Distribuição das frequências de NIC relacionadas com infecção cervical pelo HPV.....	49
TABELA 8 - Distribuição das frequências de NIC relacionadas com o tipo de Infecção cervical pelo HPV.....	50
TABELA 9 - Distribuição das frequências de Infecção cervical por múltiplos tipos de HPV relacionadas status do HIV.....	50
TABELA 10 - Distribuição da frequência de Infecção cervical pelo HPV 16 relacionadas com o status do HIV.....	51
TABELA 11 - Distribuição da frequência de NIC relacionados com Infecção cervical pelos principais tipos de HPV.....	51
TABELA 12 - Análise univariada da presença de NIC segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão.....	52
TABELA 13 - Análise multivariada da presença de NIC segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores	

de progressão.....	54
TABELA 14 - Análise univariada da presença de Infecção cervical pelo HPV segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão	54
TABELA 15 - Análise multivariada da presença de Infecção cervical pelo HPV segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão.....	56
TABELA 16 - Análise univariada da presença de Infecção cervical por múltiplos tipos de HPV segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão.....	57
TABELA 17 - Análise univariada da presença de Infecção cervical por HPV de alto risco segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão.....	59
TABELA 18 - Análise multivariada da presença de Infecção cervical pelo HPV de alto risco segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão.....	61
TABELA 19 - Distribuição das frequências dos resultados da citologia oncótica relacionados com a biópsia de colo uterino e a presença de NIC...	61
TABELA 20 - Distribuição das frequências dos resultados das biópsias de colo uterino.....	62
TABELA 21 - Análise univariada de evolução para NIC, segundo a presença do HIV, as variáveis sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão.....	65
TABELA 22 - Análise multivariada de COX de evolução para NIC segundo a presença do HIV, as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão.....	66
TABELA 23 - Distribuição das frequências dos resultados dos teste de biologia molecular para HPV.....	67
TABELA 24 - Análise univariada de evolução para Infecção cervical pelo HPV, segundo a presença do HIV, as variáveis sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão.....	69

TABELA 25 - Análise multivariada de COX de evolução para Infecção cervical pelo HPV segundo a presença do HIV, as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão.....	70
TABELA 26 - Distribuição da incidência de NIC relacionadas com o status HIV e os principais tipos de HPV.....	72
TABELA 27 - Distribuição da incidência NIC estratificado pelo status HIV e infecção cervical pelo HPV.....	73
TABELA 28 - Distribuição da incidência de NIC estratificado com o status HIV e tipo viral de infecção cervical pelo HPV.....	74
TABELA 29 - Distribuição da incidência de NIC estratificado pelo status HIV e a presença de infecção cervical pelo HPV.....	74
TABELA 30 - Distribuição da incidência de infecção cervical pelo HPV de alto risco estratificado pelo status HIV e a presença de NIC.....	75
TABELA 31 - Distribuição da incidência de NIC nas mulheres com infecção cervical pelo HPV de alto risco segundo status HIV.....	75
TABELA 32 - Distribuição da incidência de NIC estratificada pelo status HIV e principais tipos de HPV de alto risco.....	76
TABELA 33 - Distribuição da incidência de NIC estratificada pelo status HIV e a presença de infecção cervical pelo HPV 16.....	76

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura

FIGURA 1 - Diagrama representativo do período do estudo longitudinal.... 30

FIGURA 2 - Fluxograma representativo do recrutamento das mulheres para análise de Infecção Cervical pelo HPV e NIC..... 43

Gráficos

GRÁFICO 1 - Gráfico representativo da análise univariada da presença de NIC segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão..... 53

GRÁFICO 2 - Gráfico representativo da análise univariada da presença de Infecção cervical pelo HPV segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão..... 55

GRÁFICO 3 - Gráfico representativo da análise univariada da presença de Infecção cervical por múltiplos tipos de HPV segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão..... 58

GRÁFICO 4 - Gráfico representativo da análise univariada da presença de Infecção cervical por HPV de alto risco segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão..... 60

GRÁFICO 5 - Curva da incidência de NIC durante o tempo de realização do estudo..... 63

GRÁFICO 6 - Curva do tempo livre de NIC segundo o modelo de Kaplan-Meier..... 64

GRÁFICO 7 - Curva da incidência de Infecção cervical pelo HPV durante o tempo de realização do estudo..... 67

GRÁFICO 8 Curva do tempo livre de Infecção cervical pelo HPV segundo o modelo de Kaplan-Meier..... 68

GRÁFICO 9 - Gráfico do modelo proporcional de COX para o tempo de surgimento da Infecção cervical pelo HPV segundo o status do HIV.....	71
GRÁFICO 10 - Gráfico do modelo proporcional de COX o tempo de surgimento da Infecção cervical pelo HPV relacionado com a idade da primeira relação sexual (sexarca).....	71
Quadros	
QUADRO 1 - Definições e categorias das variáveis de possíveis fontes de infecção, comportamento de risco ou de progressão para infecção cervical pelo HPV e NIC.....	32
QUADRO 2 - Quadro representativo da análise do cálculo amostral.....	38
QUADRO 3 - Estudos selecionados sobre a taxa de prevalência de infecção cervical pelo HPV.....	86
QUADRO 4 - Estudos de coorte selecionados sobre a Incidência de infecção cervical pelo HPV.....	95

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	18
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1 O papilomavírus humano.....	20
2.2 Métodos de detecção do HPV.....	22
2.3 A prevalência e incidência da infecção cervical pelo HPV.....	22
2.4 A evolução para NIC.....	23
2.5 A mulher, o HPV e o HIV.....	24
2.6 Fatores demográficos e comportamentais.....	25
2.7 Justificativa do estudo.....	26
3 OBJETIVOS.....	28
3.1 Objetivo geral.....	28
3.2 Objetivos específicos.....	28
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	29
4.1 Desenho do estudo.....	29
4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	30
4.3 Local e período do estudo.....	30
4.4 Variáveis do estudo.....	31
4.4.1 Medidas de resultado (evento).....	31
4.4.2 Medidas de exposição.....	32
4.4.3 Coleta de dados.....	33
4.4.3.1 Entrevista estruturada.....	33
4.4.3.2 Exame físico.....	33
4.4.3.3 Detecção e tipagem do HPV.....	33
4.4.3.4 Citologia oncótica.....	33
4.4.3.5 Colposcopia.....	34

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

4.4.3.6 Biópsia de colo uterino.....	34
4.4.3.7 Exames laboratoriais.....	35
4.4.4 Testes de biologia molecular para HPV.....	35
4.4.4.1 Processamento das amostras.....	35
4.4.4.2 Sequenciamento.....	36
4.4.4.3 PCR tipo-específica.....	36
4.4.4.4 Processamento das amostras no período do estudo.....	36
4.5 Cálculo amostral.....	38
4.6 Análise estatística.....	39
4.6.1 Estudo transversal.....	39
4.6.2 Estudo de coorte.....	40
4.7 Considerações éticas.....	41
5 RESULTADOS.....	42
5.1 Descrição das pacientes atendidas.....	42
5.2 Características sociodemográficas e de comportamento.....	45
5.3 Resultados do estudo transversal.....	47
5.3.1 Prevalência de NIC e infecção cervical pelo HPV.....	47
5.3.2 Análise dos fatores demográficos e de comportamento em caso de NIC.....	51
5.3.3 Análise dos fatores demográficos e de comportamento em caso de infecção cervical pelo HPV.....	54
5.3.4 Análise dos fatores demográficos e de comportamento na infecção cervical por múltiplos tipos de HPV.....	56
5.3.5 Análise dos fatores demográficos e de comportamento relacionados ao tipo de HPV.....	58
5.4 Análise dos resultados da citologia oncótica.....	51
5.5 Resultados do estudo de coorte.....	62
5.5.1 Incidência de NIC.....	62
5.5.2 Tempo até surgir NIC.....	63
5.5.3 Incidência de infecção cervical pelo HPV.....	66
5.5.4 Tempo até surgir a infecção cervical pelo HPV.....	68
5.5.5 Análise dos tipos virais e relação com desenvolvimento de NIC	72

5.5.6 Relação entre a infecção cervical pelo HPV, o risco viral e o desenvolvimento de NIC	73
6 DISCUSSÃO.....	77
6.1 Seleção das pacientes e coleta de dados.....	77
6.2 Tempo de permanência no estudo e número de consultas.....	77
6.3 Características sociodemográficas e de comportamento: análise comparativa das pacientes de ambos os grupos.....	78
6.4 Teste de biologia molecular para HPV.....	79
6.5 Citologia oncótica.....	80
6.6 Colposcopia.....	81
6.7 Biópsia de colo uterino.....	81
6.8 Estudo transversal.....	82
6.8.1 Prevalência de NIC-SIL.....	82
6.8.2 Prevalência da infecção cervical pelo HPV.....	84
6.8.3 Análise dos parâmetros demográficos e comportamentais em relação à infecção cervical pelo HPV e NIC.....	87
6.9 Estudo de coorte.....	89
6.9.1Evolução para NIC.....	89
6.9.1.1 Delineamentos dos estudos na literatura.....	89
6.9.2 Incidência de NIC	91
6.9.3 Incidência de infecção cervical pelo HPV	93
6.9.4 Análise dos tipos virais do HPV e surgimento da infecção cervical.....	95
6.9.5 Análise dos parâmetros demográficos e comportamentais em relação à incidência de infecção cervical pelo HPV e NIC	97
6.10 Limitações do estudo.....	98
6.11 Pontos fortes do estudo.....	98
6.12 Recomendações.....	99
7 CONCLUSÕES.....	100
REFERÊNCIAS.....	101
ANEXOS E APÊNDICES.....	113

1 INTRODUÇÃO

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de colo uterino é o segundo tumor mais frequente na população feminina (8,1%), atrás apenas do câncer de mama (20,6%), e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil. A estimativa é de 18.430 casos novos com 4.800 mortes a cada ano. A principal alteração que pode levar a esse tipo de câncer é a infecção pelo papilomavírus humano, o HPV, com alguns subtipos de alto risco relacionados a tumores malignos (INCA, 2012).

A infecção pelo HPV é considerada a doença sexualmente transmissível (DST) mais prevalente no mundo. A relação entre o câncer de colo e a infecção pelo HPV está bem estabelecida na literatura, com detecção de HPV de alto risco em quase 100% dos casos (TRICCO *et al.*, 2011).

Os pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) portadores da síndrome da imunodeficiência humana (AIDS), após o advento da terapia antirretroviral (TARV), são considerados portadores de doença crônica, com longa sobrevivência. Observou-se, a partir da década de 90, a feminização da epidemia de AIDS. Segundo dados da *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS, 2010), existem 34 milhões de pessoas no mundo convivendo com o HIV, e as mulheres representam 50% dos adultos infectados.

Nas mulheres infectadas pelo vírus HIV a prevalência da infecção pelo HPV é maior, aumenta com a diminuição da imunidade, tende a ser mais persistente e com mais risco de desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e câncer cervical (CLIFFORD *et al.*, 2003; STRICKLER *et al.*, 2005). O câncer de colo uterino passou a ser doença indicadora de AIDS pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) em 1993.

O presente estudo é uma coorte de dois grupos de pacientes: HIV negativo e positivo, e tem como objetivo principal avaliar a incidência de NIC. Como objetivos secundários, avaliar a incidência de infecção cervical pelo HPV, os tipos virais e a relação com desenvolvimento de NIC, e os fatores que influenciaram estas condições. Foi também realizado estudo transversal, onde foram analisadas a prevalência de NIC e infecção cervical pelo HPV, e os fatores que influenciaram

a existência dessas duas condições. Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de corte brasileiro comparando esses dois grupos com realização de colposcopia e coleta de material para pesquisa de DNA/HPV em todas as pacientes, biópsias dirigidas em todas as alterações colposcópicas, tendo a pesquisa histopatológica como padrão-ouro para diagnóstico de NIC.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O papilomavírus humano

O HPV pertence à família *Papovaviridae* (vírus produtores de vacúolos) e consiste de um virion de 55 nm, com dupla hélice de ácido desoxirribonucleico (DNA) circular com 8.000 pares. A classificação dos subtipos é baseada na análise da sequência dos nucleotídeos.

Segundo dados do INCA, o câncer de colo de útero faz 4.800 vítimas fatais e apresenta 18.430 casos novos por ano no Brasil. A principal alteração que pode levar a esse tipo de câncer é a infecção pelo HPV por alguns subtipos de alto risco. São estimados para 2012 cerca de 17.540 casos novos (INCA, 2012).

Sanjose *et al.* (2007) referem que o câncer de colo uterino é a segunda neoplasia mais comum em mulheres no mundo e representa 8 a 9% de todos os cânceres femininos, sendo a infecção por certas cepas de HPV fator causal e necessário para seu desenvolvimento. Para outros autores, além desta última condição, o câncer cervical somente não se desenvolve na ausência de uma infecção persistente por HPV de alto risco (BASEMAN; KOUTSKY, 2005; BOSCH *et al.*, 2002).

Dois grandes estudos de metanálise encontraram o HPV em 89% dos cânceres cervicais em mulheres latino-americanas e caribenhas (CIAPPONI *et al.*, 2011) e em 87% de toda a população mundial (SMITH *et al.*, 2007). Sanjose *et al.* (2010), em estudo de revisão, encontraram HPV em 87% dos cânceres cervicais. Segundo Zur Hausen (2009), mais de 95% das biópsias de cânceres de colo uterino têm HPV de alto risco.

Embora o risco estimado de adquirir infecção cervical pelo HPV seja alto (a maioria das mulheres torna-se infectada durante suas vidas), muitas mulheres que a adquirem não desenvolvem lesões mais graves ou câncer invasivo, porque a maior parte das infecções é transitória e desaparece em dois anos (LEVI *et al.*, 2002a; PLUMMER *et al.*, 2007). O risco de adquirir infecção pelo HPV durante a vida nos Estados Unidos é próximo de 84%, embora a incidência de câncer

cervical seja de aproximadamente 0,7% (THOMISON; THOMAS; SHROYER, 2008).

Acredita-se que a presença do HPV seja indispensável para o desenvolvimento do câncer cervical, mas não suficiente. Outros fatores devem existir para explicar o motivo pelo qual algumas infecções progridem e outras permanecem estáveis ou desaparecem sem sérias consequências. A combinação de fatores de risco, tais como os imunitários, coinfeção pelo HIV e outras DSTs, múltiplos parceiros sexuais, idade da primeira relação sexual e outros cofatores como hábito de fumar e uso de contraceptivos hormonais contribuem para seu desenvolvimento (KIRWAM, 2001; THOMISON; THOMAS; SHROYER, 2008).

Existem mais de 230 tipos de HPV baseados na sequência do DNA viral. Foram identificados mais de 100 tipos de HPV em humanos (incluindo pele e orofaringe), sendo que mais de 40 infectam o trato genital. Desses, 22 são considerados de alto risco ou de risco intermediário e estão relacionados a lesões intraepiteliais de alto grau e câncer invasor. São eles: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 e 83. Os de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, candHPV89 e CP6108) relacionam-se a lesões de baixo grau ou condilomas acuminados (HAWS *et al.*, 2004; MUÑOZ *et al.*, 2002; WALBOOMERS; JACOBS; MANOS, 1999).

Para Woodman *et al.* (2001), as mulheres que desenvolveram infecção cervical pelo HPV tiveram elevado risco de ter NIC (*odds ratio* - OR 7,8 IC 95% 2,7-22,0), sendo o HPV 16 o que apresentou o mais alto risco (OR 8,5 IC 95% 3,7-19,2). De acordo com Trotier *et al.* (2009), a mais forte associação entre lesão intraepitelial cervical escamosa (SIL) e NIC foi a infecção persistente pelo HPV, particularmente pelos tipos 16 e 18. Schuman *et al.* (2003) encontraram HPV em 93% das mulheres que desenvolveram SIL, sendo mais frequentes os HPVs de alto risco.

As mulheres com HPV positivo, conforme Ho *et al.* (1998), tiveram três vezes mais chance de desenvolver SIL que as com HPV negativo. E as que tiveram infecção persistente exibiram risco relativo (RR) de 37,2 (intervalo de confiança - IC 95% 14,6-94,8).

Pesquisa de Franco *et al.* (1999) obteve incidência de 23,6% de infecção cervical pelo HPV após 18 meses nas mulheres previamente com resultado

negativo e a probabilidade duas vezes maior de adquirir HPVs de baixo risco comparados aos de alto risco.

Em estudo caso-controle em mulheres brasileiras para avaliar o papel do HPV no desenvolvimento do câncer cervical invasivo, Eluf-Neto *et al.* (1994) detectaram 84% de HPV nos casos e 17% nos controles. E a associação do câncer cervical com os tipos de HPVs 16-18-31 e 33 foi de 69,7 (IC 95% 28,7-169,6) *versus* 12,0 (IC 95% 5,1-28,5) com outros tipos não identificados.

2.2 Métodos de detecção do HPV

Quando não existem alterações macroscópicas ao exame clínico e à colposcopia que sugiram a presença do HPV, sua detecção somente será possível por meio de testes de identificação do DNA viral, com diferentes níveis de sensibilidade e especificidade. Existem atualmente dois métodos para detecção do DNA viral: a reação em cadeia de polimerase (PCR) e a captura híbrida. A PCR utiliza *primers* para ampliar os genes do capsídeo viral – quando o vírus está presente na amostra – e a captura híbrida localiza os principais tipos de HPV utilizando anticorpos na captura do DNA viral pela formação de DNA-RNA híbridos, com amplificação do sinal que é obtido por quimioluminescência. A PCR, por ser mais sensível, é a mais empregada, mas nem sempre é possível identificar o tipo específico viral com a PCR. O sequenciamento do produto da reação da PCR é considerado o padrão-ouro de detecção do DNA-HPV por vários autores, pela possibilidade de identificar todos os tipos de HPV, inclusive os mais raros e novos (CARMO; FIORINI, 2007; CARVALHO *et al.*, 2010; ELUF-NETO *et al.*, 1994; FONTAINE *et al.*, 2007).

Carvalho *et al.* (2010) demonstraram ser altamente sensível a utilização dos dois métodos, PCR e sequenciamento, na tipagem do HPV. Seu estudo apresentou 87% de sensibilidade para a detecção do DNA HPV.

2.3 A prevalência e incidência da infecção cervical pelo HPV

A prevalência (P) do HPV cervical é mais alta nas mulheres com idade menor de 25 anos em quase todas as regiões geográficas, com diminuição nas que têm maior idade. Em algumas regiões, como África e Américas Central e do

Sul, aparece um segundo pico de prevalência, ocorrendo em diferentes idades acima de 25 anos, por causa de novas infecções provavelmente relacionadas a um novo comportamento sexual (SMITH *et al.*, 2008).

Estudos de metanálise reportaram prevalências diferentes do HPV cervical e essas diferenças tiveram relação com as diferentes regiões geográficas. Smith *et al.* (2003) informaram prevalências variando de 7 a 60%, mas inferiores a 20% em metade das publicações analisadas. Laia *et al.* (2010) ressaltaram prevalência total de 11,7%, com os mais altos índices nas africanas (24%). Sanjose *et al.* (2007) apuraram prevalência de 10,4%, com elevados índices também nas africanas (22,1%). Resultados semelhantes foram os de Veldhuijzen *et al.* (2011), que registraram prevalência total de 12% e, nas africanas, de 34%.

A incidência de infecção cervical pelo HPV teve acentuada variação nos estudos analisados, devido aos diferentes delineamentos desses estudos, principalmente os relacionados a diferentes regiões geográficas, idade e comportamento sexual das pacientes envolvidas na pesquisa, assim como o tempo de seguimento.

Woodman *et al.* (2001) constataram incidência de 44% do HPV após três anos de seguimento. Winer *et al.* (2003) destacaram incidência de 32,3% e Nielsen *et al.* (2009) verificaram incidência 12,8% após seguimento de dois anos. Franco *et al.* (1999), em estudo brasileiro, salientaram 1,3% de novos casos por mês, totalizando 38% após 18 meses de seguimento. Por sua vez, Giuliano *et al.* (2002) acusaram incidência cumulativa de 2,9% ao mês. Veldhuijzen *et al.* (2011) encontraram incidência de 28% em estudo com mulheres africanas.

2.4 A evolução para NIC

A maioria dos cânceres cervicais tem início na zona de transformação, sendo o primeiro estágio a infecção cervical pelo HPV (IC-HPV), a NIC ou SIL. Essas lesões podem regredir, persistir ou progredir para o câncer invasivo, o que ocorre em 1 a 3% dos casos (MICHELIN; OLIVEIRA; MURTA, 2008; MURTA *et al.*, 1999).

As lesões precursoras eram chamadas de displasias, classificadas em leve, moderada e acentuada, conforme o grau de comprometimento epitelial. Richart (1973) propôs nova classificação, denominando de neoplasia intraepitelial

cervical (NIC) e dividindo-as em três grupos: a) NIC 1: lesões correspondentes à displasia leve; b) □NIC 2: lesões correspondentes à displasia moderada; c) □NIC 3: lesões correspondentes à displasia acentuada ou carcinoma *in situ*.

A classificação mais utilizada para citologia oncótica é a do Sistema Bethesda (2001), que a classifica resumidamente em: alterações em células epiteliais (células escamosas atípicas de significado indeterminado - ASCUS; lesões intraepiteliais de baixo grau - LSIL, que incluem HPV e NIC 1; lesões intraepiteliais de alto grau - HSIL, que incluem NIC 2 e NIC 3; e carcinoma de células escamosas) e alterações em células glandulares (células glandulares atípicas de significado indeterminado - AGUS - e adenocarcinoma endocervical) (KANODIA *et al.*, 2007).

A prevalência e incidência de NIC apresentam grandes variações na literatura, que estão relacionadas aos diferentes delineamentos e metodologias dos estudos, tais como: região geográfica, tipo de população estudada, tempo de seguimento e método diagnóstico (citologia ou biópsia).

Kitchener *et al.* (2011), em coorte recente, enfatizaram incidência cumulativa de NIC 2 em 3,88% das mulheres, com seguimento médio de 72,7 meses. A incidência de NIC nas mulheres sem infecção cervical pelo HPV foi de 0,87%, nas mulheres com citologia oncótica normal foi de 1,41%, nas mulheres com infecção cervical pelo HPV foi de 20,12% e naquelas com citologia oncótica alterada foi de 20,53%.

Estudo de Moscicki *et al.* (2001) evidenciou que 19% das mulheres com HPV positivo desenvolveram SIL após seguimento médio de 56 meses. Segundo Woodman *et al.* (2001), as mulheres que desenvolveram infecção cervical pelo HPV tiveram, após três anos de seguimento, alto risco de desenvolverem NIC (OR 7,8 IC 95% 2,7-22,0). No estudo de Trotier *et al.* (2009) 0,5 por 1.000 mulheres-ano desenvolveram SIL.

2.5 A mulher, o HPV e o HIV

O HIV é um retrovírus de RNA que infecta e induz a morte celular, sendo os linfócitos T CD4 o maior alvo. A contagem das células T CD4 é uma forma de determinar o estágio da infecção pelo HIV e é considerada um dos principais marcadores da imunossupressão induzida pelo vírus. A quantificação da carga

viral, outro marcador, mostra o nível de elementos virais no sangue e a sua redução é o objetivo da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) (GREENBLATT; HESSOL, 2001; RACHID; SCHECHTER, 2001).

Com o advento da HAART, mulheres vivendo com o HIV puderam prolongar suas vidas com relativamente boa saúde, podendo engravidar com baixo risco de transmissão vertical, e desfrutar de uma vida praticamente normal (CEJTIN, 2008). Foram notificados 608.230 casos de AIDS no Brasil de janeiro de 1980 até junho de 2011, sendo que 34,6% foram mulheres.

As mulheres HIV positivo com infecção cervical pelo HPV de alto risco têm mais risco de desenvolver HSIL e NIC (BOSCH *et al.*, 1995; BRANCA *et al.*, 2003; FREGA *et al.*, 2006; STRICKLER *et al.*, 2005). Embora as razões para isso ainda não estejam completamente elucidadas, admite-se que estejam relacionadas à imunossupressão causada pela infecção pelo HIV (DELMAS *et al.*, 2000; ELLERBROCK *et al.*, 2000; HAWES *et al.*, 2006). Estudo realizado no Brasil com seguimento de 40 meses revelou incidência de NIC de 13,5% com 4,1 novos casos por ano (ARAUJO *et al.*, 2012) nessas mulheres. Ellerbrock *et al.* (2000) referiram incidência cumulativa de 5 e 20%, respectivamente, nas soronegativas e soropositivas. No estudo de Schuman *et al.* (2003), 9% das soronegativas desenvolveram NIC, contra 35% das soropositivas, enquanto que Six *et al.* (1998) constataram SIL em 4,9 e 27%, respectivamente, nas soronegativas e positivas.

Os marcadores de progressão do HIV, a carga viral alta e a baixa contagem de linfócitos T CD4 podem estar relacionados ao desenvolvimento da lesão do colo uterino (DAVIS *et al.*, 2001; SCHUMAN *et al.*, 2003; STRICKLER *et al.*, 2005). Frisch *et al.* (2000) encontraram RR de 5,4 para as mulheres HIV positivo desenvolverem câncer de colo.

2.6 Fatores demográficos e comportamentais

A infecção cervical pelo HPV é fator necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento do câncer de colo uterino. Além da infecção pelo HIV, outros fatores podem estar associados à etiologia desse tumor, tais como tabagismo, uso de contraceptivos orais, baixa ingestão de vitaminas, outras DSTs concomitantes, início precoce de atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, multiparidade e outros, além de aspectos relacionados à genética e à resposta

imunológica do hospedeiro (GIULIANO *et al.*, 2002; LONGATTO-FILHO *et al.*, 2011; MUÑOZ *et al.*, 2002; SMITH *et al.*, 2003; SIMONETTI *et al.*, 2009).

Metanálise de Smith *et al.* (2008) mostrou que a infecção cervical pelo HPV é mais acentuada nas pacientes jovens, menores de 25 anos, sendo observado um segundo pico em algumas regiões do mundo entre 35 e 50 anos, relacionado à mudança no comportamento sexual dessas mulheres. A idade e o número de parceiros sexuais foram os principais determinantes do risco de infecção cervical pelo HPV, segundo Almonte *et al.* (2001) e Nielsen *et al.* (2009).

2.7 Justificativa do estudo

As neoplasias intraepiteliais cervicais são precursoras do câncer cervical, sendo a infecção cervical pelo HPV condição necessária para o seu desenvolvimento. As mulheres soropositivas para o HIV têm alta prevalência de infecção cervical pelo HPV e de câncer cervical, conforme extensamente descrito na literatura.

A maioria dos estudos brasileiros para avaliar a relação entre a infecção cervical pelo HPV e a presença de NIC tem delineamento transversal (CERQUEIRA *et al.*, 2007; COELHO LIMA *et al.*, 2009; GONÇALVES *et al.*, 1999; LEVI *et al.*, 2002b; LEVI *et al.*, 2004; QUEIROZ *et al.*, 2004; TOZETTI *et al.*, 2006).

Nosso grupo de pesquisa “A mulher e o HIV” desenvolveu vários estudos transversais com diferentes abordagens, envolvendo mulheres soropositivas para o HIV (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; SOUZA; MELO; CASTRO, 2001; TEIXEIRA, 2009; ZIMMERMMANN *et al.*, 2006). Investigação recente de coorte abordando mulheres soropositivas avaliou a incidência de NIC utilizando o estudo histopatológico de biópsias das alterações cervicais como padrão-ouro para o diagnóstico das lesões (ARAUJO *et al.*, 2012).

Os estudos brasileiros de coorte utilizaram a citologia oncótica como padrão diagnóstico de SIL ou realizando a biópsia apenas nas alterações citológicas (DERCHAIN *et al.*, 2008; SCHLECHT *et al.*, 2003).

Do nosso conhecimento este é o primeiro estudo de coorte brasileiro para avaliar a incidência de NIC utilizando a biópsia dirigida por colposcopia para seu diagnóstico, comparando dois grupos de mulheres: HIV positivo e negativo.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a incidência de NIC em mulheres HIV positivo e negativo e os fatores associados com o seu desenvolvimento.

3.2 Específicos

- Identificar a incidência de infecção cervical pelo HPV nos dois grupos e os fatores associados ao seu desenvolvimento.
- Definir os tipos virais e suas relações com o desenvolvimento de NIC.
- Indicar a prevalência de NIC e infecção cervical pelo HPV nos dois grupos e os fatores associados ao seu desenvolvimento.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O presente estudo tem dois componentes: uma coorte e um estudo transversal.

O primeiro é um estudo transversal, tendo sido também realizada a análise comparativa entre os grupos nos quais foram avaliados a prevalência de NIC e de infecção cervical pelo HPV e os fatores associados a essas duas condições: os tipos virais (alto e baixo risco) e os fatores demográficos e comportamentais, a partir de análises uni e multivariadas.

O segundo é uma coorte prospectiva, com dois grupos de pacientes: grupo 1 (pacientes HIV negativo); grupo 2 (pacientes HIV positivo). Foram avaliados a incidência de NIC e os fatores associados ao seu desenvolvimento como objetivo principal. Foram também analisados a incidência de infecção cervical pelo HPV, os tipos virais (alto e baixo risco) e sua relação com o desenvolvimento de NIC, tendo sido realizado estudo comparativo entre os dois grupos.

As pacientes tiveram seguimento mínimo de um ano, com intervalos entre as consultas de seis meses a um ano ou até a ocorrência dos eventos, definidos como a presença de infecção cervical pelo HPV ou a ocorrência de NIC. Todas as pacientes foram submetidas a questionário padronizado na primeira consulta e nas subsequentes (APÊNDICE A), com dados demográficos e comportamentais para avaliar suas possíveis relações com a ocorrência do evento.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

A seleção da amostra da população para este estudo foi por amostra de conveniência. Por razões logísticas (exequibilidade do projeto) as pacientes soronegativas foram selecionadas por meio de procura espontânea no ambulatório que é mantido pela FCMMG. As pacientes soropositivas foram

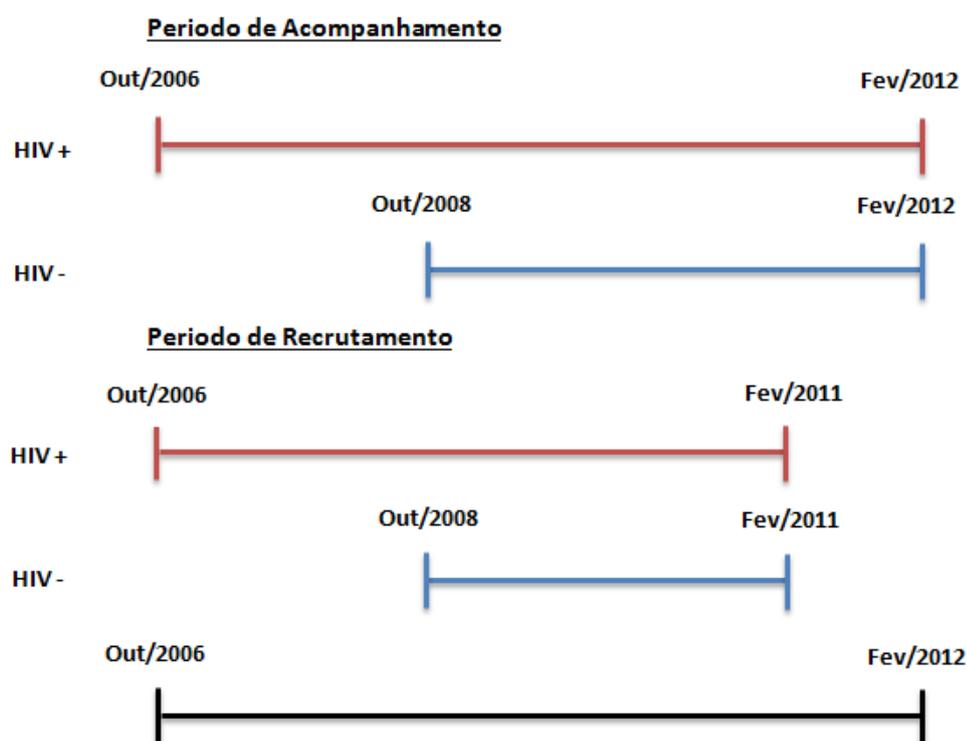
encaminhadas, por infectologistas do ambulatório do CTR-Orestes Diniz, de outros ambulatórios ou de outras cidades.

Foram incluídas apenas pacientes com idade acima de 18 anos; não grávidas; que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE-APÊNDICE B).

Foram excluídas as pacientes menores de 18 anos; as que apresentaram NIC no exame inicial; as hysterectomizadas; e as grávidas.

4.3 Local e período do estudo

FIGURA 1 - Diagrama representativo do período do estudo longitudinal



As pacientes soronegativas (grupo 1) foram avaliadas no ambulatório Affonso Silvano Brandão da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG). O período de entrada das pacientes foi de outubro de 2008 a fevereiro de 2011 e a observação encerrou-se em fevereiro de 2012. Todas as integrantes desse grupo foram entrevistadas e examinadas pelo mesmo examinador (autor) e tiveram os exames de histopatologia realizados pelo mesmo patologista, Dr. José Benedito de Lira Neto (JBLN).

As soropositivas (grupo 2) foram examinadas pelos ginecologistas do grupo de pesquisa “A Mulher e o HIV” do grupo de estudo multicêntrico já citado, no ambulatório de Ginecologia do Centro de Treinamento e Referência para Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP) Orestes Diniz (Prefeitura de Belo Horizonte e Hospital das Clínicas da UFMG) e Ambulatório Jenny Faria (Hospital das Clínicas da UFMG). Os exames de histopatologia foram realizados no Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG.

Para evitar vieses nos resultados, foram adotados os mesmos critérios para coleta de material, avaliação colposcópica e exames de laboratório em ambos os grupos.

4.4 Variáveis do estudo

4.4.1 Medidas de resultado (evento)

Foram realizadas biópsias dirigidas de todas as alterações colposcópicas e a existência de NIC foi definida pelo exame histopatológico do material dessas biópsias. A ausência de NIC foi definida como colo uterino sem lesão intraepitelial cervical à citologia oncótica e com colposcopia normal ou com resultado de biópsia negativo para NIC, quando realizada. A pesquisa de infecção cervical pelo HPV foi realizada na primeira consulta e em todas as consultas subsequentes.

- Prevalência de NIC: mulheres que apresentaram NIC na primeira consulta, diagnosticada pelo exame histopatológico das biópsias dirigidas colposcopicamente.
- Incidência de NIC: evolução para NIC nas mulheres que, na consulta inicial ou anterior, não apresentaram NIC.
- Prevalência de infecção cervical pelo HPV: mulheres com HPV na primeira consulta, detectado pelo sequenciamento ou PCR de coleta de material cervical.
- Incidência de infecção cervical pelo HPV: detecção do HPV após resultado negativo na primeira consulta ou na consulta anterior.

- Associação dos fatores de risco com o desenvolvimento de NIC e infecção cervical pelo HPV.

4.4.2 Medidas de exposição

As variáveis consideradas de exposição, coletadas em todas as consultas, foram as seguintes: infecção cervical pelo HPV; dados sociodemográficos e comportamentais (QUADRO 1).

QUADRO 1 - Definições e categorias das variáveis de possíveis fontes de infecção, comportamento de risco ou de progressão para infecção cervical pelo HPV e NIC.

Variável	Definição da variável	Categorias
Idade	Número de anos completos	
Estado civil	Tipo de relacionamento	1. solteira, separada, divorciada 2. casada, união estável, viúva
Sexarca	Idade da primeira relação sexual	
Escolaridade	Número de anos de educação regulamentar	
Gestações	Número	
Partos	Número	
Abortos	Número	
Parceiros sexuais	Número de parceiros sexuais durante a vida	1. ≤ 3 parceiros 2. > 3 parceiros
Parceiros sexuais no último ano	Número de parceiros sexuais no último ano	1. < 1 parceiro 2. ≥ 1 parceiro
Tabagismo	Uso de cigarro	1. fumante - ex-tabagista 2. não fumante
Tipo de trabalho	Trabalha dentro do lar ou fora do lar	1. do lar 2. fora do lar
Contracepção	Método contraceptivo atual	1. condom - condom + outro método 2. não uso de condom

4.4.3 Coleta dos dados

4.4.3.1 Entrevista estruturada

Para a coleta dos dados, todas as pacientes foram submetidas a questionário estruturado e padronizado, aplicado na primeira consulta e nas subsequentes (APÊNDICE A) após assinarem o TCLE (APÊNDICE B) e respeitando-se os critérios de inclusão e exclusão.

4.4.3.2 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.

4.4.3.3 Detecção e tipagem do HPV

As amostras foram coletadas por meio de raspado cuidadoso na mucosa do colo uterino, com auxílio de espátula de Ayre. O material obtido foi colocado em um tubo vacutainer 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 Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da UFMG, 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.

4.4.3.4 Citologia oncológica

A coleta para a citologia oncológica foi feita 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). As citologias do grupo 1 (HIV negativo) foram todas realizadas pelo mesmo citopatologista (JBLN) e as do

grupo 2 (HIV positivo) pelos citopatologistas do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UFMG.

4.4.3.5 Colposcopia

Utilizou-se o colposcópico da marca Leisegang com aumento de 13 vezes, disponível nos dois ambulatorios.

Técnica: aplicação de ácido acético a 3% sobre o colo uterino para limpeza e retirada do muco cervical. Pesquisa de alterações colposcópicas (áreas acetobranças, pontilhados, mosaicos e vascularização atípica). Aplicação de solução de Schiller, observando-o novamente ao colposcópico. Aplicação de solução de bissulfito de sódio a 5% buscando-se associações entre as áreas colposcopicamente alteradas e as áreas iodo negativas. Reaplicação do ácido acético para melhor observação dessas lesões ao colposcópico. Todas as alterações colposcópicas foram 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 (WILBANKS GD, 1991).

4.4.3.6 Biópsia de colo uterino

As biópsias foram dirigidas pela colposcopia em um ou mais locais de mais alteração, utilizando-se pinças apropriadas. O material biopsiado foi fixado em formol a 10%. As biópsias do grupo 1 (HIV negativo) foram todas realizadas e analisadas pelo mesmo patologista (JBLN) e as do grupo 2 (HIV positivo) pelos patologistas do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG. Os critérios diagnósticos utilizados nos serviços foram aqueles descritos por Wright *et al.* (2002), baseado na classificação proposta por Richart (1973) (ANEXO C), que classificou as lesões precursoras do câncer cervical em três grupos: NIC 1 ou displasia leve, NIC 2 ou displasia moderada, NIC 3 ou displasia acentuada/carcinoma in situ.

4.4.3.7 Exames laboratoriais

As pacientes do grupo 1 (HIV negativo) foram submetidas a teste para detecção do HIV na primeira consulta e em todas as consultas subsequentes. As pacientes HIV positivo já apresentavam exames confirmatórios da infecção, pois todas faziam parte da coorte do estudo multicêntrico e eram acompanhadas por infectologistas do CTR-DIP Orestes Diniz.

4.4.4 Testes de biologia molecular para HPV

4.4.4.1 Processamento das amostras

O DNA foi extraído usando-se a resina chelante Chelex 100 (BioRad), segundo protocolo descrito por Carvalho *et al.* (2010). Para controle de qualidade do DNA, foi amplificado o gene da globina em todas as amostras. A PCR foi realizada em volume final de reação de 50 μ L, contendo 10 μ L do DNA, 5 μ L tampão 10X (100 mM Tris-HCl [pH 8,8]500 mM KCl), 3 μ L $MgCl_2$, 1 μ L *deoxynucleotide triphosphates* (dNTPs) [200 μ M], 2,5 μ L de cada iniciador a 10 pmol/ μ L e 2,5 UI de Taq DNA polimerase.

As condições de amplificação foram: 94°C por 1 min; seguindo-se 30 ciclos de 90°C por 30 seg, 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 foram excluídas do estudo. A detecção do HPV por PCR foi feita em sistema de nested-PCR, usando-se os iniciadores MY09/11 e GP5+/6+. 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 μ L, contendo 1 μ L da primeira reação, 5 μ L tampão 10X (100 mM *tris hydrochloride* - Tris-HCl [pH 8,8]500mM KCl), 3 μ L $MgCl_2$, 1 μ L dNTPs [200 μ M], 2,5 UI de cada iniciador a 10 pmol/ μ L e 2,5 UI de Taq DNA polimerase. As condições de amplificação foram: 94°C por 4 min; seguindo-se 40 ciclos de 94°C por 30 seg, 45°C por 1 min e 72°C por 1min e 30 seg e extensão final de 72°C por 10 min.

4.4.4.2 Sequenciamento

Cerca de 30 µL do produto da nested-PCR de cada amostra foi purificado e sequenciado usando-se o *kit BigDye Terminator* versão 3.1 (*Applied Biosystems*) e o iniciador Gp6+ (4 pmol/µL), segundo instruções do fabricante. Cada sequência obtida foi editada, selecionando-se um segmento de 30 nucleotídeos. O tamanho e a localização desse segmento da região amplificada L1 foram escolhidos com base no grau de polimorfismos apresentado e de acordo com métodos de tipagem do HPV por sequenciamento já publicados. As sequências de 30 nucleotídeos obtidas foram alinhadas por meio do programa Bioedit (versão 7.0) com sequências de referência do HPV obtidas da base de dados ICTVdB (<http://www.ictvdb.rothamsted.ac.uk/>). A seguir foi feita análise complementar das sequências obtidas a partir do Blast (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>).

4.4.4.3 PCR tipo-específica

O DNA das amostras foi amplificado com iniciadores específicos para os tipos HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 56 e 58 em reações independentes. A PCR foi realizada em volume final de reação de 50 µL, contendo 5 µL do DNA, 5 µL tampão 10X (100 mM Tris-HCl [pH 8,8] 500 mM *potassium chloride* - KCl), 3 µL MgCl₂, 1 µL dNTPs [200 µM], 2,5 µL de cada iniciador a 10 pmol/µL e 2,5 UI 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 – por 2 min, HPV 11 61°C – 2 min, HPV18 58°C – por 2 min e HPV33 50°C – por 2 min. O produto final foi submetido à eletroforese em gel de agarose 2% tratado com brometo de etídio e analisado sob luz UV (CARVALHO *et al.*, 2010).

4.4.4.4 Processamento das amostras no período do estudo

Os testes de biologia molecular para detecção do HPV foram realizados da seguinte forma:

- a) Entre outubro de 2006 a fevereiro de 2008 era realizada primeiro a PCR para os tipos: 6, 11, 16, 18, 31, 33 e 35 e, caso houvesse tipos virais diferentes dos citados anteriormente, era realizado o sequenciamento;
- b) A partir de março de 2008 passou-se a realizar em primeiro lugar o sequenciamento. Caso houvesse múltiplos tipos de HPV, impedindo o diagnóstico do tipo viral, era realizada a PCR. Foram acrescentados mais quatro tipos virais (39, 45, 56 e 58) no processo da PCR. Desta forma a PCR, quando era realizada, detectava 11 tipos virais: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 56 e 58, segundo as especificações de Carvalho *et al.* (2010).

Na realização do sequenciamento, caso houvesse múltiplos tipos de HPV em que a mistura das sequências virais impedia o diagnóstico do tipo viral, o resultado final seria HPV positivo, sem tipagem definida.

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

A literatura é controversa em definir quais são os tipos de HPV de alto risco. Segundo Muñoz *et al.* (2002), são considerados de alto risco 16 tipos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 73 e 82) e provavelmente de alto risco três tipos (26, 53 e 66). Giuliano *et al.* (2002) consideraram de alto risco 18 tipos, considerando o tipo 53 de baixo risco e como de alto risco, além dos citados, os tipos 55, 82 e 83. Weaver *et al.* (2011) destacaram 21 tipos de alto risco, incluindo os tipos 59, 66, 67, 68, 69, 70 e IS39, além dos já citados anteriormente, e o tipo 53, considerado de alto risco. Naucler *et al.* (2007) consideraram 14 tipos de alto risco e Veldhuijzen *et al.* (2011) 16 tipos, todos já relacionados por esses autores.

Baseado nesses dados, considerou-se em nosso trabalho como de alto risco os seguintes 22 tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 e 83.

Resultados possíveis para ambos os grupos:

- a) Resultado negativo: na ausência de detecção do vírus.
- b) Reação inibidora: quando não foi possível a amplificação do DNA pelo gene da globina, não sendo possível a análise da presença ou não do HPV.
- c) HPV positivo com o(s) tipo(s) virais definidos.

e) HPV positivo com múltiplos tipos não detectáveis.

4.5 Cálculo amostral

Para calcular o tamanho da amostra foi utilizada a metodologia proposta por Diggle *et al.* (2002), considerando prevalência de NIC de 8% e risco relativo de 4,5 (ELLERBROCK *et al.*, 2000). No QUADRO 2 pode-se verificar o tamanho da amostra necessário para o estudo, variando o número de medidas no tempo no mesmo indivíduo, medida de correlação entre as respostas do mesmo indivíduo e o poder do teste.

QUADRO 2 - Quadro representativo da análise do cálculo amostral

Tamanho da Amostra em cada Grupo	Nível de Significância	Poder do teste	RR	Coefficiente de Correlação	Medidas no tempo
30	5%	80%	4,5	0	2
45				0,5	
60				1	
20	5%	80%	4,5	0	3
40				0,5	
60				1	
40	5%	90%	4,5	0	2
60				0,5	
79				1	
26	5%	90%	4,5	0	3
53				0,5	
79				1	

Tamanho da amostra considerando risco relativo de NIC de 4.5 entre HIV positivo e HIV negativo (ELLERBROCK *et al.*, 2000)

Considerando-se que neste estudo a média de retornos foi de aproximadamente dois e supondo-se que o coeficiente de correlação entre as respostas de um mesmo indivíduo é 0,5 (neste estudo houve evidências de que o coeficiente de correlação é um pouco abaixo de 0,5), pode-se verificar que, com 45 pacientes em cada um dos grupos, alcançou-se poder de 80% e com 60 pacientes o poder foi de 90%.

É interessante destacar que quando o coeficiente de correlação entre as respostas de um mesmo indivíduo é 1,0, o estudo é equivalente ao transversal e independe da quantidade de medidas no tempo. Vale salientar também que o poder de 80% geralmente é adotado como um mínimo adequado para o cálculo de tamanho da amostra nas mais diversas áreas do conhecimento.

Assim, para o presente estudo foi considerado necessário obter a amostra de 60 pacientes para cada grupo.

4.6 Análise estatística

4.6.1 Estudo transversal

Para verificar se as variáveis sociodemográficas eram diferentes entre as pacientes que tiveram apenas a primeira consulta e aquelas que tiveram ao menos um retorno, foi empregado o teste de Mann-Whitney e Qui-Quadrado.

Para comparar os grupos de acordo com a infecção pelo HIV na primeira consulta, considerando-se todas as variáveis (menarca, sexarca, número de parceiros sexuais durante toda a vida, número de parceiros sexuais no último ano, tabagismo, tempo de tabagismo, tempo de ex-tabagismo, uso de drogas injetáveis, tipo de trabalho, tempo de escolaridade, contracepção atual, número de gestações, partos e abortos), foram utilizados os testes de Mann-Whitney e o Qui-Quadrado, sendo que, quando necessário, a inferência para o teste Qui-Quadrado foi realizada via simulação Monte Carlo.

Para avaliar os fatores que influenciaram na presença de NIC e na infecção cervical pelo HPV, foram realizadas regressões univariadas logísticas via equação de estimação generalizada (GEE). Como os dados estão desbalanceados, pois os tempos de retorno após a primeira consulta eram diferentes entre os pacientes, a matriz de trabalho simétrica composta foi usada para tratar a estrutura de

dependência entre as medidas repetidas de um mesmo indivíduo. Foi utilizado p-valor de 0,15 para seleção das potenciais preditoras nos modelos univariados. O modelo multivariado foi ajustado empregando-se todas as potenciais preditoras como variáveis explicativas e, a partir do algoritmo de Backward, foi encontrado o modelo final para inferência.

Para investigar os fatores que influenciaram na multiplicidade do HPV e no risco do HPV, também foram realizadas regressões univariadas ordinais logísticas via GEE. Dessa forma, foi modelado para a multiplicidade do HPV:

$$Prob(Multiplicidade \geq k),$$

sendo $k=0,1,2$, em que $k=0$ significa ausência de HPV; $k=1$ somente um tipo de HPV; e $k=2$ mais de um tipo de HPV. Já para o risco de HPV, foi modelado:

$$Prob(Risco \geq k),$$

sendo $k=0,1,2$, em que $k=0$ significa ausência de HPV; $k=1$ HPV de baixo risco; e $k=2$ HPV de alto risco. Desta forma, foi modelada a possibilidade de se encontrar pior resultado: mais de um tipo de HPV e HPV de alto risco são piores que ausência ou apenas um tipo e HPV de baixo risco. Para multiplicidade do HPV e risco do HPV, também foi utilizada a matriz de trabalho simétrica composta para tratar a estrutura de dependência entre as medidas repetidas de um mesmo indivíduo. Foi utilizado p-valor de 0,15 para seleção das potenciais preditoras nos modelos univariados. O modelo multivariado foi ajustado adotando-se todas as potenciais preditoras como variáveis explicativas. E utilizando o algoritmo de Backward, foi encontrado o modelo final para inferência.

4.6.2 Estudo de coorte

Para estimar o tempo de surgimento de NIC e de infecção cervical pelo HPV foi utilizado o estimador Kaplan-Meier e, a seguir, foi usado o teste de *Logrank* para comparar as curvas dos dois grupos.

Para verificar os fatores que influenciam no tempo de surgimento do HPV e NIC, foram ajustadas regressões univariadas de Cox. Com p-valor de 0,15 foram selecionadas as potenciais preditoras para o modelo multivariado. A regressão multivariada de Cox foi ajustada utilizando-se todas as potenciais variáveis preditoras. E usando-se o algoritmo de Backward, foi encontrado o modelo final

para inferência. Os critérios de censura foram as mulheres que chegaram ao final do estudo e não apresentaram infecção cervical pelo HPV e/ou NIC.

O cálculo da incidência pessoas-tempo foi obtido dividindo-se o número de pessoas que tiveram os eventos (Infecção cervical pelo HPV ou NIC) durante o período de tempo do estudo pelo somatório do tempo (meses) que cada pessoa permaneceu no estudo, multiplicado por 100.

O *software* utilizado na análise foi R versão 2.13.0, que pode ser obtido em www.R-project.org.

4.7 Considerações éticas

Este estudo é parte integrante do estudo em andamento intitulado “Programa multicêntrico para controle e prevenção das lesões cervicais de alto grau e do câncer cérvico-uterino em mulheres portadoras do HIV”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG), sob o parecer n° 085/02.

O presente estudo foi aprovado pelos seguintes Comitês de Ética em Pesquisa (ANEXO A):

- Comitê de Ética do Hospital Universitário São José - Faculdade de Ciências Médicas de MG sob o n° 087-07.
- Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP) parecer n° 289-2008.
- Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte da Prefeitura de Belo Horizonte (CEP-SMSA/PBH) sob o n° 054-2008.

5 RESULTADOS

5.1 Descrição das pacientes atendidas

- Grupo 1 (pacientes HIV negativo)

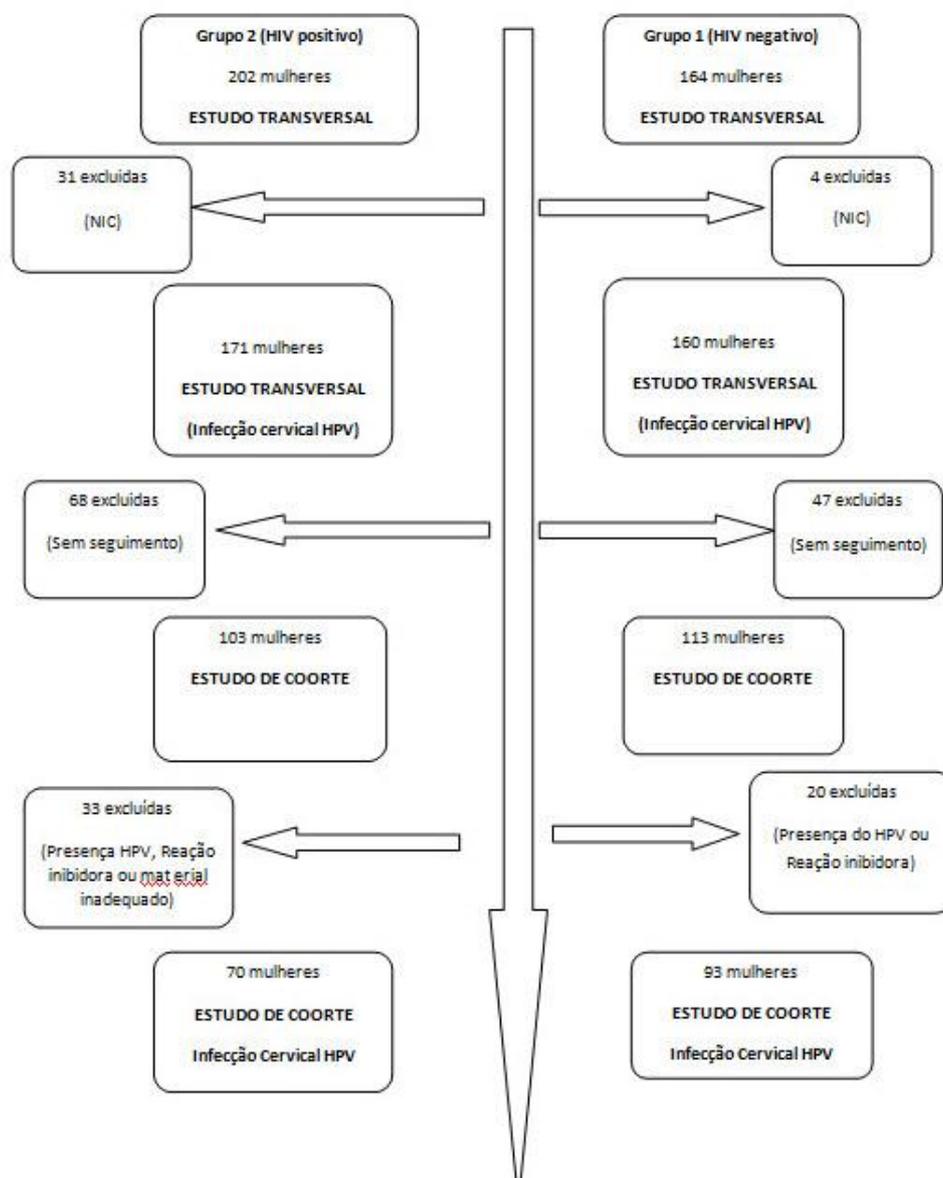
Foram atendidas 164 pacientes com informações conclusivas sobre a colposcopia e biópsia de colo uterino, sendo quatro excluídas por apresentarem NIC na primeira consulta. Foram selecionadas 160 pacientes para participarem do estudo de coorte, num total de 350 consultas realizadas no período de 28 de outubro de 2008 até 7 fevereiro de 2012 (total de 1.225 dias).

- Grupo 2 (pacientes HIV positivo)

Foram atendidas 202 pacientes com informações conclusivas sobre colposcopia e biópsia do colo uterino, sendo 31 excluídas por apresentarem NIC na primeira consulta. Foram selecionadas 171 pacientes para participarem do estudo de coorte, no total de 454 consultas realizadas no período de 2 de outubro de 2006 a 22 fevereiro 2012 (total de 1.964 dias).

Participaram do estudo transversal para estudo de prevalência de NIC 202 mulheres HIV positivo e 164 HIV negativo e para estudo transversal de prevalência de infecção cervical pelo HPV 171 mulheres HIV positivo e 160 HIV negativo. Participaram do estudo longitudinal para diagnóstico de NIC, com ao menos um retorno, 103 mulheres HIV positivo e 113 HIV negativo. E para estudo longitudinal de infecção cervical pelo HPV, 70 mulheres HIV positivo e 93 HIV negativo que não apresentavam infecção cervical pelo HPV na primeira consulta, conforme mostrado na FIGURA 2.

Figura 2- Fluxograma representativo do recrutamento das mulheres para análise de Infecção Cervical pelo HPV e NIC



O período de recrutamento neste estudo iniciou-se em outubro de 2006 para as HIV positivo e em outubro de 2008 para as HIV negativo, finalizado para ambos os grupos em fevereiro de 2011. Todas as pacientes do estudo longitudinal tiveram ao menos um ano de seguimento, que terminou em fevereiro de 2012.

No estudo longitudinal o número médio de retornos nas HIV negativo foi de 2,13, com tempo médio entre as consultas de 1,03 ano e de 2,26 retornos nas HIV positivo com tempo médio entre as consultas de 0,87 ano (TAB. 1).

TABELA 1 - Número de consultas realizadas com Média e DP

HIV	Medidas descritivas das				Total de consultas
	consultas				
	Média	DP	Mín.	Max.	
Positivas	2,26	1,49	1	7	454
Negativas	2,13	0,92	1	4	350

DP= desvio-padrão.

O número de perdas (definido como as pacientes que tiveram apenas a primeira consulta e não entraram na coorte) foi de 28,7% (47 pacientes) nas soronegativas e de 33,7% (68 pacientes) nas soropositivas. Pelo teste do Qui-Quadrado não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,21$) (TAB. 2).

TABELA 2 - Análise comparativa das mulheres excluídas do estudo de coorte

	Perdas				Total	P-valor
	Não		Sim			
	N	%	N	%		
Soropositivas	134	66,3	68	33,7	202	100
Soronegativas	117	71,3	47	28,7	164	100
Total	251	68,5	115	31,4	366	100

Considerando somente as pacientes da coorte, o tempo médio de permanência no estudo foi de 1,43 anos nas HIV positivo e de 1,64 anos nas HIV negativo, enquanto que o tempo mediano de permanência foi de 1,44 anos nas HIV positivo e de 1,87 anos nas HIV negativo.

A análise comparativa entre as perdas e as pacientes que permaneceram no estudo demonstrou diferenças significativas apenas nas variáveis “tipo de trabalho” e “estado civil”. As mulheres solteiras, separadas ou viúvas e as que não trabalham fora do lar foram as que tiveram mais baixo número de faltas ($p=0,028$ e $0,034$, respectivamente).

5.2 Características sociodemográficas e de comportamento

As características sociodemográficas e de comportamento, divididas em variáveis quantitativas e qualitativas dos dois grupos, estão nas TAB. 3 e 4.

A análise da TAB. 3 mostra as diferenças nas variáveis quantitativas que foram estatisticamente significativas: a mediana da sexarca foi de 18 e 17 anos e a mediana de escolaridade foi de oito e sete anos, respectivamente, nas HIV negativo e positivo; a mediana do número de gestações foi de dois para as HIV negativo e três para as HIV positivo, sendo o número de partos e abortos também mais alto nas HIV positivo. As outras variáveis: idade, menarca e tabagismo não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos.

TABELA 3 - Distribuição das frequências das variáveis quantitativas sócio demográficas, de comportamento e de progressão para infecção cervical pelo HPV e NIC

Variáveis		HIV+	HIV-	Valor p
Idade	N	160	158	
	Média (DP)	36,7	35,3	
	Mediana (1Q/3Q)	36 (30/43)	32 (26/44)	0,0991
Menarca	N	153	158	
	Média (DP)	12,9 (0,1)	13,0 (0,1)	
	Mediana (1Q/3Q)	13 (12/14)	13 (12/14)	0,5279
Sexarca	N	154	158	
	Média (DP)	17,3 (0,3)	18,3 (0,3)	
	Mediana (1Q/3Q)	17 (15/19)	18 (16/20)	0,0243
Escolaridade	N	152	158	
	Média (DP)	6,9 (0,3)	7,9 (0,2)	
	Mediana (1Q/3Q)	7 (4/10)	8 (6/10)	0,0052
Tabagismo (tempo)	N	45	49	
	Média (DP)	216,1 (19,9)	165,8 (14,5)	
	Mediana (1Q/3Q)	192 (120/348)	156,0 (84/240)	0,0832
Gestações	N	155	158	
	Média (DP)	3,4 (0,2)	2,3 (0,2)	
	Mediana (1Q/3Q)	3 (2/4)	2 (1/3)	0,0000
Partos	N	155	158	
	Média (DP)	2,8 (0,1)	1,9 (0,1)	
	Mediana (1Q/3Q)	2 (1/4)	2 (1/3)	0,0001
Abortos	N	155	158	
	Média (DP)	0,6 (0,1)	0,4 (0,1)	
	Mediana (1Q/3Q)	0 (0/1)	0 (0/0)	0,0491

Teste de Mann-Whitney- N=número, DP= Desvio-padrão, 1Q/3Q= primeiro e terceiro quartis.

A análise da TAB. 4 mostra que: a chance de se observar pacientes que trabalham fora do lar no grupo HIV positivo é aproximadamente metade (0,43) da chance do grupo HIV negativo; as pacientes soropositivas realizaram mais exames de rotina que as soronegativas; nas soropositivas a chance de encontrar pacientes com mais de três parceiros sexuais durante toda a vida é mais alta que nas soronegativas; o método contraceptivo “uso de condom” (condom ou condom + outros métodos) foi mais presente nas soropositivas, enquanto que nas soronegativas os demais métodos foram mais presentes.

TABELA 4 - Distribuição das frequências das variáveis categóricas sócio demográficas, de comportamento e de progressão para infecção cervical pelo HPV e NIC

Variáveis	HIV				Total		P-valor	OR	IC 95%
	Negativo n	(%)	Positivo n	(%)	n	%			
Estado civil	Solteira/separada/ divorciada	55	34,8	59	35,5	114	35,2	0,899	0,968
	União estável/ casada/viúva	103	65,2	107	64,5	210	64,8		
Tabagismo	Não	107	67,7	92	59,7	199	63,8	0,144	1,414
	Sim	51	32,3	62	40,3	113	36,2		
Drogas injetáveis	Não	160	100,0	151	98,7	311	99,4	0,244	2,105
	Ex-usuário	0	0,0	2	1,3	2	0,6		
Trabalho	Do lar	53	33,5	81	53,6	134	43,4	<0,001	0,436
	Fora do lar	105	66,5	70	46,4	175	56,6		
Motivo	Outros	85	53,8	35	21,9	120	37,7	<0,001	4,159
	Exame rotina	73	46,2	125	78,1	198	62,3		
Número parceiros	> 3	53	34,0	75	50,0	128	41,8	<0,001	0,515
	≤ 3	103	66,0	75	50,0	178	58,2		
Nº parceiros último ano	Não teve	143	91,1	114	85,1	257	88,3	0,111	1,792
	≥ 1	14	8,9	20	14,9	34	11,7		
Métodos contraceptivos	Outros	123	87,2	26	22,4	149	58,0	<0,001	23,654
	Condom + outro método	18	12,8	90	77,6	108	42,0		

OR-Odds Ratio; IC-Intervalo de confiança.

Tabela 5- Distribuição das frequências das cargas virais, contagem de células CD4 e HAART nas soropositivas

N pacientes	N pacientes	
	AIDS	Não AIDS
	67	85
Carga viral		
N	30	55
Média (DP)	78441 (134119)	14317 (27128)
Mediana (mínima/máxima)	2991 (67/500000)	2875 (62-14904)
Células CD4		
n	67	83
Média (DP)	418 (307)	595 (249)
Mediana (mínima/máxima)	407 (15-1466)	563 (204-1289)
HAART		
	N pacientes (171)	
Uso	109	
Uso temporário	22	
Não uso	40	

5.3 Resultados do estudo transversal:

5.3.1 Prevalência de NIC e infecção cervical pelo HPV

Neste estudo foram compilados resultados de 202 mulheres HIV positivo e 164 mulheres HIV negativo para estudo de prevalência de NIC e 171 mulheres HIV positivo e 160 mulheres HIV negativo para estudo de prevalência de infecção cervical pelo HPV.

A prevalência dos principais tipos de HPV encontrados neste estudo encontra-se relacionada na TAB. 6.

TABELA 6 - Distribuição das frequências dos tipos virais de HPV

HPV	NIC							
	Não				Sim			
	HIV negativo		HIV positivo		HIV negativo		HIV positivo	
	Prevalência		Prevalência		Prevalência		Prevalência	
	n	%	n	%	n	%	n	%
HPV6	5	9,4	8	8,2	0	0,0	5	12,2
HPV11	0	0,0	1	1,0	0	0,0	2	4,9
HPV16	13	24,5	15	15,4	2	50,0	7	17,0
HPV18	4	7,5	2	2,1	0	0,0	2	4,9
HPV31	1	1,9	3	3,1	0	0,0	4	9,8
HPV33	3	5,7	13	13,4	0	0,0	5	12,2
HPV35	1	1,9	6	6,2	2	50,0	2	4,9
HPV45	0	0,0	3	3,1	0	0,0	1	2,4
HPV52	1	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0
HPV55	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
HPV56	3	5,7	5	5,1	0	0,0	5	12,2
HPV58	0	0,0	5	5,1	0	0,0	2	4,9
HPV59	1	1,9	1	1,0	0	0,0	0	0,0
HPV62	6	11,3	4	4,1	0	0,0	1	2,4
HPV66	1	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0
HPV67	1	1,9	2	2,1	0	0,0	0	0,0
HPV68	0	0,0	1	1,0	0	0,0	0	0,0
HPV70	1	1,9	1	1,0	0	0,0	0	0,0
HPV81	1	1,9	3	3,1	0	0,0	0	0,0
Outros*	11	20,7	24	24,7	0	0,0	5	12,2

A prevalência de NIC no grupo de mulheres HIV negativo foi de 2,4%, enquanto que nas soropositivas foi de 15,3%, sendo essa diferença significativa pelo teste Exato de Fisher ($p < 0,001$).

A prevalência de infecção cervical pelo HPV nas HIV negativo foi de 37,1%, enquanto que nas HIV positivo foi de 55,5%, sendo essa diferença significativa ($p = 0,0018$).

Na TAB. 7 verifica-se que a prevalência de NIC foi mais elevada entre as pacientes que tinham infecção cervical pelo HPV em ambos os grupos.

TABELA 7 - Distribuição das frequências de NIC relacionadas com infecção cervical pelo HPV

HPV		Prevalência			
		NIC			
		Ausente		Presente	
		n	(%)	n	(%)
HIV +	Negativo	71	43,8	6	19,3
	Positivo	91	56,1	25	80,6
HIV -	Negativo	90	62,9	0	0,0
	Positivo	53	37,1	4	100

A prevalência total de infecção cervical pelo HPV de alto risco foi mais alta nas HIV positivo (61/171 mulheres, correspondendo a 35,7%) que nas HIV negativo (33/140 mulheres, correspondendo a 23,6%). $p=0,021$ (qui-quadrado).

A maioria das mulheres que tiveram NIC apresentou HPV de alto risco: 57,7% das HIV positivo e 100% das HIV negativo. As mulheres HIV positivo tiveram maior taxa de infecções por HPV de múltiplos tipos, conforme as TAB. 8 e 9.

TABELA 8 - Distribuição das frequências de NIC relacionadas com o tipo de Infecção cervical pelo HPV

HPV		Prevalência			
		NIC			
		Ausente		Presente	
		n	(%)	n	(%)
HIV positivo	Negativo	73	50,3	6	23,1
	Baixo risco	26	17,9	5	19,2
	Alto risco	46	31,7	15	57,7
HIV negativo	Negativo	90	66,2	0	0,0
	Baixo risco	17	12,5	0	0,0
	Alto risco	29	21,3	4	100

TABELA 9 - Distribuição das frequências de Infecção cervical por múltiplos tipos de HPV relacionadas status do HIV

		Multiplicidade	n	(%)
HIV positivo	1 tipo		64	43,8
	2 ou mais tipos		9	6,2
HIV negativo	1 tipo		46	33,8
	2 ou mais tipos		0	0,0

O HPV 16 foi o tipo viral prevalente, ocorrendo em 11,3 e 10,2% das mulheres HIV positivo e negativo, sendo também o tipo predominante nas mulheres que tiveram e não tiveram NIC nos dois grupos, conforme demonstra as TAB. 10 e 11.

TABELA 10 - Distribuição da frequência de Infecção cervical pelo HPV 16 relacionadas com o status do HIV

	HPV 16	
	N/total	(%)
HIV +	22/195	11,3
HIV -	15/147	10,2

TABELA 11 - Distribuição da frequência de NIC relacionados com Infecção cervical pelos principais tipos de HPV

	NIC Presente			NIC Ausente		
	Tipo viral	n	(%)	Tipo viral	n	(%)
HIV +	16	4	28,6	16	15	26,3
	56	4	28,6	33	13	22,8
	31	2	14,3	35	6	10,5
	33	2	14,3			
HIV -	16	7	25,0	16	13	41,9
	56	5	17,9	18	4	12,9
	33	5	17,9	33	3	9,7
				56	3	9,7

5.3.2 Análise dos fatores demográficos e de comportamento em caso de NIC

Para investigar os fatores que influenciaram na presença de NIC, foram ajustadas regressões univariadas, utilizando-se a matriz de trabalho simetria composta para tratar a dependência entre as medidas repetidas de um mesmo indivíduo. Na TAB. 12 conhecem-se as análises dos modelos univariados.

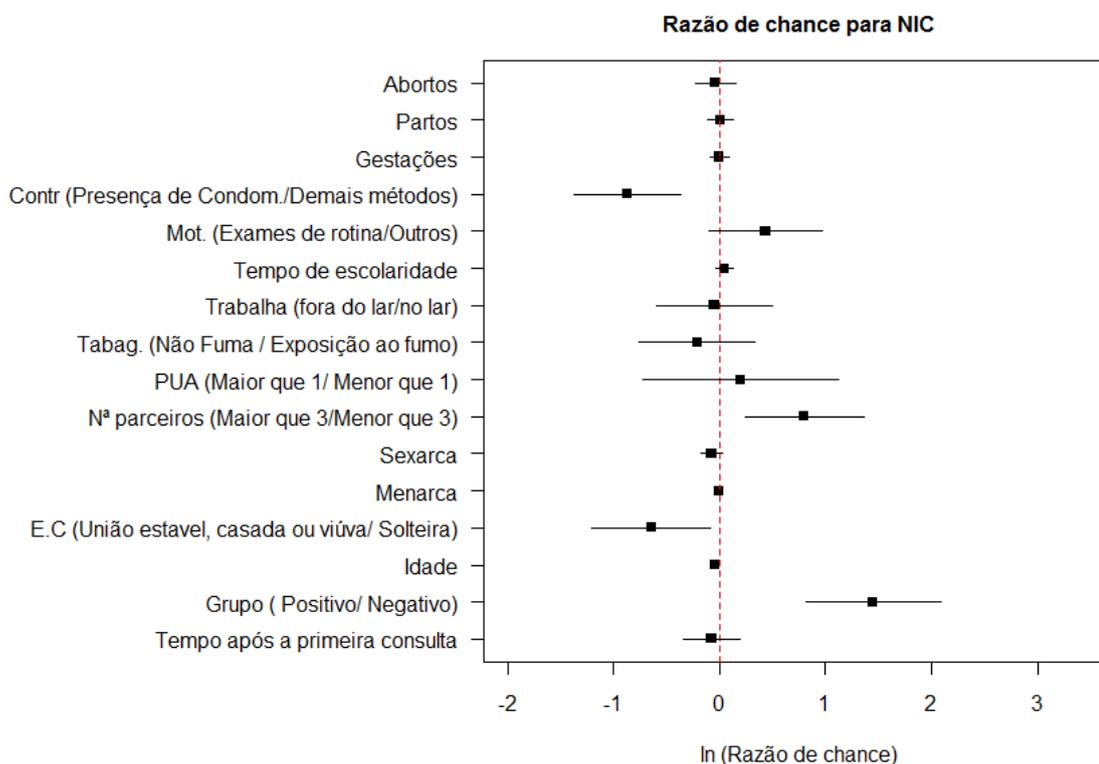
TABELA 12 - Análise univariada da presença de NIC segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão

Variáveis explicativas	P-valor	OR	IC 95%
Tempo após a primeira consulta	0,6633	0,95	0,74-1,22
Grupo: HIV positivo	0,0001	4,36	2,10-9,04
Idade	0,0009	0,96	0,94-0,98
Estado civil			
União estável/casada/viúva	0,0207	0,54	0,32-0,91
Idade na menarca	0,8249	1,00	0,98-1,02
Idade na sexarca	0,1212	0,92	0,84-1,02
> 3 parceiros sexuais durante a vida	0,0070	2,26	1,25-4,10
>1 parceiro no último ano	0,6146	1,26	0,51-3,13
Tabagismo			
Não fuma	0,5399	1,18	0,69-2,02
Trabalha fora do lar	0,8443	0,95	0,55-1,63
Tempo de escolaridade	0,2894	1,04	0,96-1,13
Motivo da consulta - exames de rotina	0,1478	1,51	0,86-2,63
Método contraceptivo			
Uso de algum método contraceptivo	0,0004	0,41	0,25-0,68
Número de gestações	0,9112	0,99	0,91-1,09
Número de partos	0,9936	1,00	0,89-1,13
Número de abortos	0,6055	0,95	0,79-1,15

A partir da análise dos modelos univariados, ressalta-se que os fatores que aumentaram a chance de NIC foram o HIV (as pacientes soropositivas tiveram mais chance) e o número de parceiros sexuais acima de três. Os fatores que diminuíram a chance de NIC foram a idade (a chance diminui a cada ano), a condição de união estável, casada ou viúva e o uso de condom.

No GRÁF. 1 pode-se visualizar o logaritmo das razões de chance e seus respectivos intervalos de confiança estimados pelos modelos univariados apresentados na TAB. 12. Os fatores de risco e de proteção para NIC podem ser identificados visualmente e de forma rápida.

GRÁFICO 1 - Gráfico representativo da análise univariada da presença de NIC segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão



Com o objetivo de compor o conjunto de variáveis explicativas para a análise multivariada dos fatores que influenciaram na existência de NIC, foi utilizado o p-valor de 0,15.

Para a regressão multivariada foi ajustado um modelo completo com as seguintes variáveis explicativas: HIV, idade, estado civil, motivo da consulta, número de parceiros e contraceptivo. Dessa forma, o procedimento Backward foi aplicado no modelo completo, ou seja, por vez foram retiradas as variáveis com maior p-valor.

A partir do modelo multivariado percebe-se que as pacientes HIV positivo tiveram 4,64 vezes mais chance de apresentarem NIC (IC 95% 2,23-9,65). As mulheres com menos idade (a cada ano de vida a chance de apresentar NIC foi de 0,95 vez - IC 95% 0,93-0,98) e as mulheres casadas-união estável e viúvas tiveram menor chance de apresentar NIC de 0,49 vez - IC 95% 0,30-0,80) em relação às solteiras-separadas (TAB. 13).

TABELA 13 - Análise multivariada da presença de NIC segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão

Coeficientes	P-valor	OR	IC 95%
HIV positivo	0,0000	4,64	2,23-9,65
Idade	0,0002	0,95	0,93-0,98
Estado civil - casada/união estável	0,0046	0,49	0,30-0,80

5.3.3 Análise dos fatores demográficos e de comportamento em caso de infecção cervical pelo HPV

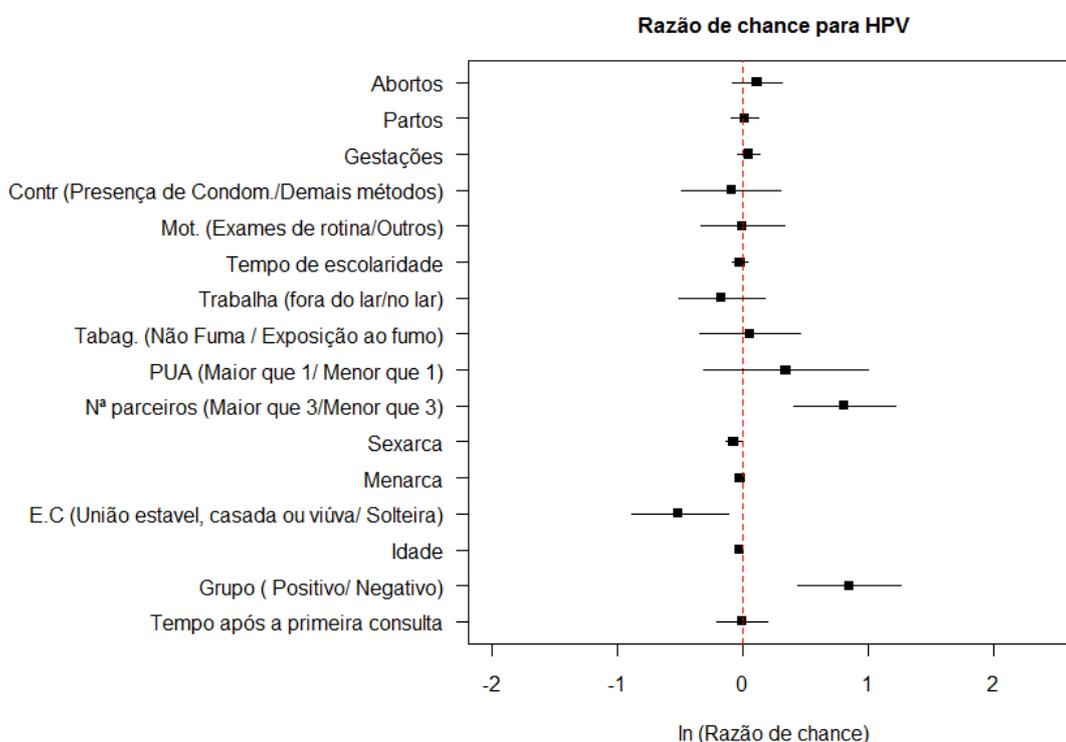
Para verificar os fatores que influenciaram na infecção cervical pelo HPV, foram ajustadas regressões univariadas utilizando a matriz de trabalho simetria composta para tratar a dependência entre as medidas repetidas de um mesmo indivíduo, conforme especificado na TAB. 14.

TABELA 14 - Análise univariada da presença de Infecção cervical pelo HPV segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão

Variáveis explicativas	P-valor	OR	IC 95%
Tempo após a primeira consulta	0,3697	0,92	0,77-1,10
Grupo HIV positivo	0,0000	2,59	1,73-3,89
Idade	0,0514	0,98	0,96-1,00
Estado civil: união estável/casada	0,0065	0,60	0,41-0,87
Idade da menarca	0,2561	0,98	0,95-1,01
Idade da sexarca	0,0312	0,93	0,88-0,99
> 3 parceiros durante a vida	0,0000	2,29	1,55-3,38
>1 parceiro último ano	0,1616	1,60	0,83-3,11
Tabagismo: não fumante	0,8682	0,97	0,64-1,45
Tipo de trabalho: fora do lar	0,1625	0,78	0,54-1,11
Tempo de escolaridade	0,2905	0,97	0,91-1,03
Motivo da consulta: exames de rotina	0,9204	0,98	0,70-1,38
Contracepção: uso de condom	0,5332	0,88	0,60-1,30
Número de gestações	0,1001	1,07	0,99-1,17
Número de partos	0,4851	1,04	0,93-1,16
Número de abortos	0,0593	1,20	0,98

No GRÁF. 2 está indicado o logaritmo das razões de chance e seus respectivos intervalos de confiança estimados pelo modelo univariado apresentado na TAB. 14. Pode-se identificar de maneira rápida e visualizar os fatores de risco e de proteção para HPV.

GRÁFICO 2 - Gráfico representativo da análise univariada da presença de Infecção cervical pelo HPV segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão



Com o objetivo de compor o conjunto de variáveis explicativas para a análise multivariada dos fatores que influenciam o HPV, foi utilizado p-valor de 0,15. De acordo com os modelos univariados ajustados na TAB. 14, tem-se o seguinte conjunto de potenciais preditoras: HIV, idade, estado civil, sexarca, número de parceiros sexuais, número de gestações, partos e abortos. No modelo completo foi aplicado o procedimento Backward, conforme especificado na TAB. 15.

Pela análise do modelo multivariado apresentado na TAB. 15, vê-se que os fatores que aumentaram o risco de infecção cervical pelo HPV foram o HIV (pacientes soropositivas tiveram 2,72 vezes mais chance - IC 95% 1,77-4,17) e as

mulheres que tiveram mais de três parceiros sexuais (chance de 1,87 vezes: IC 95% 1,23-2,84). Os aspectos que diminuiriam o risco foram a idade (a cada ano de vida a chance foi de 0,97 vez (IC 95% 0,95-0,99) e as mulheres casadas-união estável-viúvas, que tiveram chance de 0,65 vez (IC 95% 0,42-1,00).

TABELA 15 - Análise multivariada da presença de Infecção cervical pelo HPV segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão

Coeficientes	P-valor	OR	IC 95%
HIV positivo	0,0000	2,72	1,77-4,17
Nº parceiros > 3	0,0033	1,87	1,23-2,84
Idade	0,0117	0,97	0,95-0,99
Estado civil - casada/união estável	0,0479	0,65	0,42-1,0

5.3.4 Análise dos fatores demográficos e de comportamento na infecção cervical por múltiplos tipos de HPV

Para examinar os fatores que influenciaram na infecção por múltiplos tipos de HPV, foram ajustadas regressões univariadas.

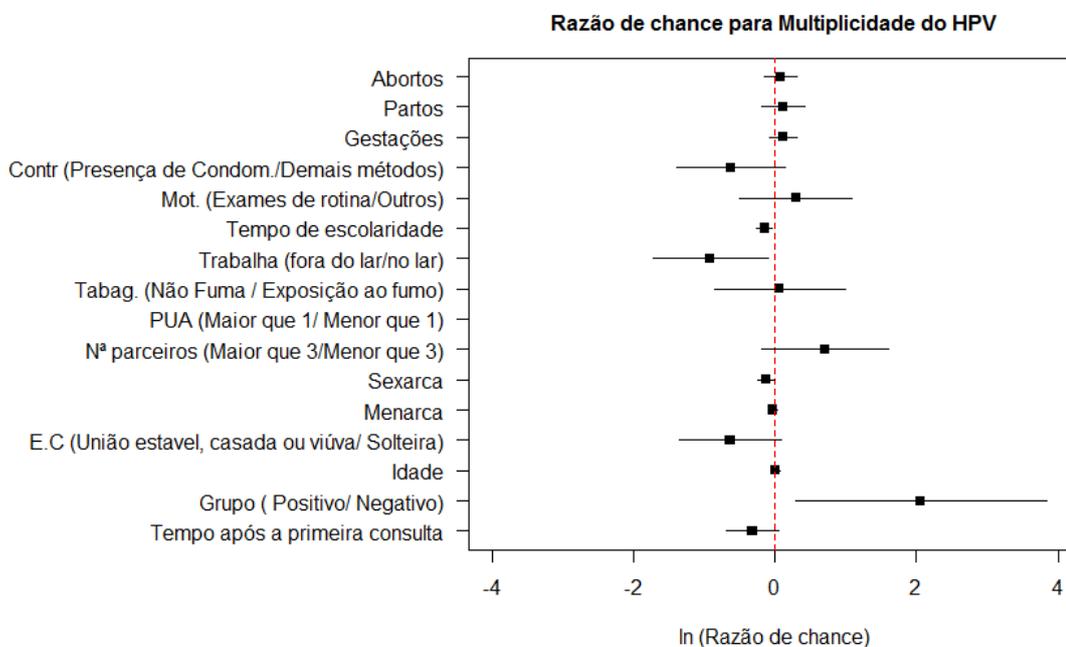
Na TAB. 16 foram especificadas as análises de regressões univariadas, em que se pode ressaltar que o fator relacionado ao aumento de infecção por múltiplos tipos de HPV foi a presença do HIV (as pacientes soropositivas apresentaram chance 7,84 vezes mais alta: IC 95% 1,33-46,27). Os fatores relacionados à diminuição de infecção por múltiplos tipos de HPV foram a idade (a cada ano após a sexarca a chance foi de 0,89: IC 95% 0,79-0,99), as mulheres com união estável-casadas-viúvas (chance de 0,53: IC 95% 0,26-1,09), as mulheres com elevado índice de escolaridade (chance de 0,86: IC 95% 0,77-0,96) e as mulheres que trabalham fora do lar (chance de 0,40: IC 95% 0,18-0,90).

TABELA 16 - Análise univariada da presença de Infecção cervical por múltiplos tipos de HPV segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão

Variáveis explicativas	P-valor	OR	IC 95%
Tempo após a primeira consulta	0,092	0,73	0,50-1,05
Grupo HIV positivo	0,023	7,84	1,33-46,27
Idade	0,895	1,00	0,94-1,08
Estado civil: união estável/casada/viúva	0,085	0,53	0,26-1,09
Idade da menarca	0,326	0,97	0,91-1,03
Idade da sexarca	0,047	0,89	0,79-0,99
>3 parceiros durante a vida	0,125	2,03	0,82-5,00
>1 parceiro último ano	0,838	1,14	0,32-4,07
Tabagismo: não fuma	0,890	1,07	0,43-2,68
Tipo de trabalho: fora do lar	0,027	0,40	0,18-0,90
Tempo de escolaridade	0,010	0,86	0,77-0,96
Motivo da consulta: exames de rotina	0,466	1,34	0,61-2,96
Método contraceptivo: uso de condom	0,115	0,54	0,25-1,16
Número de gestações	0,227	1,13	0,93-1,37
Número de partos	0,456	1,12	0,83-1,53
Número de abortos	0,493	1,08	0,86-1,36

No GRÁF. 3 pode-se visualizar de maneira rápida o logaritmo das razões de chance de se encontrar maior multiplicidade de HPV, estimadas pelos modelos univariados anteriormente apresentados.

GRÁFICO 3 - Gráfico representativo da análise univariada da presença de Infecção cervical por múltiplos tipos de HPV segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão



Com o objetivo de compor o conjunto de variáveis explicativas para a análise multivariada dos fatores que influenciam na multiplicidade do HPV, foi utilizado p-valor de 0,15. De acordo com o modelo univariado ajustado da TAB. 31, tem-se o seguinte conjunto de potenciais preditoras: tempo, HIV, estado civil, sexarca, trabalho, número de parceiros, escolaridade e contraceptivo.

No modelo multivariado, após o procedimento Backward aplicado no modelo completo com as variáveis explicativas selecionadas da análise univariada, tem-se que somente a existência da infecção pelo vírus do HIV é significativa para explicar a multiplicidade do HPV: a chance de infecção por múltiplos tipos de HPV no grupo HIV positivo é 7,84 (IC 95% 1,33-46,27) vezes mais alta que no grupo HIV negativo ($p=0,023$).

5.3.5 Análise dos fatores demográficos e de comportamento relacionados ao tipo de HPV

Para analisar os fatores que influenciam na classificação do tipo viral do HPV (alto e baixo risco), foram ajustadas a seguir as regressões univariadas. Foi

considerado HPV de alto risco quando as pacientes apresentaram HPV de alto e baixo risco concomitantes.

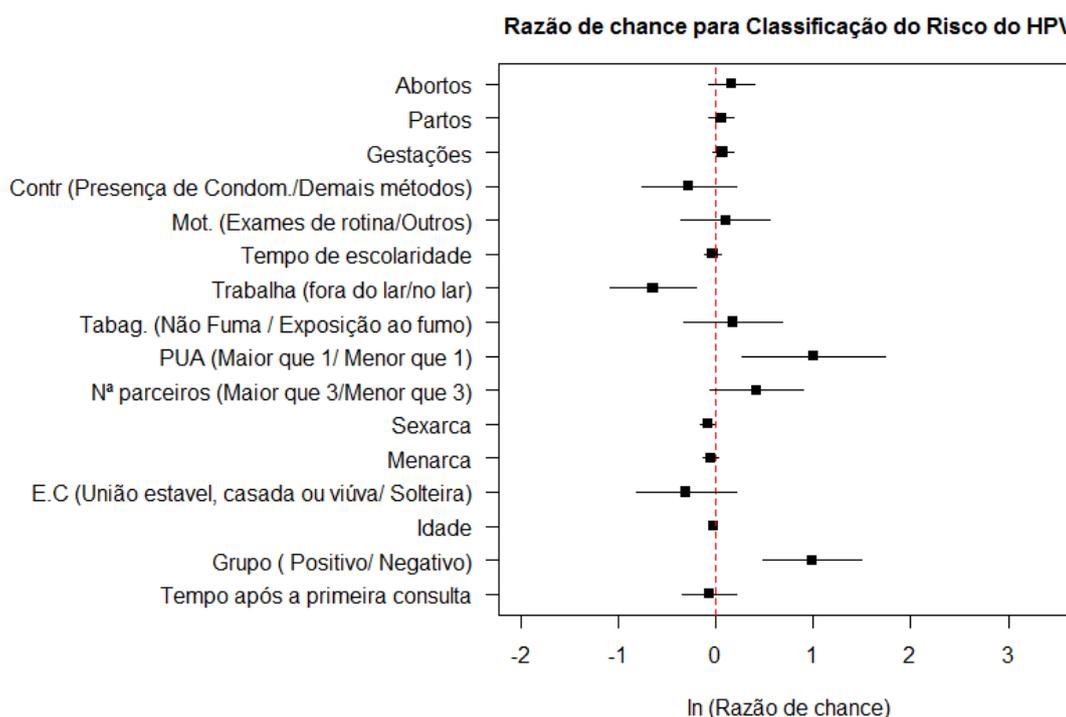
Na TAB. 17 foram especificadas as análises de regressões univariadas, em que se pode perceber que os fatores de risco para infecção por HPV de alto risco foram o HIV (as mulheres soropositivas tiveram chance de 2,69 vezes mais alta (IC 95% 1,61-4,49) que as soronegativas e as mulheres que tiveram mais de um parceiro sexual no último ano (chance 2,72 vezes mais - IC 95% 1,30-5,69) em relação às mulheres que tiveram menos parceiros durante a vida. Os aspectos que indicaram menor chance foram a idade (a cada de vida a chance foi de 0,97 (IC 95% - 0,95-0,99) e a cada ano após a sexarca a chance foi de 0,92 vez (IC 95% 0,86-0,98).

TABELA 17 - Análise univariada da presença de Infecção cervical por HPV de alto risco segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão

Variáveis explicativas	P-valor	OR	IC 95%
Tempo após a primeira consulta	0,668	0,94	0,71-1,24
Grupo HIV positivo	0,000	2,69	1,61-4,49
Idade	0,034	0,97	0,95-0,99
Estado civil: união estável/casada	0,249	0,74	0,44-1,24
Idade da menarca	0,151	0,95	0,88-1,02
Idade da sexarca	0,020	0,92	0,86-0,98
>3 parceiros durante a vida	0,087	1,52	0,94-2,46
>1 parceiro último ano	0,008	2,72	1,30-5,69
Tabagismo: não fuma	0,488	1,19	0,72-1,97
Tipo de trabalho: trabalha fora do lar	0,005	0,53	0,34-0,82
Tempo de escolaridade	0,507	0,97	0,89-1,06
Motivo consulta: exames de rotina	0,662	1,11	0,70-1,75
Contraceção uso de algum método	0,262	0,76	0,47-1,23
Número de gestações	0,187	1,07	0,97-1,19
Número de partos	0,419	1,06	0,92-1,21
Número de abortos	0,163	1,18	0,94-1,48

No GRÁF. 4 pode-se visualizar de maneira rápida o logaritmo das razões de chance de se encontrar HPV de alto risco, estimadas pelos modelos univariados anteriormente apresentados.

GRÁFICO 4 - Gráfico representativo da análise univariada da presença de Infecção cervical por HPV de alto risco segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão



Para compor o conjunto de variáveis explicativas para a análise multivariada dos fatores que influenciam na classificação do risco do HPV, foram selecionadas as seguintes potenciais preditoras: HIV, idade, estado civil, menarca, sexarca, número de parceiros, número de parceiros no último ano, trabalho e aborto.

A TAB. 18 disponibiliza os resultados da análise multivariada após o procedimento Backward aplicado no modelo completo com as variáveis explicativas selecionadas da análise univariada, em que se pode entender que os fatores de risco para infecção pelo HPV de alto risco foram a infecção pelo HIV (as mulheres soropositivas tiveram chance 3,27 vezes mais alta - IC 95% 1,92-5,59 - que as soronegativas) e as mulheres que tiveram mais de um parceiro sexual no último ano (chance 2,72 vezes mais alta - IC 95% 1,30-5,69) em

relação às que tiveram menos parceiros. Os fatores que indicaram menor chance foram a idade (a cada ano de vida a chance de adquirir HPV de alto risco foi de 0,97 vez (IC 95% 0,95-0,99) e a cada ano após a sexarca a chance foi de 0,92 vez (IC 95% - 0,86-0,98) e o trabalho fora do lar (chance de 0,53 vezes - IC 95% - 0,34-0,82).

TABELA 18 - Análise multivariada da presença de Infecção cervical pelo HPV de alto risco segundo as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão

Coeficientes	P-valor	OR	IC 95%
Grupo = positivo	0,000	3,27	1,92-5,59
Idade	0,042	0,97	0,95-0,99
Menarca	0,026	0,96	0,93-0,99
PUA > 1	0,018	2,68	1,19-6,07

OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confiança

5.4 Análise dos resultados da citologia oncótica em relação aos resultados das biópsias uterinas

O resultado histológico da biópsia de colo uterino foi considerado o padrão-ouro para diagnóstico de NIC. A TAB. 19 mostra que a citologia oncótica teve sensibilidade de 46,7%, com especificidade de 93,6% para o diagnóstico de NIC. A citologia oncótica concordou com os resultados da histologia em 88,9% das vezes.

TABELA 19 - Distribuição das frequências dos resultados da citologia oncótica relacionados com a biópsia de colo uterino e a presença de NIC

Citologia	Biópsia				Total	
	NIC		Normal		n	(%)
	n	(%)	n	(%)		
Normal	40	53,3	629	93,6	669	89,6
NIC	35	46,7	43	6,4	78	10,4
Total	75	100,0	672	100,0	747	100,0

Foram realizadas 189 biópsias de colo uterino dirigidas pela colposcopia. Os resultados estão especificados na TAB. 20. Houve a ocorrência de NIC em 42,3% das biópsias (77 NIC em 182 biópsias).

TABELA 20 - Distribuição das frequências dos resultados das biópsias de colo uterino

Resultados da biópsia do colo	HIV negativo	HIV positivo	Total	
			n	(%)
Normal	26	3	29	(15,34)
Cervicite	14	47	61	(32,28)
HPV	0	15	15	(7,94)
NIC 1	9	54	63	(33,3)
NIC 2	0	10	10	(5,29)
NIC 3-Ca <i>in situ</i>	0	4	4	(2,12)
Sem resultado	0	7	7	(3,70)
Não realizada	297	303	600	(100)

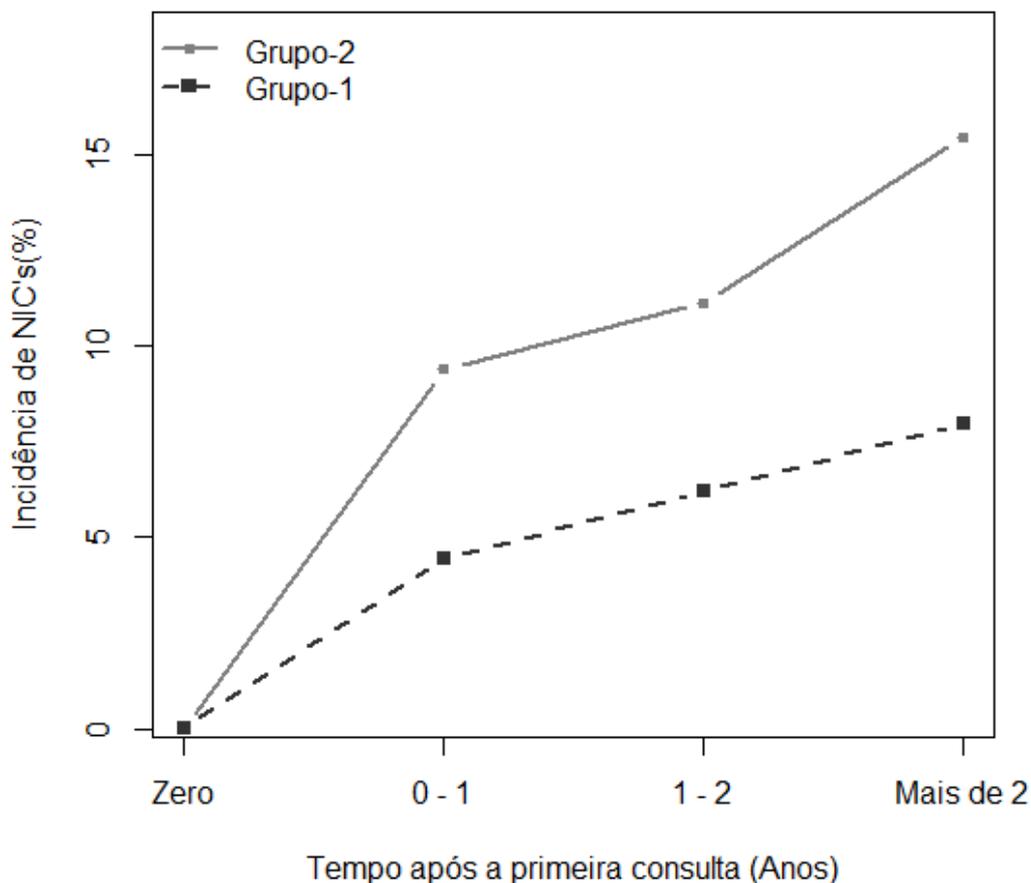
5.5 Resultados do estudo de coorte

5.5.1 Incidência de NIC

Neste estudo foram compilados resultados de 103 mulheres HIV positivo e 113 mulheres HIV negativo para estudo de incidência de NIC.

Avaliando a incidência de NIC durante todo o estudo, foram encontrados, no grupo HIV negativo, 8,0% (9 em 113 mulheres), enquanto que no grupo HIV positivo a incidência foi de 15,4% (18 em 117 mulheres), não sendo essa diferença significativa ($p=0,081$) (GRÁF. 5).

GRÁFICO 5 – Curva da incidência de NIC durante o tempo de realização do estudo

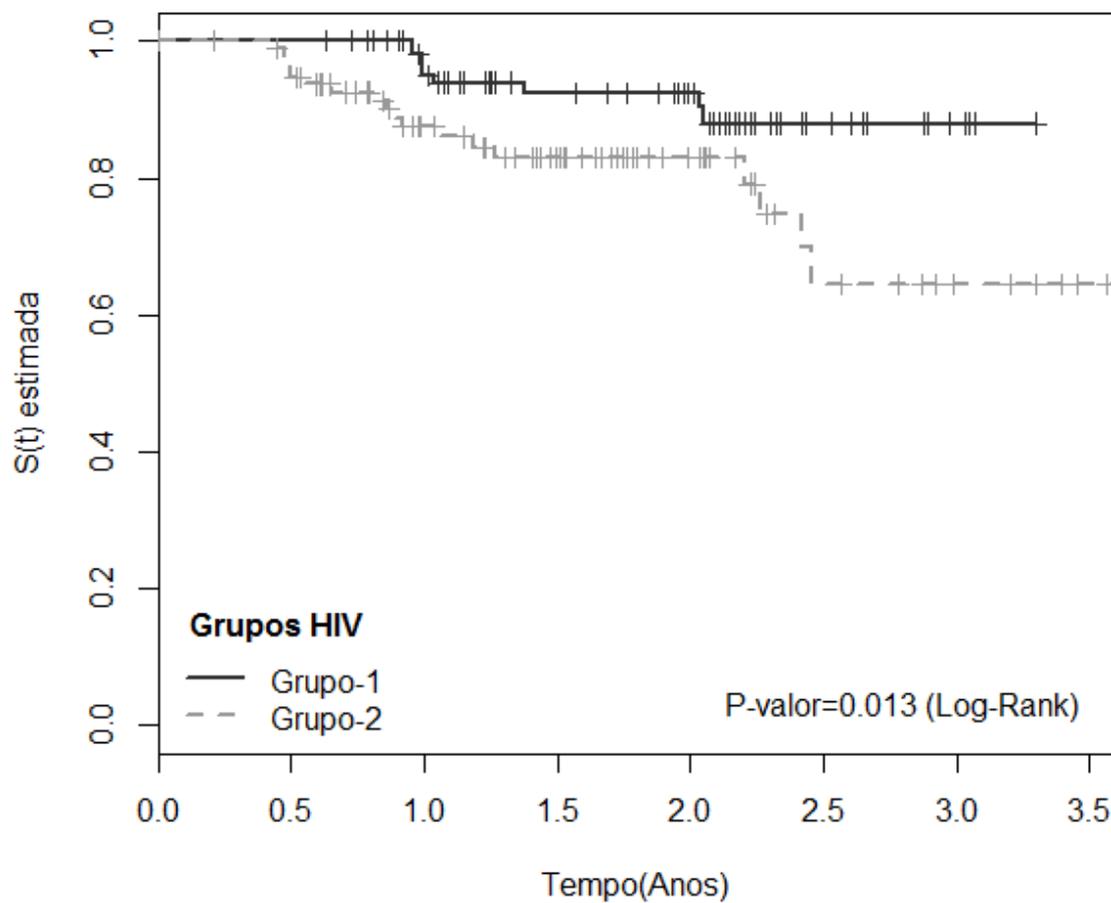


A incidência de NIC foi de 4,6 e 8,8 casos por 100 pessoas/ano de seguimento respectivamente nas HIV negativo e positivo.

5.5.2 Tempo até surgir NIC

Para analisar o tempo até surgir NIC foram inicialmente utilizadas as curvas de sobrevivência utilizando o estimador Kaplan-Meier. Detectou-se NIC em 10% das mulheres após 0,86 anos e 2,03 anos de acompanhamento, respectivamente, nas HIV positivo e negativo. Pelo teste de *Log rank* a diferença entre as curvas de sobrevivência é significativa ($p=0,013$) (GRÁF. 6).

GRÁFICO 6 - Curva do tempo livre de NIC segundo o modelo de Kaplan-Meier



Para obterem-se quais são os fatores que influenciam no tempo até o surgimento de NIC, foram realizadas regressões univariadas de Cox (TAB. 21).

TABELA 21 - Análise univariada de evolução para NIC, segundo a presença do HIV, as variáveis sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão

Modelos Univariados de Cox	P-valor	RR	IC 95%	
HIV positivo	0,018	2,84	1,91	6,74
HPV= Baixo risco	0,908	0,91	0,20	4,09
HPV= Alto risco	0,293	1,65	0,65	4,21
Idade	0,022	0,95	0,90	0,99
Estado civil=casado	0,032	0,39	0,16	0,92
Menarca	0,411	0,89	0,68	1,16
Sexarca	0,053	0,88	0,78	1,00
N ^a parceiros > 3	0,614	1,25	0,52	2,97
PUA > 1	0,511	1,97	0,26	14,96
Tabagismo = sim	0,748	1,15	0,47	2,79
Trabalho=fora de casa	0,437	1,41	0,59	3,37
Escolaridade	0,598	1,04	0,90	1,19
Contracepção= com condom	0,333	0,65	0,27	1,55
Motivo = exames de rotina	0,459	1,73	0,40	7,47
Gestações	0,734	0,97	0,78	1,19
Partos	0,467	0,89	0,67	1,20
Abortos	0,635	1,07	0,79	1,46

Após análise univariada, com base no nível de 15% de significância, após o procedimento Backward aplicado no modelo completo com as variáveis explicativas selecionadas da análise univariada, foram selecionados os seguintes potenciais preditores para a regressão multivariada: HIV (as pacientes soropositivas tiveram mais risco que as HIV negativo), idade (diminuiu a cada ano de vida e a cada ano após a sexarca), estado civil (as mulheres casadas/união estável tiveram menos risco que as solteiras/separadas divorciadas).

Pela análise multivariada de Cox, pode-se apreender que, nas pacientes que não apresentaram NIC na primeira consulta, o risco de surgimento de NIC foi mais alto entre as soropositivas (RR de 2,9: IC 95% 1,27-6,55), diminui, a cada ano de vida, aproximadamente 5,0% (RR de 0,95: IC 95% 0,91-0,98), e é mais

baixo nas mulheres casadas/união estável que nas solteiras/separadas (RR de 0,28: IC 95% 0,18-0,91). A infecção pelo HIV, a idade e o estado civil apresentaram associação significativamente independente para explicar o surgimento da infecção cervical pelo HPV.

Para o modelo de Cox, verificou-se a suposição dos riscos proporcionais. A TAB. 22 evidencia que o modelo não rejeitou a hipótese de proporcionalidade do risco nem para as covariáveis nem mesmo no teste global. Sendo assim, a suposição dos riscos proporcionais foi considerada válida.

TABELA 22 - Análise multivariada de COX de evolução para NIC segundo a presença do HIV, as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão

Fonte	P-valor	HR	IC 95%
HIV positivo	0,015	2,882	1,27 - 6,55
Idade	0,014	0,949	0,91 - 0,98
Estado civil=Casado	0,028	0,411	0,18 - 0,91

HR Hazard Risk

5.5.3 Incidência de infecção cervical pelo HPV

Neste estudo foram compilados resultados de 70 mulheres HIV positivo e 93 mulheres HIV negativo para estudo de incidência de infecção cervical pelo HPV.

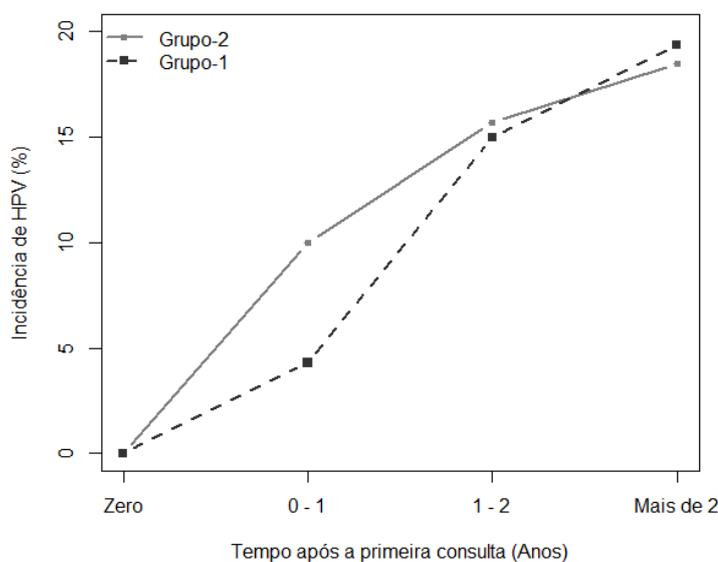
Nas análises relativas ao HPV, não foram consideradas as reações inibidoras. Na primeira consulta foram encontradas 17 inibidoras no grupo HIV negativo e sete inibidoras no grupo HIV positivo. Durante todo o estudo foram encontradas 58 inibidoras, sendo 35 em mulheres HIV negativo e 23 em mulheres HIV positivo. Nas HIV positivo também ocorreu um caso de material inadequado, que também foi desconsiderado (TAB. 23).

TABELA 23 - Distribuição das frequências dos resultados dos teste de biologia molecular para HPV

HPV	HIV +		HIV -		Total N
	n	(%)	n	(%)	
Positivo	265	(59,2)	101	(29,2)	366
Negativo	159	(35,5)	209	(60,4)	368
Inibidora	23	(5,1)	35	(10,1)	58
Material inadequado	1	(0,2)	0	(0)	1
TOTAL	448	(100)	345	(100)	793

As mulheres que apresentaram infecção cervical pelo HPV na primeira consulta também foram excluídas desta avaliação. Avaliando a incidência do HPV durante todo o tempo do estudo, foi encontrada incidência de 19,4% (18 mulheres em 93 HPV negativo no exame anterior), enquanto que no grupo HIV positivo a incidência foi de 18,5% (13 mulheres em 70 HPV negativo no exame anterior), sendo que essa diferença não apresentou diferença significativa ($p=0,899$) (GRÁF. 7).

GRAFICO 7 - Curva da incidência de Infecção cervical pelo HPV durante o tempo de realização do estudo



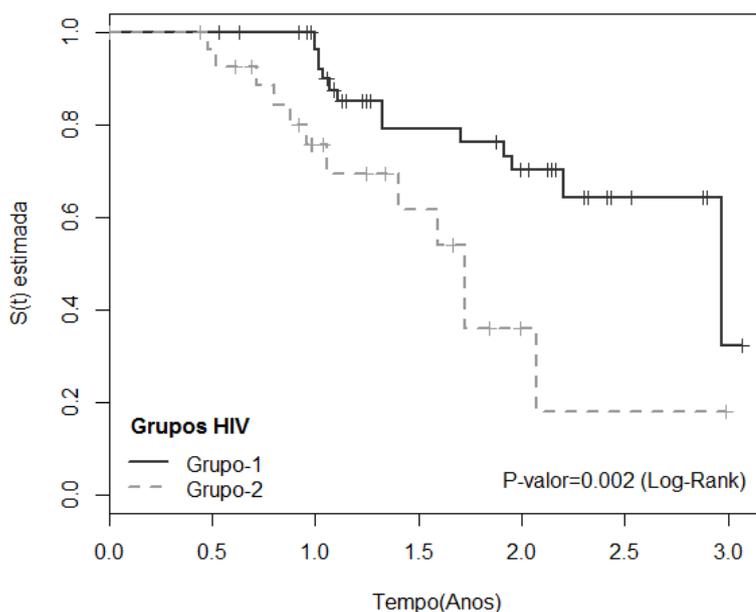
A incidência de infecção cervical pelo HPV foi de 11,4 e 18,1 casos por 100 pessoas/ano de seguimento respectivamente nas HIV negativo e positivo.

5.5.4 Tempo até surgir a infecção cervical pelo HPV

Para analisar o tempo até surgir a infecção cervical pelo HPV foram inicialmente utilizadas as curvas de sobrevivência utilizando-se o estimador Kaplan-Meier.

A mediana do tempo de surgimento de infecção cervical pelo HPV foi de aproximadamente 1,65 ano nas pacientes soropositivas e de 2,6 anos nas soronegativas. Pelo teste de *Log rank*, houve diferença significativa entre as curvas de sobrevivência ($p=0,002$) (GRÁF. 8).

GRÁFICO 8 – Curva do tempo livre de Infecção cervical pelo HPV segundo o modelo de Kaplan-Meier



Para obterem-se quais são os fatores que influenciam no tempo até o surgimento do HPV, foram realizadas regressões univariadas de Cox (TAB. 24).

TABELA 24 - Análise univariada de evolução para Infecção cervical pelo HPV, segundo a presença do HIV, as variáveis sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão

	P-valor	RR	IC 95%
HIV positivo	0,010	3,05	1,29-7,14
Idade	0,034	0,95	0,90-0,99
Civil=casado	0,673	0,82	0,32-2,09
Menarca	0,446	0,91	0,72-1,15
Sexarca	0,001	0,82	0,73-0,92
N ^a parceiros > 3	0,213	1,69	0,74-3,87
PUA > 1	0,171	2,77	0,64-12,00
Tabagismo = Sim	0,522	1,31	0,56-3,04
Trabalho=fora de casa	0,699	1,18	0,51-2,73
Escolaridade	0,920	0,99	0,88-1,12
Contracepção = com condom	0,559	0,75	0,29-1,95
Motivo = exames de rotina	0,768	1,20	0,35-4,09
Gestações	0,587	1,05	0,88-1,23
Partos	0,243	0,82	0,58-1,14
Abortos	0,159	1,13	0,96-1,33

PUA – Parceiros no último ano.

Após análise univariada, com base no nível de 15% de significância, após o procedimento Backward aplicado no modelo completo com as variáveis explicativas selecionadas da análise univariada, foram selecionados os seguintes potenciais preditores para a regressão multivariada: HIV (as pacientes soropositivas tiveram mais risco que as HIV negativo) e a idade (diminuiu a cada ano de vida e a cada ano após a sexarca).

Pela análise multivariada de Cox, pode-se apreender que, nas pacientes que não apresentaram HPV na primeira consulta, o risco de surgimento de infecção cervical pelo HPV foi maior entre as soropositivas (RR de 2,12: IC 95% 1,02-4,93) e diminuiu, a cada ano após a sexarca, aproximadamente 18% (RR de 0,82: IC 95% 0,73-0,93). A infecção pelo HIV e a sexarca apresentaram associação significativamente independente para explicar o surgimento da infecção cervical pelo HPV (TAB. 25).

TABELA 25 - Análise multivariada de COX de evolução para Infecção cervical pelo HPV segundo a presença do HIV, as características sociodemográficas, de comportamento e de possíveis fatores de progressão

Fonte	P-valor	HR	IC 95%
HIV Positivo	0,041	2,12	1,02-4,93
Sexarca	0,002	0,82	0,73-0,93

HR- Hazard Risk

Para o modelo de Cox, verificou-se a suposição dos riscos proporcionais. O modelo não rejeitou a hipótese de proporcionalidade do risco nem para as covariáveis nem mesmo no teste Global. Sendo assim, a suposição dos riscos proporcionais foi considerada válida.

Nos GRÁF. 9 e 10 visualizam-se as sobrevivências e risco acumulado pelo modelo multivariado Cox, sobre as contingências de suas variáveis.

GRÁFICO 9 - Gráfico do modelo proporcional de COX para surgimento de Infecção cervical pelo HPV relacionado com infecção pelo HIV

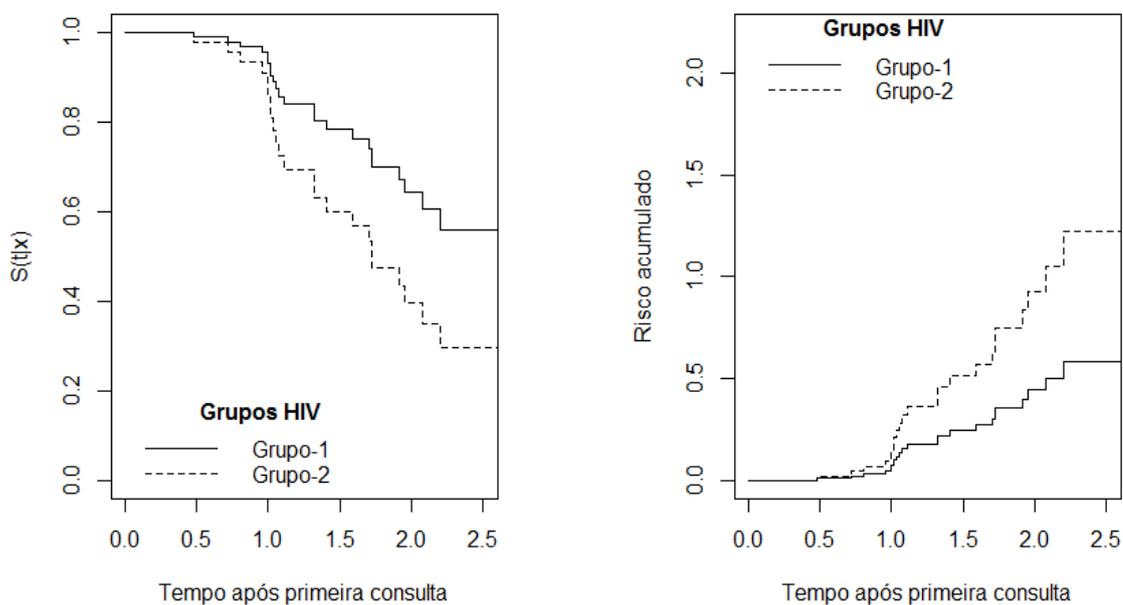
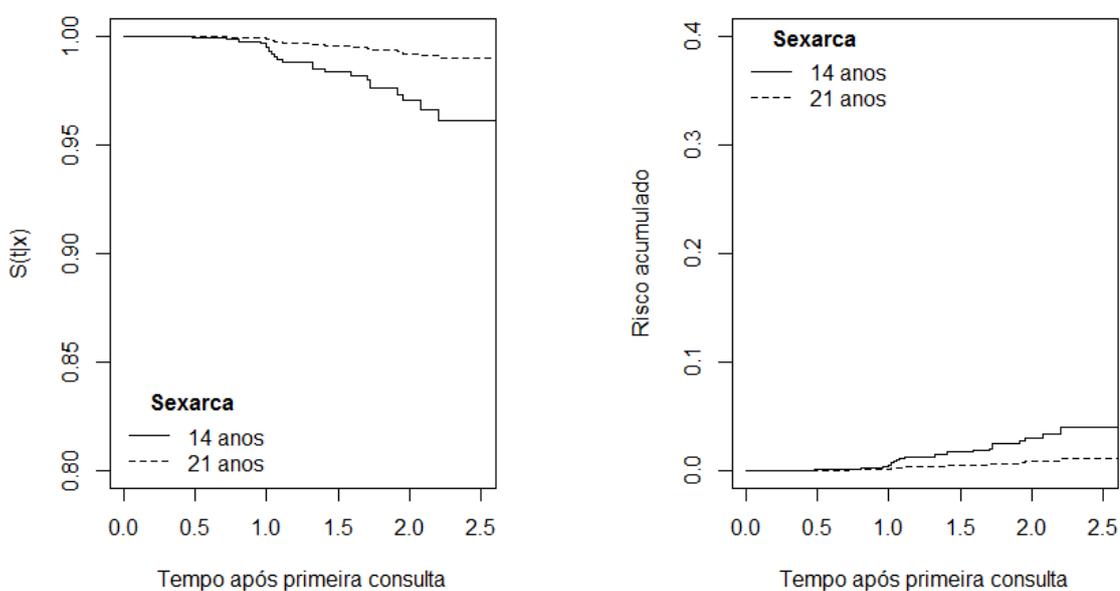


GRÁFICO 10 - Gráfico do modelo proporcional de COX para surgimento de Infecção cervical pelo HPV relacionado com a idade da primeira relação sexual (sexarca)



5.5.5 Análise dos tipos virais e relação com o desenvolvimento de NIC

Foram detectados 34 tipos de HPV neste estudo, sendo 16 de alto risco.

Os tipos virais do HPV, sua incidência, estratificados por grupo e presença de NIC encontram-se na TAB. 26.

TABELA 26 - Distribuição da incidência de NIC relacionadas com o status HIV e os principais tipos de HPV

HPV	NIC							
	Não				Sim			
	HIV negativo		HIV positivo		HIV negativo		HIV positivo	
	Incidência		Incidência		Incidência		Incidência	
	n	%	n	%	n	%	n	%
HPV6	1	3,2	2	6,9	0	0,0	1	6,2
HPV11	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
HPV16	5	16,1	4	13,8	1	25,0	4	25,0
HPV18	0	0,0	2	6,9	0	0,0	0	0,0
HPV31	2	6,4	1	3,4	1	25,0	2	12,5
HPV33	1	3,2	2	6,9	1	25,0	2	12,5
HPV35	3	9,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
HPV45	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	6,2
HPV52	1	3,2	1	3,4	0	0,0	0	0,0
HPV55	1	3,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
HPV56	2	6,4	3	10,3	0	0,0	4	25,0
HPV58	3	9,7	5	17,2	0	0,0	0	0,0
HPV62	2	6,4	3	10,3	1	25,0	0	0,0
HPV59	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
HPV66	4	12,9	1	3,4	0	0,0	0	0,0
HPV67	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
HPV68	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	6,2
HPV70	0	0,0	1	3,4	0	0,0	0	0,0
HPV81	1	3,2	1	3,4	0	0,0	0	0,0
Outros*	5	16,1	3	10,3	1	25,0	1	6,2

Outros*: 2, 23,32,39,40,43,44,45,54,61,73,84,86,89,90,102.

5.5.6 Relação entre a infecção cervical pelo HPV, o risco viral e o desenvolvimento de NIC

A TAB. 27 exibe a relação entre a infecção cervical pelo HPV e a presença de NIC e o tipo viral do HPV, podendo-se perceber que as mulheres HIV positivo tiveram maior proporção de infecção cervical pelo HPV nas que desenvolveram NIC (alto e baixo risco), podendo-se perceber que nas HIV positivo houve alta incidência de NIC diante do HPV, enquanto que nas HIV negativo a incidência de NIC foi mais alta na ausência de infecção cervical pelo HPV.

TABELA 27 - Distribuição da incidência NIC estratificado pelo status HIV e infecção cervical pelo HPV

Grupo	HPV	Incidência total			
		NIC			
		Ausente	Presente		
		n	(%)	n	(%)
HIV +	Negativo	58	82,9	8	44,5
	Positivo	12	17,1	10	55,5
HIV -	Negativo	75	81,5	7	77,8
	Positivo	18	18,5	2	22,2

Na TAB. 28 pode-se constatar a incidência de NIC entre os grupos, estratificada pelo *status* do HIV e pelo risco viral do HPV, observando-se que os HPVs de alto risco tiveram mais relação com o desenvolvimento de NIC nas mulheres HIV positivo.

TABELA 28 - Distribuição da incidência de NIC estratificado com o status HIV e tipo viral de infecção cervical pelo HPV

Grupo	HPV	Incidência total			
		NIC			
		Ausente		Presente	
		n	(%)	n	(%)
HIV +	Negativo	58	82,9	8	44,4
	Baixo Risco	7	10,0	2	11,1
	Alto Risco	5	7,1	8	44,4
HIV –	Negativo	75	81,5	7	77,8
	Baixo Risco	11	12,0	0	0,0
	Alto Risco	6	6,5	2	22,2

As mulheres HIV positivo tiveram mais alta incidência de NIC que as HIV negativo (15,4 X 8,0%, $p=0,081$) e essa proporção foi mais alta nas que tiveram infecção cervical pelo HPV (47,6 X 10,5%, $p=0,015$), conforme mostra TAB. 29.

TABELA 29 - Distribuição da incidência de NIC estratificado pelo status HIV e a presença de infecção cervical pelo HPV

Grupos	Incidência de NIC					
	HPV presente		HPV ausente			
	N/total	(%)	N/total	(%)	N/total	(%)
HIV +	18/117	15,4	10/21	47,6	8/66	12,1
HIV -	9/113	8,0	2/19	10,5	7/72	8,5

As mulheres HIV positivo tiveram mais alta incidência de infecção cervical por HPV de alto risco que as HPV negativo (14,9 X 7,9%), embora essa diferença não tenha sido significativa ($p=0,127$). Essa proporção foi mais alta entre as que desenvolveram NIC (47,1 X 22,2%), porém também não significativa ($p=0,398$) conforme mostra TAB. 30.

TABELA 30 - Distribuição da incidência de infecção cervical pelo HPV de alto risco estratificado pelo status HIV e a presença de NIC

Incidência de HPV de alto risco						
Grupos	n/total	(%)	NIC presente		NIC ausente	
			n/total	(%)	n/total	(%)
HIV +	13/87	14,9	8/17	47,1	5/70	7,1
HIV -	8/101	7,9	2/9	22,2	6/92	6,5

As mulheres HIV positivo que tiveram infecção cervical por HPV de alto risco tiveram mais risco de desenvolverem NIC que as HIV negativo (61,5 X 25,0%), porém não significativo ($p=0,182$) (TAB. 31).

TABELA 31 – Distribuição da incidência de NIC nas mulheres com infecção cervical pelo HPV de alto risco segundo status HIV

Incidência de NIC/HPV alto risco		
	n/total	(%)
HIV +	8/13	61,5
HIV -	2/8	25,0

A TAB. 32 demonstra que o HPV 16 foi o de alto risco predominante nas mulheres HIV positivo e negativo que desenvolveram NIC (28,6 e 33,3%) e nas HIV negativo que não desenvolveram NIC (22,7%), sendo o segundo mais frequente nas HIV positivo que não desenvolveram NIC (19,1%).

TABELA 32 - Distribuição da incidência de NIC estratificada pelo status HIV e principais tipos de HPV de alto risco

NIC						
Presente				Ausente		
	Tipo viral	n	(%)	Tipo viral	n	(%)
HIV +	16	4	28,6	58	5	23,8
	56	4	28,6	16	4	19,1
	31	2	14,3	56	3	14,3
	33	2	14,3	16	5	22,7
HIV -	16	1	33,3	66	4	18,2
	31	1	33,3	35	3	13,6
	33	1	33,3	58	3	13,6
TOTAL		15			27	

O HPV 16 foi o tipo viral de alto risco de mais incidência nos dois grupos: correspondeu a 9,2 e 5,9% do total das infecções cervicais, respectivamente, nas mulheres HIV positivo e negativo. A incidência foi mais alta nas HIV positivo e essa proporção também foi mais alta nas que desenvolveram NIC (23,1 X 11,1%), conforme demonstra a TAB. 33.

TABELA 33 - Distribuição da incidência de NIC estratificada pelo status HIV e a presença de infecção cervical pelo HPV 16

		NIC				NIC	
		HPV 16	HPV 16	ausente		presente	
		Incidência total		N	(%)	N	(%)
		n/total	(%)				
HIV +	8/87	9,2	Ausente	66	94,3	13	76,5
			Presente	4	5,7	4	23,5
HIV -	6/102	5,9	Ausente	88	94,6	8	88,9
			Presente	5	5,4	1	11,1

6 DISCUSSÃO

6.1 Seleção das pacientes e coleta de dados

A seleção da amostra da população para este estudo foi aleatória (amostra de conveniência). Não houve processos de seleção na maioria das publicações pesquisadas: o estudo de Ellerbrock *et al.* (2000), com metodologia semelhante à do nosso, recrutou as mulheres HIV positivo de clínicas de tratamento de AIDS e as HIV negativo de programas e clínicas de tratamento de DST e de programas de tratamento com metadona na cidade de New York e Newark.

6.2 Tempo de permanência no estudo e número de consultas

Uma das dificuldades neste estudo foi o retorno das pacientes para as consultas. Por se tratar de pacientes de baixo poder aquisitivo, a maioria, o seguimento de muitas delas foi perdido por não se conseguir contato telefônico (números de telefones inexistentes ou de outra pessoa) ou os endereços mudaram (sem resposta ao contato por carta ou telegrama), como provável consequência de endereços e telefones flutuantes. Na presente investigação, os índices de perdas (pacientes que tiveram apenas a primeira consulta) foram de 28,7 e 34,6%, respectivamente, para as HIV negativo e positivo, semelhantes aos encontrados por Derchain *et al.* (2008) em trabalho realizado no Brasil (regiões Sudeste e Sul) e Argentina, com índice de 34,5%, em que se encontraram as mesmas dificuldades, que se presume ser a de todo estudo de coorte. Na pesquisa de Franco *et al.* (1999) na cidade de São Paulo, houve seguimento de 70% das que foram arroladas, sendo oferecido vale-transporte como estímulo ao retorno das mesmas. No presente trabalho não foi oferecida qualquer ajuda financeira ou de outra espécie às pacientes selecionadas. Nielsen *et al.* (2009), em acompanhamento a mulheres dinamarquesas, tiveram perdas de 22% no primeiro retorno, bastante semelhante aos resultados de outros e às nossas perdas, que foram de 28,7%. Percebe-se, portanto, que o percentual de perdas durante o seguimento aqui procedido foi semelhante ao da literatura.

Na análise comparativa das variáveis sociodemográficas e de comportamento pesquisadas entre as pacientes que tiveram apenas uma consulta, comparadas com as que tiveram ao menos um retorno em ambos os grupos, verificou-se que apenas estado civil e tipo de trabalho tiveram associações significativas: as pacientes com união estável-casadas-viúvas e as que trabalham fora do lar tiveram mais número de retornos que as solteiras-separadas-divorciadas e as que não trabalham fora do lar ($p < 0,024$ e $p = 0,038$ respectivamente). As demais variáveis, como idade, menarca, sexarca, escolaridade, hábito de fumar, número de gestações, uso de drogas injetáveis, motivo da consulta, métodos contraceptivos, número de parceiros sexuais durante a vida e no último ano, não tiveram diferenças estatisticamente significativas. Pode-se, portanto, inferir que as perdas, embora em elevado número, relacionadas à dificuldade de contato e faltas provavelmente não interferiram nos resultados deste estudo.

6.3 Características sociodemográficas e de comportamento: análise comparativa das pacientes de ambos os grupos

Na análise comparativa entre as mulheres soronegativas e soropositivas, consideraram-se os dois grupos homogêneos. Não houve diferenças significativas entre as seguintes variáveis: idade, estado civil, idade da menarca, tabagismo e uso de drogas injetáveis. As variáveis que foram significativas estatisticamente, mas que não tiveram relevância do ponto de vista clínico, foram as medianas da sexarca (18 e 17 anos, respectivamente, para as HIV negativo e positivo), do tempo de escolaridade (oito e sete anos, respectivamente, para as HIV positivo e negativo) e do número de gestações (duas e três, respectivamente, nas HIV negativo e positivo), além das mulheres soronegativas que trabalham fora do lar em maior número.

No estudo de Ellerbrock *et al.* (2000), as mulheres soropositivas tiveram significativamente maior número de usuárias de drogas injetáveis, prostituição e número de parceiros sexuais. Em nosso estudo as mulheres soropositivas tiveram significativamente maior número de parceiros sexuais e usaram mais preservativos que as soronegativas, provavelmente relacionado à aquisição da

doença e mais conscientização das mulheres desse grupo quanto à transmissibilidade do vírus.

6.4 Teste de biologia molecular para HPV

Os testes para detecção do HPV aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) são a captura híbrida e, desde abril de 2011, o Cobas HPV test, que utiliza a PCR para detecção dos HPVs 16 e 18 e de mais 14 tipos considerados de alto risco: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, e 68. Segundo Thomison, Thomas e Shroyer (2008), a captura híbrida tem boa reprodutibilidade, mas tem como limitação a incapacidade de detectar todos os tipos de HPV e tem menos sensibilidade que a PCR. A PCR é considerada a técnica mais sensível para detecção do HPV, sendo capaz de capturar reduzida quantidade de amostras, bem como avaliar o risco oncogênico e caracterizar os tipos virais em casos de infecções por múltiplos tipos (CARMO; FIORINI, 2007). Por sua alta sensibilidade e facilidade na interpretação dos resultados, tem sido o método de escolha de diagnóstico para investigação científica e estudos epidemiológicos (ELUF-NETO *et al.*, 1994).

O sequenciamento tem sido empregado em muitos estudos como meio de diagnóstico e tipagem do HPV, sendo considerado o principal método por muitos autores, pois permite a identificação precisa dos tipos de HPV, inclusive casos novos e raros (FONTAINE *et al.*, 2007). Sua desvantagem é não poder identificar os tipos virais em infecções múltiplas quando há sobreposição de genomas virais, podendo ainda em alguns casos amplificar apenas o tipo de alta prevalência, subestimando os tipos de HPV (SERRANO *et al.*, 2003).

Carvalho *et al.* (2010) sugerem que ambos os métodos devem ser utilizados como estratégia para a genotipagem do HPV, pois são complementares. E os melhores resultados são obtidos por meio do sequenciamento, seguido pela PCR, quando necessária. Na presente pesquisa adotou-se esse critério em todas as mulheres HIV negativo e positivo a partir de maio de 2008. Nas HIV positivo realizou-se primeiro a PCR de outubro de 2006 a fevereiro de 2008 para cinco tipos, seguido pelo sequenciamento, quando necessário. Embora o processo de detecção do HPV cervical tenha sido diferente nesses períodos, houve somente 11 casos em 715 até fevereiro de 2008 de

múltiplos tipos em que não foi possível a obtenção dos tipos de HPV. Estes poderiam ter a possibilidade de serem percebidos caso fosse realizado o procedimento de sequenciamento seguido pela PCR com 11 tipos. Essas diferenças provavelmente não interferiram nos resultados.

6.5 Citologia oncótica

Diversas publicações levaram em consideração o diagnóstico de lesão intraepitelial cervical (NIC-SIL) baseados apenas na citologia oncótica (CUZICK *et al.*, 2006; DELMAS *et al.*, 2000; HAWES *et al.*, 2006; MASSAD *et al.*, 2008; MINKOFF *et al.*, 2001; SCHUMAN *et al.*, 2003; SIRERA *et al.*, 2008; TOZETTI *et al.*, 2006). Segundo Castle *et al.* (2011), os programas de rastreamento de câncer de colo uterino baseados na citologia são reconhecidos atualmente como ineficazes, devido à baixa sensibilidade do método, e outras técnicas de *screening* são desejáveis.

Estudo de metanálise comparando a citologia oncótica e o teste de DNA para HPV encontrou baixa sensibilidade da citologia, com alta proporção de cânceres em mulheres aparentemente bem rastreadas. Houve ampla variação na sensibilidade da citologia, com resultados variando de 18,6 a 76,7% (CUZICK *et al.*, 2006).

Em relação à infecção cervical pelo HPV, Faria *et al.* (2008), em estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa, acusaram sensibilidade de 15,8% para diagnóstico de infecção pelo HPV pela citologia oncótica, não a qualificando como exame de rastreamento, embora a especificidade tenha sido de 100%.

Acompanhando pacientes que tiveram câncer cervical em hospitais do Reino Unido, demonstrou-se que, mesmo nos melhores laboratórios com alto padrão de treinamento e qualidade, a citologia tem limitações: a concordância entre os resultados originais e os de revisão das lâminas foi de 94% para os exames histopatológicos, contra 55% para as citologias (CASTANON *et al.*, 2011).

Em nossa avaliação foi feita rotineiramente a citologia oncótica em todas as consultas, mas não ela não foi usada para diagnóstico de lesão intraepitelial cervical: neste estudo a correspondência de NIC à biópsia com SIL a citologia oncótica foi de apenas 46,7%.

6.6 Colposcopia

A colposcopia com biópsia dirigida é o principal passo para o diagnóstico em mulheres com alterações na citologia oncótica, sendo o padrão para avaliar todos os graus de lesões intraepiteliais cervicais, exceto ASCUS (WRIGHT *et al.*, 2002). A colposcopia identifica os precursores do câncer cervical, diminuindo seu risco. A acurácia do exame varia de acordo com a perícia do examinador e alterações significativas podem manifestar-se como pequenas lesões e não serem diagnosticadas (STAFL; MATTINGLY, 1973).

Stoler *et al.* (2001), em estudo randomizado para analisar a concordância entre a biópsia cervical dirigida colposcopicamente e o estudo histopatológico da excisão da lesão, descobriram 92% de concordância, quando foi permitido um grau de diferença entre as interpretações histológicas. A sensibilidade estimada da colposcopia para detecção de NIC 3 variou de 54 a 85% em metanálise de estudos de 1960 a 1996 (MITCHELL *et al.*, 1998).

Segundo Jeronimo *et al.* (2007), a colposcopia é um teste subjetivo, com o objetivo de obter material representativo para estudo histopatológico das alterações cervicais. Cotton *et al.* (2010) consideram desnecessária a biópsia cervical quando a colposcopia é adequada, com zona de transformação normal. Massad e Collins (2003) demonstraram associação significativa entre os achados da colposcopia em relação ao exame histopatológico, concluindo que a colposcopia tem alta sensibilidade para detectar lesão cervical, devendo ser utilizada para determinar as áreas a serem biopsiadas, embora seja imprecisa: a concordância com as lesões de alto grau foi de apenas 56% e, portanto, não deve substituir a biópsia.

No presente estudo, foram biopsiadas todas as alterações colposcópicas, sendo o estudo histopatológico o padrão-ouro para diagnóstico de NIC. Procurou-se, desta maneira, aumentar o rigor do estudo, diminuindo-se a possibilidade de resultados falso-negativos.

6.7 Biópsia de colo uterino

O exame histopatológico de material obtido por biópsia dirigida colposcopicamente também tem sido o padrão-ouro para diagnóstico de NIC em

vários estudos, como na metanálise de Arbyn *et al.* (2004) para avaliar a acurácia da detecção de NIC de alto grau, comparando a citologia com a detecção do DNA viral. Outro trabalho para avaliar a eficácia da biópsia de colo uterino e a PCR para diagnóstico da infecção cervical pelo HPV em lesões do colo uterino de mulheres soropositivas mostrou que a histopatologia teve 100% de acerto para o diagnóstico do HPV em biópsias positivas (SOUZA; MELO; CASTRO, 2001).

Stoler *et al.* (2001) procederam à pesquisa randomizada (*ascus lowsil triage study* - ALTS) para determinar a reprodutibilidade interobservador no diagnóstico citológico em base líquida e histopatológico das biópsias dirigidas colposcopicamente. A investigação foi feita por sete centros de patologia controlados por quatro grupos de controle de qualidade de patologistas e demonstrou que a variabilidade era a mesma: Kappa de 0,46, que corresponde à moderada concordância. Os resultados mais discordantes foram nas alterações mais leves. Schiffman e Slomon (2003), em análise da evolução e controle de ASCUS e lesões de baixo grau desse mesmo estudo (ALTS), consideraram que a avaliação histopatológica das biópsias é o padrão-ouro para o diagnóstico de NIC, embora enganos de interpretação e de amostragem possam levar a erros em até 50% dos casos.

Muitos autores utilizaram somente a citologia oncológica para o diagnóstico das alterações cervicais (ARBYN *et al.*, 2004; FRANCO *et al.*, 1999; HO *et al.*, 1998; MOSCICKI *et al.*, 2001; NAUCLER *et al.*, 2007; NIELSEN *et al.*, 2009; SCHLECHT *et al.*, 2003; SCHUMAN *et al.*, 2003; WOODMAN *et al.* 2001), realizando-se colposcopia e/ou biópsias apenas nas alterações citológicas. Na presente pesquisa constatou-se concordância da citologia com os resultados de NIC à histopatologia em 46,7% dos casos, o que confirma a baixa sensibilidade do método. A biópsia dirigida colposcopicamente aumenta o rigor, diminuindo significativamente os resultados falso-negativos.

6.8 Estudo transversal

6.8.1 Prevalência de NIC-SIL

Tivemos no presente estudo prevalência de NIC de 2,4% nas mulheres HIV negativo, e nossos resultados estão de acordo com os da literatura: estudos

brasileiros que usaram a citologia oncótica como padrão diagnóstico notificaram prevalência de 2,1% de citologia alterada em estudo realizado em São Paulo (SCHLECHT *et al.*, 2003), enquanto Rama *et al.* (2008) reportaram prevalência de 2,6% também na região Sudeste. Já Derchain *et al.* (2008) acusaram, nas regiões Sudeste e Sul e na cidade de Buenos Aires, elevada prevalência (31%), mas foram consideradas todas as alterações citológicas - incluindo ASCUS - ou NIC na biópsia cervical. Fernandes *et al.* (2009), em acompanhamento a 258 mulheres da região Nordeste, verificaram a mais alta prevalência de SIL: 56% (32,8% de LSIL e 23,2% de HSIL), porém a avaliação foi feita em mulheres atendidas em ambulatórios de *screening* de câncer de colo encaminhadas por citologias prévias alteradas.

A literatura mundial possui grande variação das taxas de prevalência em mulheres HIV negativo. A prevalência de LSIL foi de 2-3% e de HSIL de 0,6% nos Estados Unidos da América (EUA) em cerca de 55 milhões de citologias oncóticas realizadas anualmente. A presença de ASCUS pode estar associada à lesão de alto grau ou mesmo câncer invasivo: 5% das ASCUS identificaram NIC 3 nos resultados das biópsias (SCHIFFMAN; SLOMON, 2003). Castle *et al.* (2001), em estudo randomizado com 41.955 mulheres acima de 25 anos (o estudo com maior número de casos comparando o teste de DNA para HPV com citologia oncótica), encontraram prevalência de alteração na citologia oncótica de 6% (ASCUS ou alto grau). Das mulheres que tiveram citologia alterada, 75% apresentaram NIC á biópsia dirigida por colposcopia, 59% tiveram teste HPV positivo e 57% tiveram citologia e teste HPV negativos. Conforme Woodman *et al.* (2001), a prevalência de SIL foi de 7,4% com base na citologia oncótica em estudo com mulheres jovens. Em nosso estudo a prevalência de NIC foi maior nas mulheres que tiveram infecção cervical pelo HPV.

Está bem documentado que as mulheres HIV positivo têm alta prevalência de infecção cervical pelo HPV e de NIC-SIL (LEVI *et al.*, 2002a; PALEFSKY *et al.*, 1999). Encontrou-se na presente pesquisa a prevalência de 15,3% e esses resultados estão de acordo com os de outras pesquisas brasileiras. Teixeira *et al.* (2012) registraram prevalência de NIC de 23,4% em 494 mulheres HIV positivo de Minas Gerais, enquanto para Levi *et al.* (2004) a NIC atingiu 18% de 255 mulheres HIV positivo em estudo realizado na cidade de São Paulo.

A análise da literatura mundial também destacou grandes variações. Six *et al.* (1998), em estudo comparativo entre HIV positivo e negativo, obtiveram prevalências de SIL de 31,3 e 7,5%, respectivamente, resultados mais significativos que os de Schuman *et al.* (2003), que salientaram prevalências respectivas de 19 e 5%, ambos os trabalhos utilizando a citologia oncótica como padrão diagnóstico. Hawes *et al.* (2006), em estudo com mulheres africanas HIV positivo e HIV negativo de alto risco, também utilizando a citologia, documentaram prevalência de SIL de 12,3%. Em nosso estudo a prevalência foi de 15,4 e 2,4%, respectivamente, nas HIV positivo e negativo, e as mulheres HIV positivo tiveram maior prevalência de infecção por HPV de alto risco e de infecções por múltiplos tipos de HPV.

Recente metanálise de distribuição do câncer invasivo em todo o mundo revelou prevalência de HPV 16 de 54%, HPV 18 de 15%, seguidos dos tipos 31, 45, 33, 58 e 35 (Li *et al.*, 2011). Ciapponi *et al.* (2011), na maior e mais recente metanálise sobre a prevalência do câncer cervical e lesões de alto grau na América Latina e Caribe, sublinharam prevalência dos HPVs 16 e 18 de 53,2 e 13,2% no câncer cervical invasivo. Para esses autores, a prevalência no Brasil foi de 52,7 e 13,8% para HSIL e 53,2 e 15,8% para câncer cervical invasivo, respectivamente, para os HPVs 16 e 18. Em nosso estudo não houve algum caso de câncer cervical.

Como se pode perceber, nossos achados estão de acordo com os da literatura e novamente a expressiva variação encontrada está relacionada às características da população estudada: critérios de seleção e faixa etária.

6.8.2 Prevalência da infecção cervical pelo HPV

Stoler (2003), em estudo randomizado, descobriram HPV em 30% das mulheres com citologia normal e em 85 e 98%, respectivamente, das que apresentaram LSIL e HSIL. Em pesquisas brasileiras a prevalência de infecção pelo HPV nas HIV negativo variou de acordo com a região. De acordo com Fernandes *et al.* (2009), a prevalência do HPV foi de 24,5% entre as mulheres com citologia normal no Nordeste, resultado maior que o de Schlecht *et al.* (2003), apurado no Sudeste, que encontraram prevalências variando de 14 a 16,8%. Franco *et al.* (1999), na cidade de São Paulo, referiu prevalência de 13,8%. Para

Derchain *et al.* (2008), no Sudeste e Sul do Brasil e Argentina, a prevalência foi de 68,9%. Encontrou-se no presente trabalho prevalência de 37,1% de infecção cervical pelo HPV em mulheres HIV negativo.

As mulheres HIV positivo têm mais prevalência de infecção cervical pelo HPV. Em análise brasileira com pacientes HIV positivo (LEVI *et al.*, 2004) enfatizou-se prevalência de 87%, sendo que 45% tinham mais de um tipo. Estudo transversal realizado em pacientes de Minas Gerais envolvendo 288 mulheres HIV positivo mostrou prevalência de 78,8% de infecção pelo HPV - 64,8% com mais de um tipo (CORREA *et al.*, 2011). Nossos resultados foram menores: prevalência de 55,5%, sendo que 16,5% apresentaram mais de um tipo de HPV.

A literatura mostra dados diferentes relacionados à faixa etária da população pesquisada. As mulheres mais jovens apresentaram mais prevalência de infecção cervical pelo HPV. Giuliano *et al.* (2002) encontraram prevalência de 42% de infecção cervical pelo HPV em mulheres entre 18 e 35 anos, enquanto que Winer *et al.* (2011) informaram 55% em adolescentes entre 14 e 17 anos. Estudo conduzido pelo *National Center for Health Statistics* (NHANES) analisando amostra representativa da população dos Estados Unidos identificou prevalência geral de 26,8% nas mulheres americanas (DUNNE *et al.*, 2007). Em nosso estudo as mulheres com mais idade tiveram menor chance de apresentarem infecção cervical pelo HPV.

A prevalência de infecção cervical pelo HPV é mais alta nas mulheres HIV positivo, com índices variando na literatura de 34 a 98% (CAMPOS *et al.*, 2005; CERQUEIRA *et al.*, 2007; CHEN *et al.*, 2005; COELHO LIMA *et al.*, 2009; CORREA, 2007; DUERR *et al.*, 2001; ELLERBROCK *et al.*, 2000; GONÇALVES *et al.*, 1999; LEVI *et al.*, 2002a; LEVI *et al.*, 2004; MASSAD *et al.*, 1999; MOODLEY *et al.*, 2009; PALEFSKY *et al.*, 1999; QUEIROZ *et al.*, 2004; RICHTER *et al.*, 2008; SCHUMAN *et al.*, 2003; TAYLOR *et al.*, 2004; TEIXEIRA, 2009; TORNESELLO *et al.*, 2008). Metanálise envolvendo 5.578 pacientes HIV positivo com citologia oncótica normal em vários países notificou média de prevalência de infecção pelo HPV de 36,3%, sendo que os mais altos índices foram na América Sul-Central: 56,6% (CLIFFORD; GONÇALVES; FRANCESCHI, 2006). Levi *et al.* (2002a), em revisão da literatura, mostraram prevalências variando de 7 a 70%, com metade das publicações ressaltando prevalências inferiores a 20%.

Em estudos comparativos entre mulheres HIV positivo e HIV negativo, Minkoff *et al.* (1998) obtiveram prevalência de 73 e 43% e Ahdieh *et al.* (2001) de 90,2 e 54,6%. Já Veldhuijzen *et al.* (2011) enfatizaram prevalência de 72,2 e 47% entre mulheres africanas maiores de 18 anos, profissionais do sexo ou com múltiplos parceiros. Moscicki *et al.* (2000), em estudo com adolescentes, encontraram prevalência de 77,4 e 54,5%. Para Campos *et al.* (2005), entre mulheres de Minas Gerais, a prevalência foi de 73,2 e 23,8%, respectivamente, nas HIV positivo e negativo. Ellerbrock *et al.* (2000), com metodologia semelhante à nossa, apuraram prevalência de 54 e 32%. Em nosso estudo as prevalências foram de 55,5 e 37,1%, respectivamente, nas mulheres HIV positivo e negativo.

Nossos resultados estão de acordo com os da literatura, onde se encontra altos níveis de prevalência nos dois grupos, maiores nas soropositivas, mas com grande variação das taxas, devido aos diferentes critérios de seleção, regiões geográficas e idade das mulheres envolvidas nas pesquisas. O Quadro 3 resume parte dos resultados encontrados na literatura sobre a prevalência do HPV cervical, em comparação com os nossos resultados.

QUADRO 3 – Estudos selecionados sobre a taxa de prevalência de infecção cervical pelo HPV

	Prevalência de infecção cervical pelo HPV	
	HIV + (%)	HIV - (%)
Veldhuijzen <i>et al.</i> (2011)	72,2	47,0
Ng'andwe <i>et al.</i> (2007)	80,0	55,0
Campos <i>et al.</i> (2005)	73,2	23,8
Moscicki <i>et al.</i> (2000)	77,4	54,5
Ellerbrock <i>et al.</i> (2000)	54,0	32,0
Ahdieh <i>et al.</i> (2001)	90,2	54,6
Minkoff <i>et al.</i> (1998)	73,0	43,0
Ceccato Jr. <i>et al.</i> (2012)	55,5	37,1

O HPV 16 foi o tipo viral de alto risco predominante, ocorrendo em 9,1% de todas as mulheres que não tiveram NIC e em 22,8 e 50% das que tiveram NIC, respectivamente, nas HIV positivo e negativo. Os tipos virais de alto risco

prevalentes nas HIV negativo sem lesão cervical foram o HPV 16 (41,9%) e o HPV18 (12,9%), seguidos pelos tipos 33 e 56 (9,7% cada), enquanto que nas HIV positivo foram os tipos 33 (22,8%) e 16 (26,3%), seguidos pelos tipos 35 (10,5%) e 56 e 58 (8,8% cada). No Brasil também foi constatado o HPV16 como o mais prevalente (CAMPOS *et al.*, 2005; CERQUEIRA *et al.*, 2007; ELUF-NETO *et al.*, 1994; FERNANDES *et al.*, 2009; FRANCO *et al.*, 1999), seguidos, respectivamente, pelos tipos 33, 53, 58, 81 e 18 nos respectivos trabalhos. Já Levi *et al.* (2004) identificaram o tipo 6 como o mais frequente, seguido pelo tipo 51.

Em resumo, as mulheres soropositivas tiveram mais alta prevalência de infecção cervical pelo HPV, sendo o tipo 16 o de alto risco predominante.

6.8.3 Análise dos parâmetros demográficos e comportamentais em relação à infecção cervical pelo HPV e NIC

A literatura mostra dados semelhantes aos encontrados neste estudo. Smith *et al.* (2008), em metanálise avaliando a prevalência da infecção cervical pelo HPV em várias regiões do mundo, destacou que a prevalência do HPV está fortemente relacionada à idade: a infecção cervical pelo HPV é mais intensa nas mulheres jovens, com pico de prevalência igual ou inferior a 25 anos, diminuindo nas mulheres com mais idade. Aqui, encontrou-se também que nas mulheres com mais idade: a chance de apresentar infecção cervical pelo HPV diminuiu 0,95 vez a cada ano de vida. Um segundo pico de prevalência foi observado em algumas regiões, em mulheres entre 35 e 50 anos, provavelmente referente a novas infecções relacionadas a mudanças no comportamento sexual dessas mulheres (SMITH *et al.*, 2008). Não se verificou esse segundo pico de infecção pelo HPV nesta pesquisa.

A aquisição do HPV genital está associada ao comportamento sexual, número de parceiros sexuais e à idade da primeira relação sexual (VACCARELA *et al.*, 2006, NIELSEN *et al.*, 2009). Almonte *et al.* (2001), ao analisar o comportamento sexual de mulheres britânicas, demonstraram que a prevalência e a aquisição do HPV estão consistentemente relacionadas ao alto número de parceiros sexuais durante a vida e nos últimos cinco anos. Estudo brasileiro com mulheres soropositivas analisando os fatores comportamentais e

sociodemográficos evidenciou que 61% das mulheres soropositivas tiveram mais de cinco parceiros sexuais durante a vida e 32% tiveram a primeira relação sexual antes dos 16 anos (PINTO *et al.*, 2011). Em nosso estudo, a mediana da sexarca nas HIV positivo foi de 17 anos, e estas tiveram maior número de parceiros sexuais que as HIV negativo. A chance de adquirir infecção cervical pelo HPV e NIC diminuiu com a idade em ambos os grupos, e foi também menor nas mulheres que tinham união estável-casadas-viúvas. As mulheres HIV positivo tiveram maior proporção de NIC e infecção cervical pelo HPV.

Os dados da literatura são conflitantes quanto ao uso em longo prazo de contraceptivos hormonais e sua relação com a infecção pelo HPV e câncer cervical. Murta *et al.* (2001), em estudo com adolescentes, demonstraram que as mulheres que faziam uso de anticoncepcional oral tiveram infecção cervical pelo HPV em maior proporção. Moreno *et al.* (2002), em revisão sistemática, indicaram que o uso em longo prazo de anticoncepcionais orais pode apresentar quatro vezes mais risco de câncer cervical em mulheres portadoras do HPV. Smith *et al.* (2003) também encontraram associação entre uso de contraceptivos hormonais com duração superior a cinco anos e câncer cervical, tanto em mulheres portadoras quanto nas não portadoras do HPV cervical. Já Longatto-Filho *et al.* (2011), em avaliação de coorte, não encontraram essa associação. Castellsagué *et al.* (2011), em revisão sistemática, não apuraram associação entre câncer cervical, infecção cervical pelo HPV e usuárias de dispositivo intrauterino (DIU). Em nosso estudo não foram encontradas diferenças significativas em relação aos métodos contraceptivos e a presença de NIC e infecção cervical pelo HPV.

A associação entre o fumo (tabagistas e ex-tabagistas) e o desenvolvimento de câncer cervical em portadoras do HPV foi demonstrada em duas metanálises, cujo risco aumenta com o número de cigarros-dia e com a idade de início do hábito de fumar (APPLEBY *et al.*, 2006; PLUMMER *et al.*, 2003). Estudo de coorte de Ellerbrock *et al.* (2000) não encontrou essa associação, que também não foi significativa em estudo de Murta *et al.* (2001). Na investigação presente não houve diferenças significativas, provavelmente devido ao tamanho da amostra.

6.9 Estudo de coorte

6.9.1 Evolução para NIC

6.9.1.1 Delineamentos dos estudos na literatura

A literatura mostra ampla diversidade de metodologias nos estudos pesquisados. Todos esses fatores podem influenciar nos resultados, daí as grandes variações encontradas na literatura. Entre os diferentes delineamentos, destacam-se os fatores que comprovadamente podem influenciar nos resultados: tempo de seguimento, intervalos entre as consultas, os critérios de seleção das pacientes (mulheres de comportamento de risco *versus* mulheres da população normal), idade (alguns trabalhos selecionaram adolescentes, outros apenas pacientes jovens, outros de qualquer idade), presença ou não de infecção prévia pelo HPV, além dos critérios utilizados para o diagnóstico de NIC (citologia oncológica, biópsia apenas nas alterações citológicas ou biópsia dirigida na presença de colposcopia alterada).

De nosso conhecimento, não foi encontrado na literatura delineamento semelhante a este. O que mais se aproxima é o de Ellerbrock *et al.* (2000), com a diferença principal na seleção das pacientes: foram recrutadas mulheres soronegativas provenientes de programas de tratamento de DST e de uso de metadona, ou seja, mulheres com mais risco de adquirir infecção cervical pelo HPV.

O intervalo entre as consultas variou de quatro meses a um ano na maioria dos trabalhos analisados. Em nosso estudo o intervalo médio entre as consultas foi de 0,87 e 1,03 anos respectivamente nas HIV positivo (grupo 2) e HIV negativo (grupo 1).

O tempo de seguimento foi bastante variável nos trabalhos analisados, variando de 10 meses (GIULIANO *et al.*, 2002) a sete anos (WEAVER *et al.*, 2011). Quanto mais longo o tempo de seguimento, maior é a exposição das pacientes e isso pode influenciar na análise dos resultados. No nosso estudo o tempo de seguimento mínimo foi de um ano nos dois grupos, e o tempo médio de permanência foi de 1,43 e 1,64 anos, respectivamente nas soropositivas e soronegativas.

O recrutamento das pacientes também foi muito variável. As pacientes soronegativas selecionadas foram aquelas que procuraram espontaneamente o ambulatório da FCMMG, com diversos propósitos (amostra de conveniência) (TAB. 1). Estudos como os de Giuliano *et al.* (2002), Moscicki *et al.* (2001), Naucler *et al.* (2007) e Schlecht *et al.* (2003) também mostram recrutamento de pacientes de ambulatórios de clínicas de planejamento familiar ou de ambulatórios de ginecologia. Já Ellerbrock *et al.* (2000) recrutaram de ambulatório de tratamento de DST e de uso de metadona. Veldhuijzen *et al.* (2011) e Schuman *et al.* (2003) recrutaram pacientes de alto risco de AIDS. As pacientes de comportamento de risco sabidamente têm alta incidência de infecção cervical pelo HPV e NIC, o que pode também ter influência nos resultados.

Na presente pesquisa foram selecionadas pacientes acima de 18 anos. A média e mediana foram, respectivamente, 36,7 e 35,2, e 36 e 32 anos nas HIV positivo e negativo. A idade delas foi muito variável na literatura. Autores como Ho *et al.* (1998), Moscicki *et al.* (2001), Trotier *et al.* (2009) e Woodman *et al.* (2001) selecionaram mulheres adolescentes e/ou com até 25 anos. Outros, como Franco *et al.* (1999), Giuliano *et al.* (2002) e Nielsen *et al.* (2009), também escolheram pacientes acima de 18 anos. Todos os estudos avaliados tiveram média de idade diferente. A incidência de infecção cervical pelo HPV e NIC é sabidamente mais alta nas mulheres jovens, abaixo de 25 anos (DUNNE *et al.*, 2007), e esses diferentes critérios também podem interferir nos resultados.

Trabalhos como os de Moscicki *et al.* (2001), Trotier *et al.* (2009), Winer *et al.* (2003) e Woodman *et al.* (2001) optaram por pacientes sem infecção cervical prévia pelo HPV, enquanto outros (GIULIANO *et al.*, 2002; HO *et al.*, 1998; SCHUMAN *et al.*, 2003) não fizeram essa separação. É sabido que a infecção prévia pelo HPV, principalmente os de alto risco, aumenta a incidência de NIC (CIAPPONI *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2011). No presente estudo não foram excluídas as mulheres com HPV cervical sem NIC.

Alguns autores utilizaram a citologia oncótica (ARBYN *et al.*, 2004; FRANCO *et al.*, 1999; HO *et al.*, 1998; MOSCICKI *et al.*, 2001; NAUCLER *et al.*, 2007; NIELSEN *et al.*, 2009; SCHLECHT *et al.*, 2003; SCHUMAN *et al.*, 2003; WOODMAN *et al.*, 2001) e outros realizaram biópsia dirigida colposcopicamente como padrão diagnóstico apenas nas citologias alteradas (KULASINGAM *et al.*, 2002; RATNAM; FRANCO; FERENCZY, 2000; TROTIER *et al.*, 2009). Aqui se

procedeu à colposcopia em todas as consultas e biópsia dirigida em todas as alterações colposcópicas, independentemente do resultado da citologia, semelhantemente ao estudo de Ellerbrock *et al.* (2000). Nossos resultados mostraram que a citologia teve sensibilidade de apenas 46,7% no diagnóstico de NIC.

Em resumo, a prevalência e incidência de NIC são bastante variáveis na literatura e essas diferenças podem ser explicadas pelos distintos delineamentos, tempo de seguimento e critérios de seleção.

6.9.2 Incidência de NIC

A maioria dos trabalhos já publicados utilizou a citologia oncótica para o diagnóstico de SIL com as biópsias uterinas não realizadas ou realizadas apenas quando houvesse alterações na citologia oncótica. Nesta pesquisa o critério foi mais rigoroso, ou seja, as colposcopias foram realizadas em todas as consultas e o diagnóstico de NIC foi baseado na avaliação histológica das biópsias dirigidas colposcopicamente, os mesmos critérios utilizados por Ellerbrock *et al.* (2000). O trabalho de Ellerbrock *et al.* (2000) foi o que teve delineamento mais semelhante ao nosso. O número de mulheres recrutadas foi de 328 HIV positivo e 325 HIV negativo. A seleção foi feita em programas de tratamento de DSTs e de uso de metadona, representando provavelmente pacientes de elevado risco. O seguimento médio foi de 33,3 e 29,5 meses, respectivamente, nas soronegativas e nas soropositivas. Foi utilizada a PCR para detecção do HPV, porém sem realização de sequenciamento e, de forma semelhante à nossa avaliação, usou-se a colposcopia com biópsia dirigida das lesões cervicais como padrão diagnóstico. Os pesquisadores registraram incidência cumulativa de 5 e 20%, respectivamente, nas soronegativas e soropositivas, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

Nesta pesquisa foi encontrada incidência cumulativa de NIC 8,0 e 15,4%, a duração do estudo foi de 3,4 e 5,3 anos e o tempo médio de permanência foi de 1,43 e 1,64 anos, respectivamente, nas mulheres HIV negativo e positivo.

Os estudos brasileiros de coorte usaram a citologia oncótica como padrão diagnóstico. Schlecht *et al.* (2003), em estudo realizado na cidade de São Paulo com 2.558 mulheres entre 18 e 60 anos, recrutadas em ambulatórios de

planejamento familiar e com tempo médio de seguimento de 53,3 meses, referiram incidência de SIL de 5,4%. As lesões precursoras persistiram por mais tempo e progrediram mais rapidamente quando estavam associadas aos tipos oncogênicos do HPV.

Por sua vez, Derchain *et al.* (2008), em pesquisa feita nas regiões Sudeste e Sul do Brasil e na Argentina, com 470 mulheres entre 15 e 60 anos e com citologia prévia normal em visitas semestrais, ressaltaram incidência de SIL de 1,38, 1,27 e 2,61%, respectivamente, na primeira, segunda e terceira visitas. As mulheres com HPV de alto risco no início do estudo e as que o adquiriram tiveram alto risco de desenvolver SIL.

Análises de incidência utilizando como resultado a NIC-SIL em mulheres HIV negativo variaram muito na literatura mundial: Moscicki *et al.* (2001), em pesquisa com duração de 60 meses em mulheres entre 13 e 21 anos recrutadas de centros de planejamento familiar usando a citologia como diagnóstico, reportaram incidência de 22% de SIL, sendo que 19% das que adquiriram o HPV desenvolveram SIL. Trotier *et al.* (2009), em estudo randomizado com 553 mulheres entre 15 e 25 anos, consultas com intervalo de seis meses e seguimento médio de 45,3 meses, encontraram incidência de infecção cervical por HPV de alto risco de 52% em 60 meses, acometendo 5 casos por 100 mulheres/ano. Ho *et al.* (1998), em acompanhamento a 668 colegas com idade média de 20 anos, consultas com intervalos de seis meses e seguimento de três anos, empregando a citologia oncótica como padrão diagnóstico, realçaram incidência cumulativa de SIL de 43%, com média anual de 14%. Naucler *et al.* (2007), a partir da citologia oncótica e citologia + teste DNA para HPV, com duração de 4,1 anos, recrutadas em programas de rastreamento de câncer cervical, enfatizaram incidência de lesão de alto grau ou câncer invasor em 2,1% das pacientes.

Os estudos mostram também que a incidência de NIC é significativamente mais alta nas mulheres soropositivas. Muitos lançaram mão da citologia oncótica para diagnóstico das alterações cervicais: Six *et al.* (1998) encontraram incidência de SIL de 4,9 e 27%, respectivamente, nas HIV negativo e positivo. Hawes *et al.* (2006) destacaram incidência de HSIL de 11% em mulheres HIV positivo e HIV negativo de alto risco, sendo os fatores de risco a infecção pelo HIV 1 e 2 e a persistência da infecção pelo HPV. Estudo de coorte desenvolvido em Minas

Gerais em 348 mulheres HIV positivo com seguimento de 40 meses registrou incidência de NIC de 13,5%, correspondendo a 4,1 casos em 100 mulheres por ano (ARAUJO *et al.*, 2012). Em nossa investigação a incidência de NIC foi de 15,4% nas mulheres HIV positivo, correspondendo a 8.8 casos em 100 mulheres por ano de seguimento, e esses resultados estão de acordo com os achados da literatura.

Schuman *et al.* (2003) recrutaram 774 mulheres HIV positivo e 391 HIV negativo de risco para desenvolver infecção pelo HIV (usuárias de drogas injetáveis, profissionais do sexo, múltiplos parceiros, etc.) entre 16 e 55 anos com duração média de 5,5 anos, informando incidência de 11,5 e 2,6 casos por 100 pessoas-ano de seguimento, respectivamente, nas HIV positivo e negativo. Para eles, 35% das soropositivas desenvolveram NIC *versus* 9% das soronegativas, com RR de 4,5 (IC 3,1-6,4). Estudo de Ellerbrock *et al.* (2000) mostrou RR também de 4,5 para desenvolvimento de NIC. No presente estudo o RR das mulheres HIV positivo que desenvolverem NIC foi de 2,9 (IC 1,3-6,5). As mulheres HIV positivo desenvolveram NIC em menor intervalo de tempo (50% das mulheres soropositivas e soronegativas que desenvolveram NIC levaram, em média, 0,86 e dois anos, respectivamente). As mulheres HIV positivo tiveram incidência de 8,8 casos por 100 pessoa/ano, enquanto que nas HIV negativo a incidência foi de 4,6.

Em resumo, a incidência de NIC é variável na literatura e as diferenças encontradas podem ser explicadas pelos critérios utilizados para o diagnóstico, pelos critérios de seleção das pacientes HIV negativo; e as mulheres HIV positivo têm incidência significativamente mais alta.

6.9.3 Incidência de infecção cervical pelo HPV

A incidência de infecção cervical pelo HPV foi alta, e bastante variável nos estudos analisados. Em avaliações feitas em mulheres soronegativas, Franco *et al.* (1999) acusaram incidência cervical mensal de HPV de 1,3% e cumulativa de 38% após 18 meses. Nielsen *et al.* (2009) tiveram incidência de 12,8% de HPV de alto risco. Giuliano *et al.* (2002) mostraram incidência cumulativa de infecção cervical pelo HPV de 2,9% ao mês em mulheres de baixo risco. Trotier *et al.* (2009) encontraram incidência cumulativa de infecção cervical por HPV de alto risco de 10, 29 e 52% em 12, 24 e 60 meses, respectivamente.

Conforme Woodman *et al.* (2001), a incidência de infecção pelo HPV foi de 44% e a incidência de qualquer anormalidade citológica foi de 28%. Winer *et al.* (2003) ressaltaram incidência de infecção genital pelo HPV (qualquer tipo) de 32,3% após dois anos de seguimento. Para Weaver *et al.* (2011), a incidência foi de 100% após seguimento médio de 6,7 anos em adolescentes entre 14 e 17 anos. Insinga *et al.* (2007), em seguimento a mulheres jovens (16 a 23 anos) com citologia oncótica prévia negativa e seguimento de 48 meses, encontraram as seguintes incidências de infecção genital por diferentes tipos de HPV: HPV 6 (3,2%); HPV 11 (0,5%); HPV 16 (6,8%); HPV 18 (2,6%).

A literatura mostra que a incidência de infecção genital pelo HPV é mais alta nas pacientes HIV positivo. Ahdieh *et al.* (2001) perceberam incidência cumulativa após 36 meses de seguimento de infecção cervical pelo HPV em mulheres HIV positivo e negativo de 90,2% *versus* 73,4,2%, enquanto que Ng'andwe *et al.* (2007) encontraram 80,0 e 55% em 12 meses de seguimento. Ellerbrock *et al.* (2000) mostraram detecção de infecção cervical pelo HPV em 32 e 54% respectivamente, nas mulheres HIV positivo e negativo.

Em nosso estudo a incidência acumulada de infecção cervical pelo HPV foi de 18,5% nas HIV positivo e de 19,3% nas mulheres HIV negativo, com 18,1 e 11,4 casos em 100 mulheres por ano de seguimento, respectivamente nas HIV positivo e negativo. As mulheres soropositivas adquiriram infecção cervical pelo HPV em menor intervalo de tempo com RR 2,1 vezes maior.

Portanto, a incidência de infecção cervical pelo HPV foi bastante variável na literatura (Quadro 4). As diferentes metodologias, o tempo de seguimento, a idade das pacientes envolvidas, o comportamento sexual dessas mulheres e os critérios de seleção também explicam essas diferenças.

QUADRO 4 - Estudos de coorte selecionados sobre a Incidência de infecção cervical pelo HPV

Autor	N pacientes	Idade (anos)	Tempo do seguimento (meses)	Incidência acumulada (%)
Nielsen <i>et al.</i> (2009)	7454	20-29	24	12,8
Trotier <i>et al.</i> (2009)	553	15-25	45,3	52
Woodman <i>et al.</i> (2001)	1075	15-19	36	44
Winer <i>et al.</i> (2003)	603	18-20	41,2	32,3
Weaver <i>et al.</i> (2011)	120	14-17	80.4	100
Insinga <i>et al.</i> (2007)	1694	16-23	48	57.1
Ceccato Jr. <i>et al.</i> (2012)	93	>18	24	19,3

6.9.4 Análise dos tipos virais do HPV e surgimento da infecção cervical

Koshiol *et al.* (2008), em revisão sistemática de 40 publicações sobre a relação entre a persistência da infecção pelo HPV e o desenvolvimento de NIC e câncer cervical, referiram resultados de riscos relativos variando de 1,3 a 813,0, sendo acima de 3,0 em mais de 90% dos estudos, a despeito da acentuada variação na definição e metodologia entre eles. Woodman *et al.* (2001), em estudo de coorte de mulheres HIV negativo, evidenciaram elevado risco de desenvolver NIC nas pacientes que desenvolveram infecção cervical pelo HPV (RR 7,8 IC 95% 2,7-22,0).

Ahdieh *et al.* (2001) relacionaram a infecção pelo HIV a altas taxas de prevalência, persistência e incidência de infecção cervical pelo HPV em comparação com as HIV negativo, com 1,8, 2,1 e 2,7 vezes mais chances de adquirir HPV de alto, intermediário e baixo risco. Minkoff *et al.* (1998) e Schuman *et al.* (2003) encontraram RR das HIV positivo adquirirem infecção cervical pelo HPV respectivamente de 6,6 e 4,5 vezes maior.

No presente estudo, as mulheres HIV positivo que desenvolveram NIC tiveram maior incidência de infecção cervical pelo HPV. O RR das soropositivas

desenvolverem infecção cervical pelo HPV foi de 2,1 vezes, e estas infecções surgiram em menor intervalo de tempo.

O HPV de alto risco teve maior relação com desenvolvimento de NIC e o tipo 16 foi o predominante na maioria dos estudos pesquisados. Cotton *et al.* (2010), em estudo randomizado com 4.439 mulheres entre 20 e 59 anos, realizaram incidência de NIC 2 ou pior em três anos de seguimento de 29% nas portadoras de HPV de alto risco, incidência esta três vezes mais alto que nas portadoras de HPV de baixo risco. Segundo Trotier *et al.* (2009), os HPVs 16 e 18 estiveram presentes em 24% dos casos, havendo progressão para SIL em 65% das infecções persistentes com esses tipos virais. A infecção cervical pelo HPV de alto risco e a sua persistência são responsáveis pelo desenvolvimento do câncer cervical em quase todos os casos, com os tipos 16 e 18 detectados em cerca de 70% das vezes (KOSHIOL *et al.*, 2008). Estudo realizado no Brasil por Franco *et al.* (1999) indicou o tipo 53 seguido pelo 16 como os de maior incidência, enquanto que Insinga *et al.* (2011) e Woodman *et al.* (2001) tiveram como mais incidentes, respectivamente, os tipos 16 e 18 e os tipos 16 e 52. Estudo de Giuliano *et al.* (2002) encontrou o HPV 16 como o de maior incidência (5,9%).

De acordo com Ahdieh *et al.* (2001), nas HIV positivo o tipo 53 foi o de mais incidência, sendo o HPV 16 o tipo de alto risco com mais incidência. Ng'andwe *et al.* (2007) também tiveram alta proporção de HPV de alto risco nas HIV positivo: 78 X 22%), com os tipos 16 e 18 predominantes com incidência de 21,6% cada. Ellerbrock *et al.* (2000) consideram a infecção cervical pelo HPV e sua persistência como fatores de risco significativo para desenvolvimento de NIC, sendo que a infecção pelos tipos 16 e 18 exibiu risco relativo mais alto que a infecção por outros tipos de HPV: RR de 11,6 e 7,7, respectivamente. Relatos de Thomisson, Thomas e Shroyer (2008) e Trotier *et al.* (2009) também mostraram que o HPV 16 e o HPV 18, além de serem os mais prevalentes, são também mais relacionados à persistência e à progressão da lesão cervical, quando comparados com outros tipos de alto risco.

Em nosso estudo houve 34 tipos de HPVs, sendo 16 de alto risco. As mulheres HIV positivo tiveram maior incidência de infecção cervical por HPV de alto risco, e estas desenvolveram NIC em maior proporção. O HPV 16 foi o tipo de maior incidência, acometendo 9,2 e 5,9% das mulheres HIV positivo e negativo.

Foi também o tipo predominante nas mulheres que desenvolveram NIC, estando presente em 23,1 e 11,1% das mulheres HIV positivo e negativo.

Assim, na presente investigação, as mulheres soropositivas tiveram mais alta incidência de infecção cervical por HPV de alto risco e estas desenvolveram NIC em maior proporção. O tipo 16 foi o de alto risco predominante e de maior incidência no total e nas mulheres que desenvolveram NIC nos dois grupos.

6.9.5 Análise dos parâmetros demográficos e comportamentais em relação à incidência de infecção cervical pelo HPV e NIC

A aquisição do HPV genital está associada a comportamento sexual, número de parceiros sexuais e idade da primeira relação sexual (VACCARELA *et al.*, 2006). Nielsen *et al.* (2009), em estudo de coorte analisando a incidência de infecção cervical pelo HPV de alto risco, acentuaram que a idade (pacientes mais jovens) e o elevado número de parceiros sexuais foram os principais fatores determinantes de risco. Giuliano *et al.* (2002) demonstraram que a aquisição de infecção cervical pelo HPV foi fortemente influenciada pelo número de novos parceiros sexuais: as mulheres que tiveram um ou mais parceiros recentes tiveram RR de 2,4. Almonte *et al.* (2001), ao analisarem o comportamento sexual de mulheres britânicas, demonstraram que a prevalência e a aquisição do HPV estão consistentemente relacionadas ao alto número de parceiros sexuais durante a vida e nos últimos cinco anos. Ellerbrock *et al.* (2000) encontraram como significativa entre as mulheres HIV positivo e HIV negativo que desenvolveram NIC a idade: as mulheres com menos de 37,5 anos tiveram RR de 2,1.

Em nosso estudo os fatores demográficos e comportamentais que influenciaram no desenvolvimento de NIC foram a idade (a cada ano de vida a possibilidade de adquirir NIC diminui aproximadamente 5%, com RR de 0,95) e o estado civil (as mulheres casadas-viúvas-união estável tiveram RR de 0,41). O fator demográfico que influenciou de forma independente no desenvolvimento de infecção cervical pelo HPV foi a idade: a possibilidade de adquirir infecção cervical pelo HPV diminui aproximadamente 18% a cada ano de vida após a sexarca.

6.10 Limitações do estudo

As pacientes selecionadas para esta pesquisa não representam a população geral. As soronegativas foram recrutadas por meio de procura espontânea no ambulatório de ginecologia, representando mulheres de baixo poder aquisitivo, provenientes de diversas regiões de Belo Horizonte e cidades-satélites e com risco habitual para a infecção cervical pelo HPV e NIC.

Foram encontradas algumas dificuldades nesta coorte, pois muitas mulheres não retornaram às consultas marcadas, apesar das tentativas de contato. Não tendo havido qualquer tipo de remuneração para elas, presume-se que muitas podem ter faltado por dificuldades financeiras ou por dificuldades de se ausentarem do trabalho. Estratégias como a doação de vales-transportes e maneiras de abonar as faltas no trabalho poderiam minimizar essas perdas.

As mulheres soropositivas tiveram seus exames físicos e as biópsias realizadas por diferentes profissionais, enquanto que as soronegativas foram todas examinadas por um profissional (autor) e as biópsias realizadas pelo mesmo patologista. Foram utilizados os mesmos critérios diagnósticos.

Houve critérios diferentes para detecção do HPV cervical em determinados períodos nas mulheres soropositivas, mas acredita-se que isso não tenha influenciado nos resultados.

Não foram avaliados os efeitos da terapia antirretroviral, da carga viral e da quantificação das células CD4 na evolução para NIC e infecção cervical pelo HPV nas soropositivas, pois essas variáveis não existiam no outro grupo.

6.11 Pontos fortes do estudo

A maioria dos estudos de coorte utilizou a citologia oncótica para diagnóstico de SIL e empregou a colposcopia com biópsia dirigida apenas quando houve alterações na citologia oncótica. A colposcopia foi adotada em todas as nossas consultas e todas as alterações colposcópicas foram biopsiadas. Isso aumentou o rigor da pesquisa, comprovado pela baixa sensibilidade da citologia no diagnóstico das NICs nos presentes achados e nos da literatura.

Os dados encontrados estão de acordo com os da literatura e acredita-se ser este o primeiro estudo de coorte brasileiro comparativo entre mulheres soropositivas e soronegativas com esse delineamento.

6.12 Recomendações

De acordo com os resultados encontrados neste estudo sugerimos reavaliar a política de rastreamento de câncer de colo uterino exclusivamente pela citologia oncótica. Sugerimos introduzir a pesquisa de infecção cervical pelo HPV de alto risco devido a sua forte associação com as lesões precursoras do câncer cervical.

As mulheres portadoras de HPV de alto risco deveriam ter controle anual, através da colposcopia com biópsia das lesões suspeitas. As mulheres HIV positivo portadoras de HPV de alto risco, pelo maior risco de desenvolvimento de NIC, deveriam ter este controle (colposcopia com biópsia das lesões suspeitas) semestral até completar dois anos, e após este período na ausência de lesão, controle anual.

1- 7 CONCLUSÕES

- Não houve diferenças significativas na incidência de NIC nos dois grupos, mas as soropositivas desenvolveram NIC em menor intervalo de tempo. As mulheres com mais idade e com união estável-casadas-viúvas tiveram menor risco de desenvolver NIC, e as infectadas pelo HIV tiveram maior risco.
- A incidência de infecção cervical pelo HPV foi semelhante nos dois grupos, mas as soropositivas a desenvolveram em menor intervalo de tempo e as que a desenvolveram tiveram mais risco de desenvolver NIC. As mulheres com mais idade tiveram menor risco de desenvolver infecção cervical pelo HPV, e as infectadas pelo HIV tiveram maior risco.
- O HPV 16 foi o tipo de alto risco de maior incidência e o mais relacionado ao desenvolvimento de NIC nos dois grupos.
- As soropositivas tiveram maior prevalência de NIC e infecção cervical pelo HPV. As soropositivas tiveram maior prevalência de infecção por HPV de alto risco e por múltiplos tipos; e o tipo 16 foi o predominante nas que tiveram NIC. As mulheres com mais idade e as com união estável-casadas-viúvas tiveram menos chance de apresentarem NIC e infecção cervical pelo HPV; e as que tiveram mais de três parceiros sexuais durante a vida tiveram mais chance de apresentarem infecção cervical pelo HPV.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Almonte M, Silva IS, Asare A, Gilham C, Sargent A, Bayley A, *et al.* Sexual behavior and HPV infection in British women by postal questionnaires and telephone interviews. *Journal of Medical Virology* 2011; 83: 1238-1246.
3. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, *et al.* Sweetland S. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Int J Cancer* 2006; 118: 1481-1495.
4. Araujo ACL, Carvalho NO, Teixeira NC, Suza tt, Murta ED, Faria IM *et al.* Incidence of cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of HIV-infected women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2012- in press.
5. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic Versus Cytologic Triage of Women With Equivocal Pap Smears: A Meta-analysis of the Accuracy To Detect High-Grade Intraepithelial Neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:280–93.
6. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology* 2005; 32:16-24.
7. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, *et al.* Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87(11):796-802.
8. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-265.
9. 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.
10. 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.

11. Carmo EFS, Fiorini A. Principais técnicas moleculares para detecção do papilomavirus humano. *Sabios-Revista de Saúde e Biologia* 2007; 2(1):29-31.
12. Carvalho NO, Castillo DM, Perone C, Januario JN, Melo VH, Brasileiro Filho G. Comparison of HPV genotyping by typespecific PCR and sequencing. *Mem Inst Oswaldo Cruz, RJ* 2010; 105(1):73-76.
13. Castanon A, Ferryman S, Patnick J, Sasieni P. Review of cytology and histopathology as part of the NHS Cervical screening programme audit of invasive cervical cancers. *Cytopathology* 2012; 23:13–22.
14. Castle PE, Stoler MH, Wright Jr TC, Sharma A, Wright TL, Beherens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011; 12:880-90.
15. Castellsagué X, Diaz M, Vaccarella S, Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, *et al.* Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011; 12:1023-31.
16. Centers for Disease Control and Prevention. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1992(RR-17);41:1-19.
17. 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.
18. Cejtin HE. Gynecologic Issues in the HIV-Infected Woman. 2008; *Infect Dis Clin N Am* 2008; 22:709-739.
19. 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.
20. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-Specific HPV Prevalence in Cervical Cancer and High-Grade Lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. 2011; *PLoS ONE* 6(10): e25493. doi:10.1371/journal.pone.0025493.
21. 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.
22. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British Journal Cancer* 2003; 88:63-73.

23. 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.
24. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghisssassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. WHO International Agency of Research on Cancer. *Lancet Oncol* 2005 Apr; 6(4):204.
25. Correa CM. Prevalência e multiplicidade do papilomavírus humano na cérvix uterina de mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana em estudo 95 multicêntrico [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2007. 148 p.
26. Correa CM, Teixeira NCP, Araújo ACL, Carvalho NO, Del Castillo DM, Campos RR. Prevalence and multiplicity of HPV in HIV women in Minas Gerais, Brazil. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(4):425-430.
27. Cotton S, Sharp L, Little J, Cruickshank M, Seth R, Smart L, *et al.* The TOMBOLA (trial Of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal smears) group. The role of human papillomavirus testing in the management of women with low-grade abnormalities: multicentre randomized controlled trial. *BJOG* 2010; 117: 645-659.
28. Cuschieri KS, Cubie HÁ, Whitey MW, Gilkison G, Arends MJ, Graham C, *et al.* Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. *Journal of Clinical Pathologic* 2005; 58: 946-950.
29. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJLM, Hoyers H, Ratnams S, *et al.* Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119:1095-1101.
30. 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.
31. 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.
32. Derchain SF, Sarian LO, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, *et al.* Safety of screening with Human papillomavirus testing for cervical cancer at three-year intervals in a high-risk population: experience from the LAMS study. *J Med Screen* 2008; 15:97-104.
33. Diggle PJ, Heagerty PJ, Liang K, Zeger SL. Analysis of longitudinal data. Second Edition. Oxford Statistical Science Series, 2002.

34. 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.
35. Dunne EF, Unger ER, Stemberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297:813-819.
36. 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.
37. Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *British Journal of Cancer* 1994; 69:114-119.
38. Faria IM, Melo VH, Castro LPF, Faria FM, Carvalho NO, Araujo ACL, *et al.* Acuidade da citologia oncológica para o diagnóstico da infecção pelo HPV no colo uterino de mulheres portadoras do HIV. *RBGO* 2008; 30(9):437-44.
39. Fernandes JV, Meissner RV, Carvalho MGF, Fernandes TAAM, Azevedo PRM, Villa LL. Prevalence of HPV infection by cervical cytologic status in Brazil. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 105:21-24.
40. Fontaine V, Mascaux C, Weyn C, Bernis A, Celio N, Lefreuve P, *et al.* Evaluation of combined general primer-mediated PCR sequencing and type-specific PCR strategies for determination of human papillomavirus genotypes in cervical cell specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 2007; 45(3): 928-934.
41. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, *et al.* Epidemiology of Acquisition and Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection in Women from a High-Risk Area for Cervical Cancer. *The Journal of Infectious Diseases* 1999; 180:1415-23.
42. 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.
43. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1500-10.
44. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, *et al.* Incidence, Prevalence, and Clearance of Type-Specific Human Papillomavirus Infections: The Young Women's Health Study. *The Journal of Infectious Diseases* 2002; 186:462-9.

45. 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.
46. Greenblatt RM, Hessel NA. Epidemiology and natural history of HIV infection in women. *A guide to the Clinical Care of Women with HIV.2*. Hopkins University, 2001, p. 1-32.
47. Haws ALF, He Q, Rady PL, Zhang L, Grady J, Hughes TK, S. *et al*. Nested PCR with the PGMY09/11 and GP5+/6+ primer sets improves detection of HPV DNA in cervical samples. *J Virol Methods* 2004; 122:87-93.
48. Hawes SE, Critchlow CW, Sow PS, Touré P, N'Doye I, Diop A, *et al*. Incident highgrade 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.
49. 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.
50. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423-8.
51. Inca. Cancer National Institute. Ministry of Health estimated 2012 cancer incidence in Brazil. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5> Published 2011. Accessed august 21, 2012.
52. Insinga RP, Erik J, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw KL, Barr E. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6,11,16 and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(4):709-15.
53. Jeronimo J, Massad LS, Castle PE, Waholder S, Schiffman M. Interobserver agreement in the evaluation of digitized cervical images. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 833-40.
54. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Current Cancer Drug Targets* 2007; 7:79-89.
55. Kirwam JMJ, Herrington CS. Human papillomavirus and cancer: Where are we now. *BJOG* 2001; 108:1204-1213.
56. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, *et al*. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: Extended follow up in the ARTISTIC trial. *European Journal of cancer* 2011; 47:864-871.

57. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Pool C, Jenkins D, Smith JS. Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168:123-137.
58. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, *et al.* Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002 Oct 9; 288(14):1749-57.
59. Laia B, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX Sanjose S. *et al.* Cervical Human Papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202(12):1789-1799.
60. 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.
61. Levi JE, Fink MC, 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 Dis* 2002a; 63:129-135.
62. 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.
63. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011 Feb 15; 128(4):927-35. doi: 10.1002/ijc.25396
64. Longatto-Filho A, Hammes LS, Sarian LO, Roteli-Martins C, Derchain SFM, Erzen M *et al.* Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 71: 93-103.
65. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* 2003; 89:424-428.
66. Massad LS, Riester 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.
67. 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.

68. 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.
69. Minkoff H, Feldman J, DeHovitz J, Landesman S, Burk R. A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(5): 982-6.
70. Michelin MA, Oliveira HS, Murta EFC. Resposta imune nas lesões intraepiteliais do colo uterino. *Femina* 2008; 36(1):9-13.
71. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luma G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91:626-31.
72. 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.
73. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, *et al.* Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet* 2002; 359(30):1085-1092.
74. Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland LA, Darreg T, Crowley-Novick IA, *et al.* Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:127-134.
75. Moscicki AN, Hills N, Shiboski S, Powel K, Jay N, Hanson E, *et al.* Risk for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development. *JAMA* 2001; 285:2995-3002.
76. Murta EFC, Resende AV, Souza MA, Adad SS, Salum R. Importance of surgical margins in conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Archives Gynecology Obstetric* 1999; 263:42-44.
77. Murta EFC, Souza MAH, Adad SJ, Araujo Jr E. Infecção pelo Papilomavirus humano em adolescentes: relação com o método anticoncepcional, gravidez, fumo e achados citológicos. *RBGO* 2001; 23(4): 217-221.
78. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, *et al.* Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet* 2002; 359(9312):1093-1101.

79. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, *et al.* Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16):1589-97.
80. Ng'andwe C, Lowe JJ, Richards PJ, Hause L, Wood C, Angeletti PC. The distribution of sexually-transmitted Human Papillomaviruses in HIV positive and negative patients in Zambia, Africa. *BMC Infectious Diseases* 2007; doi:10.1186/1471-2334-7-77
81. Nielsen A, Iftner T, Munk C, Kjaer SK. Acquisition of high-risk human papillomavirus infection in a population-based cohort of Danish Women. *Sex Transm Dis* 2009; 36(10): 609-615.
82. 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.
83. Pinto VM, Golub JE, Tancredi MV, Alencar RS, Miranda AE. Cervical cytology and histopathologic abnormalities in Women living with AIDS in São Paulo, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57(3): S212-6.
84. Plummer M, Herrero R, Francheschi S, Meijer CJLM, Snijders F, Bosch X, *et al.* Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Cancer Causes and Control* 2003; 14: 805-814.
85. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* 2007; 195:1582-1589.
86. Queiroz C, Travassos AG, Studart E, Araújo Filho JB, Sarno CK, Pinheiro CC. Prevalence of human Papilloma Virus in HIV-positive and HIV-negative patients in the State of Bahia: a pilot study. *Braz J Infect Dis* 2004; 8(5):356-62.
87. Rachid M, Schechter M. *Manual de HIV/AIDS*. 6. ed. Rio de Janeiro: Revinter, p. 1-189, 2001.
88. Rama C, Roteli-Martins C, Derchain S, Longatto-filho A, Gontijo R, Sarian L, *et al.* Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(3):411-9.
89. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(9):945-51.
90. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia: a review. In: Sommers SC, editor. *Pathology annual*. Appleton-Century-Crofts, East Norwalk; 1973, p. 301-28.

91. 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.
92. 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.
93. 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. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453-59.
94. Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, *et al.* Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11:1048–56
95. Schiffman M, Slomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL triage study (ALTS). *Arch Pathol Med* 2003; 127(*):946-949.
96. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco, Costa MC, Sobrinho JF, Prado JCM, *et al.* Human Papillomavirus Infection and Time to Progression and Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1336-43.
97. 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.
98. Serrano ML, Correa M, Medina O, Melgarejo D, Bravo MM. Tipificación de virus Del papiloma humano mediante secuencia directa em mujeres com citologia normal. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003; 7(4):18-24.
99. 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/mm³. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:191-4.
100. Six C, Heard I, Bergeron C, Orth G, Poveda JD, Zagury P, *et al.* Comparative prevalence, incidence and short-term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. *AIDS* 1998 Jun 18; 12(9):1047-56.
101. Smith JS, DPhil JG, DPhil ABG, Appleby P, Peto J, Plummer M, *et al.* Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *The Lancet* 2003; 361(5):1159-1167.

102. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer*, 2007; 121:621-632.
103. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with Human Papillomavirus in females: a global review. *Journal of Adolescent Health* 2008; 43(4):S5-62.
104. Souza NST, Melo VH, Castro LPF. Diagnóstico da Infecção pelo HPV em Lesões do Colo do Útero em Mulheres HIV+: Acuidade da Histopatologia. *RBGO* 2001; 23(6):355-361.
105. Staffl A, Mattingly RF. Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 1973; 41:168-76.
106. Stoler MH. Testing for human papillomavirus: data driven implications for cervical neoplasia management. *Clin Lab Med*. 2003 Sep; 23(3):569-83.
107. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, Ferris DG, Perez G, Paavonen J, *et al.* The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer* 2011; 128:1354-1362.
108. 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.
109. Teixeira NCP, Araújo ACL, Correa CM, Lodi CTC, Lima MIM, Carvalho NO, *et al.* Prevalence and risk factors for cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. *Braz J Infect Dis* 2012; 16(2): 95-101.
110. 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. 87 p.
111. Thomison III J, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Human Pathology* 2008; 39: 154-166.
112. 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.
113. Tozetti IA, Scapulatempo IDL, Kawski VL, Ferreira AW, Levi JE. Multiple types of human papillomavirus in cervical samples in women in Campo Grande, MS, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2006; 10(5):309-310.

114. Tricco AC, Ng CH, Gilca V, Anonychuk A, Pham B, Berliner S. Canadian oncogenic human papillomavirus cervical infection prevalence: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11:235 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/235>.
115. Trotier H, Mahmud SM, Lindsay L, Jenkins D, Quint W, Wieting SL, *et al.* Persistence of an incident human Papillomavirus infection and timing of cervical lesions in previously unexposed young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(3):854-62.
116. United Nations Programme on HIV/AIDS. <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourepidemic/> Know your epidemic/ Epidemiology. Accessed august 2012
117. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Clifford GM, *et al.* Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: Pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:326-333.
118. Veldhuijzen NJ, Braunstein SL, Vyankandondera J, Ingabire C, Ntirushwa J, Kestelyn E, *et al.* The epidemiology of human papillomavirus infection en HIV-positive and HIV-negative highrisk women in Kigali, Rwanda. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11:333.
119. Villiers EM. Heterogeneity of the Human Papillomavirus Group. *J Virology* 1989; 4898-4903.
120. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12-9.
121. Weaver B, Shew M, Qadadri B, Tu W, Tong Y, Denski C, *et al.* Natural History of Multiple Human Papillomavirus Infections in Female Adolescents With Prolonged Follow-up. *J Adolescent Health* 2011; 48:473-480.
122. Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy by the international Federatios of Cervical Pathology and Colposcopy. *Eur J Gynecol Oncol* 1991; 12 (6): 423-4.
123. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB. Genital Human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female University Students. *Am J Epidemiol* 2003; 157:218-226.
124. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, *et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357:1831-6.
125. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. Consensus 2001 guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287:2120-9.

126. Zur Hausen. H. Papillomavirus in the causation of human cancers: a brief historical account. *Virology* 2009; 384:260-265.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo A – Pareceres éticos

CEP/HUSJ COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Belo Horizonte, 03 de Março de 2008

Ilmo(a)
Sr.(a) Victor Hugo de Melo

CARTA DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário São José analisou e aprovou os documentos referentes ao Protocolo de Pesquisa Nº 087/07, intitulado " AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS E DO PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES INFECTADAS E NÃO INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) PARA AVALIAÇÃO " , em reunião de 03 de Março de 2008.

Houve preenchimento das normas de Resoluções 196/96, 251/97, 292/99, 346/05, 347/05 e complementares do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e das Portarias aplicáveis da ANVISA.

Notificamos que o CEP responsável pela submissão junto ao CONEP, possuindo conteúdo equivalente aos demais Comitês de Ética em Pesquisa das instituições participantes do projeto, é o CEP: COEP/UFMG

O Centro de Pesquisa local permanecerá responsável pelas notificações dos eventos adversos sérios, de interrupção das pesquisas ou modificações relevantes.

Atenciosamente,


Maria Ignês Brito Madureira
Presidente do CEP/HUSJ



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

Parecer nº. 289 ETIC /08

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

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 10 de setembro de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da frequência das lesões intra-epiteliais e do HPV(Papiloma Vírus Humanos) em mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana)**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE
BELO HORIZONTE (CEP-SMSA/PBH)**

Avaliação de projeto de pesquisa – **Protocolo 054/2008**

Projeto: “AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DAS LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS E DO HPV (PAPILOMA VÍRUS HUMANO) EM MULHERES INFECTADAS E NÃO INFECTADAS PELO HIV (VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANO)”

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde

Pesquisador responsável: *Victor Hugo de Melo - Faculdade de Medicina da UFMG e doutorando Pio Votorio Ceccato Júnior - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.*

Resumo do Projeto/Objetivos: Trata-se de projeto de pesquisa longitudinal (coorte prospectiva) que visa comparar a frequência de lesões intraepiteliais cervicais e infecção pelo HPV em mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV. A hipótese a ser testada é o aumento da incidência de lesão intraepitelial cervical em mulheres soropositivas associada à presença de HPV e sua associação com variáveis demográficas.

Metodologia / População: Serão acompanhadas durante dois anos, 354 mulheres maiores de 18 anos de idade (152 mulheres infectadas pelo HIV, atendidas no CTR-Orestes Diniz e 152 mulheres soronegativas para HIV, atendidas no ambulatório Affonso Silvano Brandão da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais), após assinatura do termo consentimento livre e esclarecido. As pacientes selecionadas serão submetidas a aplicação de questionário padronizado e coleta de citologia oncológica do colo uterino, colposcopia e coleta de material para PCR para pesquisa de HPV cervical a cada 6 meses. A presença de lesão cervical será avaliada através de exame histopatológico obtido por biópsia das lesões detectadas à colposcopia.

Análise do Projeto: O projeto está bem escrito e respaldado cientificamente. Aborda um tema importante e relevante para a saúde pública. Apresenta metodologia clara e objetiva, critérios de exclusão e inclusão bem definidos, amostra bem justificada. Tem financiamento apresentado e cronograma de início definido. O TCLE está claro e objetivo. Os sujeitos da pesquisa foram resguardados quanto à privacidade das informações coletadas na pesquisa e à divulgação dos resultados.

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 deste, se em prazo inferior a um ano.


Celeste de Souza Rodrigues
Coordenadora do CEP-SMSA/PBH
Celeste de Souza Rodrigues - BM: 37316-1
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - SMSA/PBH

Belo Horizonte, 03 de outubro de 2008.

Anexo B - Classificação de Richart

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

FONTE: Wright TC, 2002.

Anexo C - Estimador de Kaplan-Meier para tempo até surgir NIC estratificado por grupos

Tempo	Nª sob risco	Eventos	S(t)	E.P	L.I	L.S
HIV: Negativo						
0,959	106	2	0,981	0,013	0,956	1,000
0,997	97	3	0,951	0,022	0,910	0,994
1,036	86	1	0,940	0,024	0,894	0,988
1,381	64	1	0,925	0,028	0,872	0,981
2,033	42	1	0,903	0,035	0,838	0,974
2,052	39	1	0,880	0,041	0,803	0,964
HIV: Positivo						
0,441	98	1	0,990	0,010	0,970	1,000
0,479	94	2	0,969	0,018	0,935	1,000
0,499	91	2	0,947	0,023	0,904	0,993
0,551	85	1	0,936	0,025	0,888	0,987
0,652	80	1	0,925	0,028	0,872	0,980
0,811	75	1	0,912	0,030	0,856	0,972
0,863	71	1	0,899	0,032	0,839	0,964
0,882	69	1	0,886	0,034	0,822	0,956
0,921	67	1	0,873	0,036	0,805	0,947
1,189	56	1	0,858	0,039	0,785	0,937
1,266	53	1	0,841	0,041	0,765	0,926
2,205	18	1	0,795	0,060	0,686	0,921
2,263	14	1	0,738	0,078	0,600	0,908
2,416	11	1	0,671	0,095	0,508	0,887
2,455	9	1	0,596	0,110	0,415	0,856

**Anexo D - Estimador de Kaplan-Meyer para o tempo até surgir o HPV:
estimador de Kaplan-Meier para o tempo até surgir o HPV**

Tempo	N^a sob risco	Eventos	S(t)	E.P	L.I	L.S
0,479	87	1	0,989	0,011	0,966	1,000
0,518	85	1	0,977	0,016	0,946	1,000
0,715	79	1	0,965	0,020	0,926	1,000
0,805	78	1	0,952	0,023	0,907	0,999
0,882	77	1	0,940	0,026	0,890	0,992
0,959	74	1	0,927	0,029	0,873	0,985
0,997	65	2	0,899	0,034	0,834	0,968
1,016	59	2	0,868	0,039	0,795	0,948
1,036	55	1	0,852	0,042	0,775	0,938
1,074	49	1	0,835	0,044	0,753	0,926
1,112	46	1	0,817	0,047	0,730	0,914
1,323	39	2	0,775	0,053	0,678	0,886
1,405	36	1	0,753	0,056	0,652	0,871
1,592	35	1	0,732	0,058	0,626	0,855
1,707	33	1	0,710	0,060	0,601	0,839
1,726	32	2	0,665	0,064	0,551	0,804
1,918	28	1	0,642	0,066	0,524	0,785
1,956	27	1	0,618	0,068	0,498	0,766
2,074	18	1	0,583	0,072	0,458	0,744
2,205	12	1	0,535	0,081	0,398	0,720
2,973	2	1	0,267	0,193	0,065	1,000

Anexo E - Estimador de Kaplan-Meier para o tempo até surgir o HPV estratificado por grupos

Tempo	N^a sob risco	Eventos	S(t)	E.P	L.I	L.S
HIV: Negativo						
0,997	53	2	0,962	0,026	0,912	1,000
1,016	47	2	0,921	0,038	0,850	0,999
1,036	43	1	0,900	0,043	0,820	0,987
1,074	38	1	0,876	0,048	0,788	0,975
1,112	35	1	0,851	0,052	0,754	0,960
1,323	29	2	0,792	0,063	0,678	0,926
1,707	27	1	0,763	0,067	0,642	0,907
1,918	25	1	0,733	0,071	0,606	0,886
1,956	24	1	0,702	0,075	0,570	0,864
2,205	12	1	0,644	0,0883	0,492	0,842
2,973	2	1	0,322	0,2318	0,078	1,00
HIV: Positivo						
0,479	27	1	0,963	0,036	0,894	1,000
0,518	25	1	0,924	0,051	0,829	1,000
0,715	21	1	0,880	0,065	0,762	1,000
0,805	20	1	0,836	0,075	0,701	0,998
0,882	19	1	0,792	0,083	0,645	0,973
0,959	17	1	0,746	0,090	0,588	0,946
1,405	9	1	0,663	0,112	0,476	0,923
1,592	8	1	0,580	0,125	0,380	0,885
1,726	6	2	0,387	0,139	0,191	0,783
2,074	1	1	-	-	-	-

Apêndice A - Questionários**Questionário de primeira consulta HIV positivo**

**PROGRAMA MULTICÊNTRICO PARA CONTROLE E PREVENÇÃO
DO CÂNCER CÉRVICO-UTERINO EM MINAS GERAIS
CENTRO DE TREINAMENTO E REFERÊNCIA DE
DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS ORESTES DINIZ**

1. NÚMERO 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 HIV CV _____
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. 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 (_____)

Se souber:

SOROLOGIA DO PARCEIRO MASCULINO

() HIV negativo () HIV positivo () Ignorado

Questionário primeira consulta HIV negativo**PROGRAMA MULTICÊNTRICO PARA CONTROLE E PREVENÇÃO
DO CÂNCER CÉRVICO-UTERINO EM MINAS GERAIS****AMBULATÓRIO AFFONSO SILVIANO BRANDÃO**

1. NÚMERO 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. MENARCA _____
10. SEXARCA _____
11. NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS DURANTE A VIDA (_____)
12. NÚMERO DE PARCEIRO NO ÚLTIMO ANO (_____)
13. TABAGISMO (_____)
14. TEMPO DE TABAGISMO _____
15. TEMPO DE EX-TABAGISMO _____
16. USO ATUAL DE DROGAS INJETÁVEIS (_____)
17. TIPO DE TRABALHO (_____)
18. TEMPO DE ESCOLARIDADE _____ANOS
19. CONTRACEPÇÃO ATUAL (_____)
20. GESTA _____
21. PARA _____
22. ABORTO _____
23. VULVOSCOPIA (_____)
24. BIÓPSIA DE VULVA (_____)
25. DATA DA BIÓPSIA DE VULVA (_____/_____/_____)
26. VAGINOSCOPIA (_____)
27. BIÓPSIA DE VAGINA (_____)

28. DATA DA BIÓPSIA DE VAGINA (____/____/____)
29. COLPOSCOPIA DO COLO (_____)
30. TIPO DE ALTERAÇÃO COLPOSCÓPICA NO COLO UTERINO (_____)
31. BIÓPSIA DO COLO UTERINO (_____)
32. DATA DA BIÓPSIA DE COLO UTERINO (____/____/____)
33. CITOLOGIA ONCÓTICA (_____)
34. DATA DA COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA (____/____/____)
35. PCR (_____)
36. HPV (_____)
37. HPV6 (____) 38. HPV11 (____) 39. HPV16 (____) 40. HPV18 (____)
41. HPV31 (____) 42. HPV33 (____) 43. HPV35 (____)
44. OUTROS TIPOS DE HPV (_____)
45. OUTRO TIPO 1 (_____)
46. OUTRO TIPO 2 (_____)
47. OUTRO TIPO 3 (_____)
48. DATA DA PCR (____/____/____)
49. MULTIPLICIDADE DO HPV (_____)
50. RISCO VIRAL DO HPV (_____)
51. MUDANÇA DE PARCEIRO SEXUAL APÓS ÚLTIMA CONSULTA (____)
52. TRATAMENTO DO COLO UTERINO (_____)
53. DATA DO TRATAMENTO DO COLO UTERINO (_____)
54. SE ALGUMA VEZ NA VIDA JÁ TRATOU O COLO UTERINO, QUANDO FOI?
(_____)

Questionários de retorno HIV positivo

**PROGRAMA MULTICÊNTRICO PARA CONTROLE E PREVENÇÃO
DO CÂNCER CÉRVICO-UTERINO EM MINAS GERAIS**

**CENTRO DE TREINAMENTO E REFERÊNCIA DE
DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS ORESTES DINIZ**

_____ retorno

1. NÚMERO DE ORDEM (não preencher)
2. PACIENTE _____
3. REGISTRO _____
4. DATA DE NASCIMENTO (_____/_____/_____)
5. DATA DA ENTREVISTA (_____/_____/_____)
7. ESTADO CIVIL (_____)
9. USO DE ANTIRRETROVIRAIS (_____)
10. TEMPO DE USO DE ANTIRRETROVIRAIS (_____)
12. CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4 (_____)
13. CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD8 (_____)
14. DATA DA CONTAGEM DE CÉLULAS T CD4 E T CD8 (____/____/_____)
22. MUDANÇA NA CATEGORIA DO CDC (_____)
23. CARGA VIRAL DO HIV CV _____
24. DATA DA CARGA VIRAL (_____/_____/_____)
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. 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 (_____)

Se souber:

SOROLOGIA DO PARCEIRO MASCULINO Data (____ / ____ / ____)

() HIV negativo () HIV positivo () Ignorado

Questionário retorno HIV negativo**PROGRAMA MULTICÊNTRICO PARA CONTROLE E PREVENÇÃO
DO CÂNCER CÉRVICO-UTERINO EM MINAS GERAIS****CENTRO DE TREINAMENTO E REFERÊNCIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS ORESTES DINIZ****AMBULATÓRIO AFFONSO SILVIANO BRANDÃO - FCMMG**

____RETORNO

1. NÚMERO DE ORDEM (não preencher)
2. PACIENTE _____
3. REGISTRO _____
5. DATA DA ENTREVISTA (____/____/____)
6. IDADE (____)
7. ESTADO CIVIL (____)
8. MOTIVO DA CONSULTA (____)
12. NÚMERO DE PARCEIRO NO ÚLTIMO ANO (____)
16. USO ATUAL DE DROGAS INJETÁVEIS (____)
17. TIPO DE TRABALHO (____)
19. CONTRACEPÇÃO ATUAL (____)
20. GESTA _____
21. PARA _____
22. ABORTO _____
23. VULVOSCOPIA (____)
24. BIÓPSIA DE VULVA (____)
25. DATA DA BIÓPSIA DE VULVA (____/____/____)
26. VAGINOSCOPIA (____)
27. BIÓPSIA DE VAGINA (____)
28. DATA DA BIÓPSIA DE VAGINA (____/____/____)
29. COLPOSCOPIA DO COLO (____)
30. TIPO DE ALTERAÇÃO COLPOSCÓPICA NO COLO UTERINO (____)
31. BIÓPSIA DO COLO UTERINO (____)

32. DATA DA BIÓPSIA DE COLO UTERINO (____/____/____)
33. CITOLOGIA ONCÓTICA (____)
34. DATA DA COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA (____/____/____)
35. PCR (____)
36. HPV (____)
37. HPV6 (____) 38. HPV11 (____) 39. HPV16 (____) 40. HPV18 (____)
41. HPV31 (____) 42. HPV33 (____) 43. HPV35 (____)
44. OUTROS TIPOS DE HPV (____)
45. OUTRO TIPO 1 (____)
46. OUTRO TIPO 2 (____)
47. OUTRO TIPO 3 (____)
48. DATA DA PCR (____/____/____)
49. MULTIPLICIDADE DO HPV (____)
50. RISCO VIRAL DO HPV (____)
51. MUDANÇA DE PARCEIRO SEXUAL APÓS ÚLTIMA CONSULTA (____)

Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto: Avaliação da frequência de lesões intraepiteliais cervicais e do papilomavírus humano (HPV) em mulheres infectadas e não infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Uma pesquisa está sendo realizada em Belo Horizonte-MG., envolvendo mulheres atendidas nos ambulatórios de ginecologia do CTR-DIP Orestes Diniz (da Prefeitura de Belo Horizonte e Hospital das Clínicas da UFMG) e da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

O exame preventivo é feito de rotina nas mulheres e tem o objetivo de prevenir o câncer do colo do útero. Esse exame é realizado na maioria das mulheres, que são atendidas nesses ambulatórios.

Esta pesquisa envolve dois grupos: mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana e mulheres não infectadas. Os pesquisadores irão analisar os exames de prevenção dessas mulheres e, ao final, comparar os seus resultados.

Este termo de consentimento é informativo e irá esclarecer dúvidas sobre a pesquisa. Sua pergunta será bem-vinda e você poderá fazê-la a qualquer momento.

Você está sendo convidada a participar desta pesquisa. Caso opte por participar, você deverá assinar este termo ao final da sua leitura. Sua assinatura significa apenas que você está de acordo com a proposta desta pesquisa e que você está autorizando a sua participação.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

O vírus do papilomavírus humano (HPV) pode infectar o colo do útero das pacientes que têm relação sexual e pode causar alterações que podem levar ao câncer de colo uterino. O exame preventivo é realizado com o objetivo de detectar essas lesões antes que se tornem câncer e tratá-las. A detecção do HPV é feita a partir da coleta de material do colo uterino da mesma maneira e na mesma hora da coleta para o exame preventivo.

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um agente sexualmente transmissível e pode causar uma doença grave chamada síndrome da

imunodeficiência humana (AIDS). Essa doença destrói o sistema imunológico do organismo, que é o responsável pela defesa do corpo, evitando o aparecimento de infecções. Assim, as mulheres contaminadas pelo HIV estão mais vulneráveis às infecções e apresentam, com mais frequência, o papilomavírus humano (HPV) em seus genitais. Esse vírus contribui para o aparecimento de alterações no colo do útero, que podem evoluir para o câncer.

O objetivo desta pesquisa é comparar os exames de prevenção do câncer do colo do útero das mulheres infectadas pelo HIV com os exames das mulheres não infectadas. Com as informações colhidas durante o estudo, é possível chegar a conclusões que podem contribuir para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento das lesões do colo do útero.

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 deverão acontecer a cada seis meses.

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

Os procedimentos ambulatoriais realizados são os mesmos que você teria se não estivesse participando da pesquisa. Informações sobre a sua saúde serão colhidas durante as consultas e serão registradas em seu prontuário.

Você será submetida ao exame ginecológico completo. Durante o exame, colhe-se o material para a prevenção e para avaliar a existência do HPV e o seu tipo, quando esse existir (essa coleta é feita ao mesmo tempo e com a mesma espátula utilizada para o exame preventivo). Alguns exames laboratoriais são necessários e comumente são pedidos durante a sua avaliação, dependendo de cada caso. São eles: a mamografia, o ultrassom, as dosagens de algumas substâncias no sangue, entre outros.

Além desses exames você será submetida ao teste anti-HIV. Este não é realizado de rotina em todos os atendimentos ginecológicos.

Esses exames ajudarão seu médico no tratamento ginecológico que se fizer necessário para o controle e cura das possíveis lesões pré-cancerosas.

QUANTAS MULHERES PARTICIPARÃO DO ESTUDO E DURANTE QUANTO TEMPO?

Estima-se a participação de 152 mulheres neste estudo durante aproximadamente dois anos.

QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?

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

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

É importante salientar que todos esses procedimentos visam à cura dessas lesões e teriam indicação de realização independente desta pesquisa.

As mulheres que serão submetidas ao exame anti-HIV terão que colher o sangue no laboratório da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Dor leve e hematoma no local da punção podem ocorrer. Discreta compressão no local durante pouco tempo cessa o sangramento.

HÁ BENEFÍCIOS NA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?

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

Para os médicos: as informações obtidas poderão ajudá-los a descobrir mais sobre as lesões pré-cancerosas no colo uterino das mulheres portadoras e

não portadoras do HIV, determinando a presença e gravidade dessas 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 HPV, 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. 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 qualquer publicação resultante da informação obtida neste estudo.

HÁ ALGUM CUSTO PARA MIM?

Não. Se você optar por participar da pesquisa, não terá gasto financeiro com as consultas, exames laboratoriais e tratamentos.

EU RECEBEREI ALGUM PAGAMENTO?

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

O QUE ACONTECERÁ SE EU SOFRER LESÃO?

Se você sofrer algum tipo de lesão em consequência ao 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 qualquer 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:

Assinatura da paciente:

Data: ____ / ____ / ____

Orientador do Projeto: Dr. Victor Hugo de Melo Fone: (31) 3409-9764/9763

Doutorando: Benito Pio Vitorio Ceccato Júnior Fone: (31) 87459796

Data: ____ / ____ / ____

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)

Av. Presidente Antônio Carlos, nº 6.627, unidade administrativa II - 2º andar,

sala 2005 - CEP 31270-901 – Belo Horizonte - MG

Telefax: (31) 3409-4592 e-mail: coep@prpq.ufmg.br

Comitê de Ética em Pesquisa da SMSA -BH

Av. Afonso Pena, nº 2.336, 9º andar – Belo Horizonte - MG – CEP: 30.130-007

Telefone: (31) 3277-7767 e 3277-7768