

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



**Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu*
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas**

Ângela Cristina Vasconcelos de Andrade Rabello

**PREVALÊNCIA DAS LESÕES INTRA-EPITELIAIS
ESCAMOSAS CERVICAIS E FATORES ASSOCIADOS
ÀS LESÕES DE ALTO GRAU EM UMA COORTE DE
MULHERES COM HIV/AIDS NO RIO DE JANEIRO**

Rio de Janeiro
2008

**PREVALÊNCIA DAS LESÕES INTRA-EPITELIAIS
ESCAMOSAS CERVICAIS E FATORES ASSOCIADOS
ÀS LESÕES DE ALTO GRAU EM UMA COORTE DE
MULHERES COM HIV/AIDS NO RIO DE JANEIRO**

Ângela Cristina Vasconcelos de Andrade Rabello

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto sensu do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

**Orientadora: Prof. Dra. Ruth Khalili Friedman
Co-orientadora: Prof. Dra. Beatriz Grinsztejn**

**Rio de Janeiro
2008**

FICHA CATALOGRÁFICA

Rabello, Ângela Cristina Vasconcelos de Andrade
Prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas cervicais e fatores associados às lesões de alto grau em uma coorte de mulheres com HIV/AIDS no Rio de Janeiro. / Ângela Cristina Vasconcelos de Andrade Rabello. Rio de Janeiro: FIOCRUZ / IPEC, 2008.

xv, 115 p.: il.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC-FIOCRUZ, Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2008.

Bibliografia: f. 73-88

1. Lesões intra-epiteliais escamosas cervicais (SIL);
2. Lesões intra-epiteliais escamosas cervicais de alto grau (HSIL); 3. HPV; 4. Fatores associados à HSIL; 5. Colposcopia; 6. Histopatologia; 7. HIV – Dissertação. I. Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz. II. Título.

Ângela Cristina Vasconcelos de Andrade Rabello

**PREVALÊNCIA DAS LESÕES INTRA-EPITELIAIS
ESCAMOSAS CERVICAIS E FATORES ASSOCIADOS
ÀS LESÕES DE ALTO GRAU EM UMA COORTE DE
MULHERES COM HIV/AIDS NO RIO DE JANEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto sensu do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientadora: Prof. Dra. Ruth Khalili Friedman
Co-orientadora: Prof. Dra. Beatriz Grinsztejn

Aprovada em: ____ de _____ de 2008

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Mônica Bastos de Lima Barros (Presidente)

Prof. Dra. Ana Lúcia Ribeiro de Vasconcelos

Prof. Dr. Fábio Bastos Russomano

Prof. Dr. Gustavo Albino Pinto Magalhães (Suplente)

À Amanda, minha querida sobrinha e afilhada, de quem recebo amor de forma incondicional e que me faz lembrar todos os dias o valor da vida.

Aos meus pais, que foram sempre exemplo de persistência, dedicação e amor e são na essência os responsáveis por ser eu quem sou.

Aos meus irmãos que individualmente eu tanto admiro, cada um com suas qualidades, e que juntamente com esposos e esposas me concederam de bom grado a experiência de me sentir como uma "mãe" dos meus amados sobrinhos e afilhados Leonardo, Amanda e Hugo.

Ao meu esposo pelo companheirismo e apoio em todas as situações de minha vida e também pelo exemplo constante de busca pelo aprimoramento profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

À amiga e orientadora Ruth Khalili que além de me orientar em cada passo do presente trabalho, acompanha há algum tempo o meu dia a dia, me apoiando e me ajudando como só uma amiga pode fazer.

À minha orientadora e amiga Beatriz Grinsztejn, que além de exemplo ímpar de saber em pesquisa em HIV/AIDS, me proporcionou a experiência e oportunidade de desenvolver esse trabalho, sem em nenhum momento deixar de me apoiar com a certeza de que era possível, independentemente dos contratempos que surgissem.

À amiga e diretora Valdiléa Veloso pelo apoio do início ao fim desse trabalho.

Ao amigo Pilloto por seu exemplo de profissionalismo e gentileza em todos os momentos dessa jornada.

À minha irmã Leila Andrade que além de exemplo de vida e de capacidade intelectual, me ajudou na confecção dessa dissertação, além de sempre me apoiar em momentos difíceis.

À meu cunhado e amigo Leonardo pela ajuda na confecção desse trabalho.

À amiga Luciane Velasque sem a qual esse trabalho não seria possível e pela cumplicidade de muitos momentos de dúvidas.

À minha amiga e mestre Paula Maldonado, que me ensinou a arte da colposcopia e fez com que me apaixonasse pela patologia cervical, incentivando a tornar-me uma especialista.

Ao professor Fábio Russomano, por seu exemplo constante e perseverante de saber e principalmente pela sua capacidade de transmitir de bom grado esse saber.

À Suzana Aidé que possibilitou, há oito anos, o meu ingresso no IPEC e minha inclusão nessa equipe, o que muito me dá orgulho.

Aos amigos e colegas Carlos Eduardo Pollastri, Ronaldo Ismério, Flavia Lessa, Lidiane Tuler, Leandro Amparo, Mônica Dêrrico, Emanuelli Madeira, Aparecida Gama, Elaine Pires, Raquel Loja, Nilo Martinez, Cynthia B Cunha, Carla Vorsatz, Ludmila Alves, Jéssica Calazans, Jocielma Zua, Viviane Rodrigues, Soraia Nogueira, Suelen Renata, Eliseu Santos, Josué Gonçalves e toda a equipe do IPEC e do Instituto Fernandes Figueira, que diretamente ou indiretamente contribuíram para essa realização.

Rabello, ACVA. **Prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas cervicais e fatores associados às lesões de alto grau em uma coorte de mulheres com HIV/AIDS no Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro; 2008. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Instituto Oswaldo Cruz.

RESUMO

As mulheres com imunossupressão decorrente da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam maior risco para neoplasias intra-epiteliais e invasivas do trato genital. A modificação e aceleração do curso clínico habitualmente indolente da doença cervical também tem sido descrita nesta população de mulheres. O objetivo desse trabalho foi estimar a prevalência de lesões intra-epiteliais escamosas cervicais (SIL) na visita de inclusão das mulheres com HIV/AIDS na coorte do IPEC/FIOCRUZ e analisar os fatores associados às lesões intra-epiteliais escamosas cervicais de alto grau (HSIL). O diagnóstico de HSIL foi estabelecido através do exame colposcópico e histopatológico. O teste qui-quadrado foi aplicado para comparar as prevalências das lesões intra-epiteliais cervicais escamosas nos grupos de acordo com a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), e com as faixas de contagem de linfócitos TCD4+. Para estimar a razão de prevalência (RP) de HSIL utilizamos o modelo de regressão de Poisson. Entre as 366 mulheres, a prevalência de neoplasias intra-epiteliais escamosas cervicais de alto grau foi 5,7%, de baixo grau foi 22,1% e de carcinoma escamoso 0,3%. Entre as 21 mulheres com diagnóstico histopatológico de HSIL, 15 apresentavam imagem colposcópica de LSIL. Entre estas 21 mulheres, 100% encontravam-se infectadas por genótipos oncogênicos do HPV. Maior prevalência de HSIL foi observada nas mulheres com idade igual ou inferior a 29 anos (RP=10,4; IC95%: 1,32 – 83,01), fumantes (RP=3,6; IC95%: 1,40 – 9,32), com diagnóstico concomitante de neoplasias intra-epiteliais de vulva e/ou vagina (RP=3,0; IC95%: 1,05- 8,86) e com um maior grau de imunodeficiência (RP=5,6; IC95%: 1,24 – 25,5). A presença de infecção pelo genótipo oncogênico do HPV em 100% das mulheres com diagnóstico de HSIL sugere o papel etiológico deste tipo de HPV na gênese das HSIL. Além da colpocitologia oncótica, a colposcopia deve ser considerada no rastreio e diagnóstico das SIL em mulheres com HIV/AIDS, principalmente nas mulheres mais jovens, com hábitos tabágicos, com maior grau de imunodeficiência e com diagnóstico concomitante de neoplasias intra-epiteliais de vulva e/ou vagina. Naquelas com imagem colposcópica sugestiva de LSIL a biópsia dirigida pela colposcopia deve ser realizada de forma sistemática.

Palavras-chave: 1. Lesões intra-epiteliais escamosas cervicais (SIL); 2. Lesões intra-epiteliais escamosas cervicais de alto grau (HSIL); 3. HPV; 4. Fatores associados à HSIL; 5. Colposcopia; 6. Histopatologia; 7. Coorte de mulheres com HIV/AIDS.

Rabello, ACVA. **Prevalence of cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) and the factors associated with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) in a HIV/AIDS women cohort in Rio de Janeiro.** Rio de Janeiro; 2008. Dissertation (Master Degree in Clinical Research in Infectious Diseases) - Instituto Oswaldo Cruz.

ABSTRACT

Women presenting immunosuppression due to human immunodeficiency virus (HIV) infection have increased risk of developing invasive and intraepithelial malignancies of the genital tract. Modification and acceleration of an usually indolent disease progression of the cervical disease due to HPV has also been described in this women population. The aim of this work was to estimate the prevalence of cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) at the enrollment visit in the Women HIV/AIDS Cohort at IPEC/FIOCRUZ, and analyze the factors associated with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). HSIL diagnosis was established through colposcopic examination and histopathological studies. Chi-square test was used to compare the prevalence of cervical squamous intraepithelial lesions in the groups according to HPV infection, and to T CD4+ lymphocytes counts strata. To estimate HSIL prevalence ratio (PR) we used Poisson regression model. Among 366 women, the prevalence of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions malignancies was 5.7%, low grade was 22.1%, and squamous carcinoma was 0.3%. Of 21 women with HSIL diagnosis, 100% were infected with high risk HPV. Highest HSIL prevalence was observed in women with 29 years or less (PR=3.6; 95% CI: 1.40-9.32), with concurrent diagnosis of intraepithelial malignancies in vulva and/or vagina (PR=3.0; 95% CI 1.05-8.86), and more severe immunodeficiency (PR=5.6; 95% CI:1.24-25.5). HSIL prevalence observed in our study (5.7%) was considered low, however 4 to 5 times superior to that described to non-HIV infected women population. The presence of infection by HPV oncogenic genotype in 100% of women with HSIL diagnosis suggests the etiological role of this HPV type in the HSIL genesis. Colposcopy should be considered, as well as histopathology, for women with lesions suggestive of SIL, in addition to oncotic colpocitology, for the screening and diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions in women with HIV/AIDS, primarily among younger women, with smoking habits, more severe immunodeficiency, and concurrent diagnosis of intraepithelial malignancies in vulva and/or vagina.

Keywords: 1. Cervical squamous intraepithelial lesions (SIL); 2. Cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL); 3. HPV; 4. factors associated with HSIL; 5. Colposcopy; 6. Histopathology; 7. HIV-positive women cohort.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Pág.
Figura 1: Critérios de exclusão das mulheres com HIV/AIDS para o estudo de prevalência e dos fatores associados à lesão intra-epitelial cervical de alto grau.	29
Figura 2: Colposcopia de colo normal com metaplasia escamosa mostrando área acetobranca leve.	32
Figura 3: Colposcopia de colo normal com metaplasia escamosa corado parcialmente pelo iodo.	33
Figura 4: Colposcopia sugestiva de LSIL com lesão acetobranca leve de bordos irregulares e iodo parcialmente corado.	34
Figura 5: Colposcopia sugestiva de HSIL com alteração acetobranca intensa, nacarada, em relevo, mosaico irregular e iodo-negativa.	35
Figura 6: Câncer cervical invasivo com vasos atípicos desnudos, necrose e extensa ulceração.	36
Figura 7: Critérios diagnósticos para as lesões intra-epiteliais cervicais para as mulheres com colposcopias satisfatórias.	38
Figura 8: Critérios diagnósticos para as lesões intra-epiteliais cervicais para as mulheres com colposcopias insatisfatórias.	39
Figura 9: Fórmula para cálculo da Razão de Prevalência.	42

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1: Procedimentos Gerais. Coorte de Mulheres com HIV/AIDS, IPEC/FIOCRUZ	25
Tabela 2: Procedimentos realizados no âmbito da Assistência Ginecológica. Coorte de Mulheres com HIV/AIDS, IPEC/FIOCRUZ	25
Tabela 3: Características sócio-demográficas, comportamentais e clínicas das mulheres com HIV/AIDS, não virgens, sem tratamento prévio para HSIL e sem histerectomia total. Coorte do IPEC/FIOCRUZ, 1996-2007	48
Tabela 4: Prevalência de infecção pelos genótipos de HPV de acordo com as categorias do nadir de linfócitos TCD4+. IPEC/FIOCRUZ, 1996-2007	52
Tabela 5: Prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas diagnosticadas por exames colposcópicos e/ou histopatológicos nas amostras coletadas na inclusão das mulheres na coorte do IPEC/FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 1996-2007	53
Tabela 6: Prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas cervicais diagnosticadas pela colposcopia e/ou histopatologia de acordo com a infecção pelo HPV/DNA e seus genótipos nas amostras coletadas na visita de inclusão das mulheres na coorte do IPEC/FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 1996-2007	54
Tabela 7: Prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas cervicais nas amostras coletadas na inclusão das mulheres na coorte do IPEC/FIOCRUZ de acordo com a contagem de linfócitos TCD4+. Rio de Janeiro, 1996-2007	55
Tabela 8: Modelo de Poisson univariado das covariáveis sócio-demográficas, comportamentais e clínicas das mulheres com HIV/AIDS com a variável-desfecho diagnóstico de HSIL na visita de inclusão. Coorte do IPEC/FIOCRUZ, 1996-2007	57
Tabela 9: Fatores associados à lesão intra-epitelial escamosa cervical de alto grau (HSIL) nas mulheres com HIV/AIDS na visita de inclusão. Coorte do IPEC/FIOCRUZ, 1996-2007	62

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1:	Termo de compromisso livre esclarecido	Pág. 89
Anexo 2:	Termo de compromisso livre esclarecido	93

SIGLAS E ABREVIATURAS

HPV	Papiloma vírus humano
HIV	Human immunodeficiency vírus - vírus da imunodeficiência humana
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome - síndrome da imunodeficiência adquirida
SIL	Lesões intra-epiteliais escamosas cervicais
HSIL	Lesões intra-epiteliais escamosas cervicais de alto grau
LSIL	Lesões intra-epiteliais escamosas cervicais de baixo grau
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
HAART	Highly active antiretroviral therapy - terapia anti-retroviral altamente potente
INCA/MS	Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i> – Programa Conjunto das Nações Unidas em HIV/AIDS
WHO	<i>World Health Organization</i> – Organização Mundial de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> – Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
EUA	Estados Unidos da América
PCR	Reação em cadeia da polimerase
CH	Captura híbrida
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> – Órgão Administrador de Drogas e Alimentos
ACS	<i>American Cancer Society</i> – Sociedade Americana de Câncer
ASCUS	Atipias escamosas de significado indeterminado
NIC I	Neoplasia intra-epitelial cervical grau I ou leve
NIC II	Neoplasia intra-epitelial cervical grau II ou moderada
NIC III	Neoplasia intra-epitelial cervical grau III ou acentuada
RC	Razão de chances
IC	Intervalo de confiança
CDC	<i>Disease Control Center</i> - Centro de Controle de Doenças
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DP	Desvio padrão
RR	Risco relativo
VaIN	Neoplasia intra-epitelial escamosa vaginal
VIN	Neoplasia intra-epitelial escamosa vulvar
RP	Razão de prevalência
TARV	Terapia antiretroviral
IST	Infecção sexualmente transmissível
CA	Carcinoma
WIHS	<i>Women's Interagency HIV Study</i> – Estudo de HIV entre Mulheres

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Epidemiologia da infecção pelo HIV nas mulheres.....	4
2.2 Infecção pelo papiloma vírus humano.....	5
2.2.1 Conceito e tipos	5
2.2.2 Epidemiologia	5
2.2.3 Patogênese.....	7
2.2.4 Manifestações clínicas	8
2.2.5 Métodos diagnósticos da infecção pelo HPV e das lesões intra-epiteliais cervicais escamosas	9
2.2.5.1 Testes para a detecção do HPV.....	9
2.2.5.2 Colpocitologia oncótica	10
2.2.5.3 Colposcopia	10
2.2.6 Fatores de risco para infecção pelo HPV	11
2.3 Fatores de risco para as neoplasias intra-epiteliais cervicais escamosas	12
2.4 Neoplasias intra-epiteliais cervicais escamosas e infecção pelo HIV	15
2.5 Câncer cervical invasivo	21
3. OBJETIVOS	24
4. MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1 A coorte de mulheres com HIV/AIDS do IPEC: procedimentos, a periodicidade do seguimento e a adesão.....	25
4.1.1 Procedimentos na coorte de mulheres com HIV/AIDS do IPEC	26
4.1.2 Exames laboratoriais.....	28
4.1.3 Coleta dos dados e estruturação das bases de dados da coorte de mulheres com HIV/AIDS do IPEC	28
4.2 Desenho do estudo.....	28
4.3 População do estudo	28
4.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	29
4.5 Critérios utilizados para diagnóstico.....	30
4.5.1 Diagnóstico colpocitológico.....	30
4.5.2 Diagnóstico colposcópico.....	30
4.5.2.1 Características colposcópicas sugestivas de normalidade	32
4.5.2.2 Características colposcópicas sugestivas de alterações de baixo grau.....	33
4.5.2.3 Características colposcópicas sugestivas de alterações de alto grau	34
4.5.2.4 Características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo	35
4.5.3 Diagnóstico histológico	36
4.5.4 Diagnóstico final das SIL.....	36
4.5.5 Diagnóstico de outras neoplasias intra-epiteliais escamosas.....	40
4.5.6 Diagnóstico de infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV)	40
4.6 Classificação dos casos de AIDS e avaliação imunológica	40
4.7 Fonte de dados para o presente estudo.....	41
4.8 Análise estatística	41
4.8.1 Cálculo das prevalências das lesões intra-epiteliais cervicais.....	41
4.8.2 Medida de associação utilizada: razão de prevalências (RP).....	41
4.8.3 Modelo de regressão de Poisson.....	43
4.8.4 Variável-desfecho e covariáveis.....	43
4.8.5 Modelos univariado e multivariado	44
4.9 Aspectos éticos.....	44

5. RESULTADOS	45
5.1 Características sócio-demográficas, comportamentais e reprodutivas	45
5.2 Características relacionadas ao HIV	46
5.2.1 Categoria de exposição ao HIV.....	46
5.2.2 Características clínicas e imunológicas.....	47
5.2.3 Outras infecções sexualmente transmissíveis.....	47
5.3 Prevalência e distribuição de infecção pelo HPV de acordo com categorias de linfócitos TCD4+	51
5.4 Prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas diagnosticadas por exames colposcópicos e/ou histopatológicos.....	52
5.5 Prevalência das lesões intra-epiteliais cervicais escamosas e infecção pelo HPV	53
5.6 Prevalência das lesões intra-epiteliais cervicais escamosas de acordo com o perfil imunológico	54
5.7 Análise univariada.....	55
5.8 Análise multivariada.....	61
6. DISCUSSÃO	63
7. CONCLUSÃO	71
8. RECOMENDAÇÃO	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
ANEXO 1	89
ANEXO 2	93

1 INTRODUÇÃO

Apesar dos importantes avanços no conhecimento sobre a patogênese da infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e do advento da terapia anti-retroviral potente (HAART), a epidemia de HIV/AIDS continua a crescer, especialmente na população feminina (UNAIDS/WHO, 2007).

O número crescente de mulheres vivendo com HIV/AIDS também é um achado predominante na evolução desta epidemia no Brasil (Ministério da Saúde, 2007).

O advento das terapias anti-retrovirais de alta potência (HAART) reduziu substancialmente a morbidade e a mortalidade associadas à infecção pelo HIV (Palella, 1998; Marins, 2003; Campos, 2005) tornando mais relevante o aparecimento das doenças crônicas e degenerativas, dentre elas o câncer de colo de útero.

No Brasil, o câncer de colo de útero é a neoplasia de maior incidência, estimando-se em 20.000 o número de casos novos de câncer de colo de útero para o ano de 2008 (INCA/MS, 2007) e a maior causa de óbito por câncer em mulheres, entre 35 a 45 anos, em vários países em desenvolvimento (Derchain, 2005; Saslow, 2007). Desta forma, o câncer cervical é ainda um grande problema de saúde pública em nosso país, sendo poucos os dados disponíveis acerca das lesões precursoras deste tipo de câncer entre as mulheres com HIV/AIDS. O rastreamento e acompanhamento das mulheres com HIV/AIDS são essenciais para que lesões intra-epiteliais cervicais precursoras do câncer cervical sejam diagnosticadas e tratadas precocemente, evitando a progressão para a doença cervical invasiva.

As lesões pré-invasivas da cérvix uterina, conhecidas como neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) ou SIL, são assintomáticas e habitualmente diagnosticadas através de esfregaco citológico de Papanicolaou, confirmado por exame colposcópico e biópsia (Trottier, 2006a).

Dentre os agentes virais transmitidos por via sexual, a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) é a mais prevalente no mundo (Becker, 1987; Koutsky, 1988; Syrjanen, 1989; Ault, 2006; Trottier, 2006b). O papel deste vírus no desenvolvimento das neoplasias cervicais tem sido reconhecido nas últimas décadas (Boyle, 1999; Bosch, 2007).

O intervalo entre a infecção pelo HPV e o aparecimento de câncer invasor na cérvix uterina é de, aproximadamente, 15 anos. A história natural compreende

estágios que duram de semanas a meses entre o contato sexual com um indivíduo infectado pelo HPV e o desenvolvimento da infecção no indivíduo exposto, e de semanas a meses para a persistência da infecção pelo HPV de alto risco. O intervalo de tempo aumenta de meses a anos para o desenvolvimento de lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau (HSIL) e para o câncer cervical (Trottier, 2006b).

A deficiência imunológica ocorrida nas mulheres com HIV/AIDS é um dos fatores que influencia o aumento da prevalência da infecção pelo HPV e de lesões intra-epiteliais cervicais (SIL), lesões essas precursoras do câncer cervical (Massad, 1999).

Em diversos estudos conduzidos nos EUA, Europa e África a prevalência de infecção pelo HPV, particularmente dos tipos oncogênicos (conhecidos como de alto risco), e a incidência de lesões cervicais precursoras do câncer de colo de útero mostraram-se significativamente aumentadas entre as mulheres infectadas pelo HIV (Vermund, 1991; Sun, 1995; Hillemanns, 1996; Shah, 1996; Miotti, 1996; Chiasson, 1997; Massad, 1999; Ahdieh, 2000; Ellerbrook, 2000).

Além do HPV, já estabelecido como o agente causal implicado na transformação maligna na cérvix uterina (Bosch, 2002), acredita-se que outros fatores possam influenciar a transformação de uma célula normal em célula neoplásica (Derchain, 1999; Syrjanen, 2005). A história natural das neoplasias intra-epiteliais cervicais mostra que se trata de um processo multifatorial, no qual o HPV é necessário, mas não suficiente, para ocasionar o aparecimento da lesão (SIL). Desse modo, vários fatores poderão exercer papel importante tanto no surgimento como na evolução das lesões (Zimmerman, 2006). Dentre estes fatores: idade (Puig-Tintoré, 2002), tabagismo (Rohan, 1991; Kjellberg, 2000; Barton, 1988), decréscimo no número de células de Langerhans na cérvix da mulher infectada pelo HIV (Walker F, 2005; Taube JM, 2007), idade no primeiro intercurso sexual (Bosch, 2002), número de gestações (Munoz, 2002), uso de contraceptivos hormonais (Moreno, 2002; Kjellberg, 2000; Hawkins, 1999; Canella e Rodrigues, 2002), infecção por clamídia e pelo herpes vírus (Ahmed AM e col, 2006), imunossupressão pelo HIV (Porreco, 1975; De Sanjose e Palefsky, 2002; Moodley e Garib, 2004), uso de imunossupressores após transplante de órgãos (Penn, 1988; Alloub, 1989; Penn 1994) e com Linfoma de Hodgkin (Katz, 1987), entre outros.

Alguns dos fatores descritos anteriormente são altamente correlacionados com a infecção pelo HPV e sua relação causal e base biológica para a oncogênese necessitam ainda ser melhor avaliadas (Bosch, 2002).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV NAS MULHERES

Apesar dos importantes avanços no conhecimento sobre a patogênese da infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e do advento da terapia anti-retroviral potente (HAART), a epidemia de HIV/AIDS continua a crescer, especialmente na população feminina (UNAIDS/WHO, 2007).

O número estimado de novas infecções pelo HIV, para o ano 2007, foi de 2,5 milhões, sendo 2,1 milhões de adultos. O número estimado de pessoas vivendo com HIV no mundo, em 2007, foi de 33,2 milhões, sendo 30,8 milhões de adultos. Dentre estes, cerca de 15,4 milhões (46,0%) são mulheres. A maioria dessas mulheres encontrava-se em idade reprodutiva e sexualmente ativa (UNAIDS/WHO, 2007).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a taxa de prevalência da infecção pelo HIV no Brasil, calculada para o ano de 2007, na população de 15 a 49 anos foi de 0,6%.

O número crescente de mulheres vivendo com HIV/AIDS também é um achado predominante na evolução desta epidemia no Brasil. Até junho de 2007, foram notificados 474.000 casos de AIDS. Deste número, cerca de 208 mil eram mulheres (Ministério da Saúde, 2007).

A morbidade e mortalidade relacionadas ao HIV/AIDS têm tido impacto crescente entre os mais pobres e desfavorecidos e entre os mais jovens, estando as mulheres amplamente representadas nestes grupos (Ministério da Saúde).

O número de mortes por HIV no mundo em 2007 foi de 2,1 milhões, sendo 1,7 milhões ocorridas em adultos. A maioria destas mortes ocorreu na região subsahariana da África com 1,6 milhões, seguida pela Ásia com 300 mil, Europa com 68 mil, América Latina com 58 mil, América do Norte com 21 mil, Caribe com 11 mil e Oceania com 1200 mortes (UNAIDS/WHO, 2007).

No Brasil ocorreram cerca de 192.000 óbitos por AIDS no período compreendido entre 1980 e junho de 2006. Após a introdução da política de acesso universal ao tratamento anti-retroviral potente (HAART) em 1996, observou-se uma importante queda na mortalidade (DST/AIDS/MS, 2007).

A história natural da infecção pelo HIV ainda é mais bem conhecida na população masculina, persistindo várias lacunas no conhecimento sobre a evolução desta infecção nas mulheres. Essas lacunas são ainda maiores no Brasil, onde, até o momento, poucos estudos contribuíram efetivamente para um melhor entendimento das necessidades de cuidados de saúde desta população, o que dificulta o planejamento para uma oferta de serviços adequada.

2.2 INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO

2.2.1 Conceito e Tipos

O papiloma vírus humano (HPV) é um vírus da família Papovaviridae, sendo altamente espécie-específico. Este vírus é composto por uma partícula viral icosaédrica contendo DNA circular circundado por um capsídeo protéico.

Cerca de 120 tipos de HPV já foram descritos, sendo que 40 já foram isolados de lesões genitais benignas e malignas. Estes vírus foram classificados de acordo com o seu potencial oncogênico em: 1- tipos de alto risco oncogênico (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56 58 e 59), relacionados às lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (HSIL) e ao carcinoma invasivo e 2- tipos de baixo risco oncogênico (6, 11, 42, 43, 44, 54, 70, e 73) relacionados às lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e condiloma (Trottier, 2006 a; Trottier, 2006 b).

2.2.2 Epidemiologia

Os HPV encontrados no trato genital são sabidamente transmitidos predominantemente por via sexual (McCance, 1983; Naghashfar, 1985). Dentre os agentes virais transmitidos por via sexual, a infecção pelo HPV é a mais prevalente no mundo (Becker, 1987; Koutsky, 1988; Syrjanen, 1989; Ault, 2006; Trottier, 2006b). Estima-se que 25 a 50% da população feminina mundial esteja infectada pelo HPV, e que 75% das mulheres contraiam a infecção durante algum período das suas vidas (Longworth, 2004).

A associação entre o HPV e o câncer cervical invasivo é conhecida há vários anos. Com o desenvolvimento de técnicas de biologia molecular, uma associação clara entre a presença de DNA do HPV e as neoplasias cervicais foi reconhecida

(Zur Hausen, 1991; Schiffman, 1993, Fisher, 1994). Os dados epidemiológicos que dão sustentação a esta assertiva incluem relatos de que o HPV pode ser identificado em mais de 95% dos tumores cervicais (Olsen, 1995) e que as mulheres infectadas com tipos oncogênicos do HPV têm riscos relativos de 40-180 vezes àquele das não infectadas para o desenvolvimento de doença cervical de alto grau (IARC, 1986).

A Organização Mundial de Saúde e a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) reconheceram os HPV tipos 16 e 18 como agentes carcinogênicos.

A prevalência de infecção pelo HPV varia amplamente, dependendo dos fatores de risco da população que está sendo avaliada, das técnicas de detecção do vírus e de coleta de espécimes, entre outros. A deficiência imunológica ocorrida nas mulheres com HIV/AIDS é um dos fatores que influencia essa prevalência.

A prevalência do HPV também pode ser influenciada pela variação na sensibilidade dos métodos de detecção do HPV. Estima-se que 15% dos homens e mulheres com idade entre 15 e 49, nos EUA, têm evidências moleculares de infecção genital pelo HPV, sendo maior a prevalência na faixa etária entre 18 e 28 anos (Koutsky, 1997).

Em diversos estudos conduzidos nos EUA, Europa e África a prevalência de infecção pelo HPV, particularmente dos tipos oncogênicos, e a incidência de lesões cervicais precursoras do câncer de colo de útero mostraram-se significativamente aumentada entre as mulheres infectadas pelo HIV (Vermund, 1991; Sun, 1995; Hillemanns, 1996; Shah, 1996; Miotti, 1996; Chiasson, 1997; Mandelblatt, 1999; Ahdieh, 2000; Ellerbrook, 2000).

No Brasil, Grinsztejn observou uma prevalência de infecção por HPV de 50.7% na visita inicial de 458 mulheres na coorte de mulheres com HIV/AIDS, no período compreendido entre 1996 a 2004; 94% das mulheres com infecção pelo HPV apresentavam-se infectadas por HPV de alto risco e 30% por subtipos de HPV de baixo e alto risco oncogênico (Grinsztejn, 2006).

2.2.3 Patogênese

A infecção pelo HPV parece iniciar-se nas células da camada basal do epitélio, sendo facilitada por soluções de continuidade desse epitélio, como por exemplo, por microtraumas (Mougin, 2000).

Nas células da camada basal o vírus perde seu capsídeo proteico externo mantendo uma configuração epissomal (circular não integrada ao DNA da célula hospedeira) e se replicando somente com a divisão celular. Essas células infectadas quando vão se diferenciando e chegando às camadas superficiais, são capazes de codificar proteínas (L1 e L2) responsáveis pela síntese de capsídeos, criando virions completos. Estes são liberados em células vizinhas quando as células superficiais infectadas morrem, levando a proliferações epiteliais (Reid e Campion, 1989).

A transformação neoplásica, diferente da infecção produtiva descrita acima, ocorre quando o DNA viral chega à camada basal e sofre uma quebra, assumindo a forma linear e se integrando ao DNA da célula hospedeira (Burd, 2003).

Desta forma, o DNA viral pode ser encontrado em vírions ou como seqüências de HPV integrados ou epissomais, dependendo do tipo e grau da lesão. O genoma do HPV está geralmente presente numa configuração epissomal (circular não integrada) nas lesões intra-epiteliais cervicais (SIL), enquanto que no carcinoma invasivo o genoma encontra-se integrado ao DNA do hospedeiro (Burd, 2003).

Dentro das células, o genoma viral é transportado até o núcleo, onde é transcrito e passa a produzir uma série de proteínas que transformam certas funções celulares e outras que controlam a expressão viral (Reid e Campion, 1989).

De uma forma geral, o HPV possui no seu genoma vários genes que são expressos numa fase inicial. Destes, os genes E6 e E7 são considerados oncogenes pela sua capacidade de induzir a transformação maligna das células infectadas. Esses genes suprimem, respectivamente, as proteínas Rb e p53. Essas proteínas são capazes de impedir a divisão celular ao bloquear o fator de transcrição viral e promover apoptose em casos de danos extensos (Flores,1997; Frattini,1997; Meyers,1997).

Apesar de o HPV infectar toda a região genital, as lesões pré-invasivas mais freqüentemente encontram-se dentro da zona de transformação do colo uterino. Esta região é assim chamada porque resulta da metaplasia das células basais do epitélio colunar exposto na ectocérvice, diferenciando-se em um epitélio

pavimentoso, chamado de metaplásico. Essa zona encontra-se em constante transformação, e, portanto com alto grau mitótico, favorecendo as alterações celulares, que podem evoluir de forma típica ou atípica. Seu limite interno é a junção escamo-colunar (onde o epitélio escamoso encontra o epitélio colunar) e o limite externo a última estrutura glandular visível (Reid, 1989).

2.2.4. Manifestações Clínicas

O HPV é o agente causal de um amplo espectro de doenças, incluindo os condilomas acuminados (verrugas genitais), os condilomas planos do colo uterino, as neoplasias genitais intra-epiteliais e as neoplasias invasivas (vulva, vagina, colo uterino e ânus).

A maioria dessas infecções, entretanto, é transiente, desaparecendo sem causar maiores conseqüências. Moscicki observou que entre 618 mulheres infectadas pelo HPV, na faixa etária de 13 a 22 anos, o vírus deixou de ser detectado em até 24 meses, em 70% delas, especialmente nas infectadas por HPV de baixo risco (Moscicki, 1998).

A persistência da infecção por HPV ocorre em cerca de 5% das mulheres após os 35-40 anos, constituindo-se esse o grupo de maior risco para o desenvolvimento de lesões precursoras e câncer cervical (Puig-Tintoré, 2002). Mulheres com 30 anos ou mais apresentam, com maior freqüência, infecção persistente pelo HPV de alto risco oncogênico (Franco, 1999).

Várias anormalidades citológicas e histopatológicas cervicais resultantes da infecção pelo HPV foram descritas, sendo as lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) aquelas situadas no extremo mais benigno, enquanto as lesões descritas como intra-epiteliais escamosas de alto grau (HSIL) estão situadas no extremo oposto (Lorincz, 1989). De acordo com este perfil, a maioria das lesões de alto grau contém tipos de HPV de alto risco oncogênico, enquanto que as lesões de baixo grau podem conter um leque maior de tipos de HPV de baixo potencial oncogênico (Koutsky, 1988; Bosch, 1995).

2.2.5 Métodos Diagnósticos da Infecção pelo HPV e das Lesões Intra-epiteliais Cervicais Escamosas

2.2.5.1 Testes para a Detecção do HPV

Dentre as técnicas moleculares para o diagnóstico do HPV, as mais conhecidas são as técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) e a captura híbrida (CH).

A captura híbrida, um dos testes mais utilizados nas pesquisas atualmente, constitui um sofisticado teste de hibridização molecular, com amplificação do sinal dos híbridos formados, que são detectados através de reação enzima-substrato e leitura por quimioluminescência. Reagindo com sonda gênica específica, o material para análise formará híbridos de DNA/RNA que serão capturados por anticorpos monoclonais que revestem as paredes das sondas e que posteriormente serão detectados por quimioluminescência ultra-sensível. O poder de detecção viral desse teste equivale a 0,1 cópia do vírus por célula infectada e inclui a detecção de 5 tipos mais comuns de vírus de baixo grau e 13 dos de alto grau (Van Doorn, 2001).

O órgão responsável pela regulamentação de drogas e alimentos nos Estados Unidos (Food and Drug Administration-FDA) aprovou, no ano de 2000, o teste DNA/HPV para mulheres com resultado anormal de Papanicolau. Em 2003, o FDA considerou que o teste de captura híbrida para HPV de alto risco oncogênico, em conjunto com a colpocitologia, é mais sensível que a colpocitologia isolada para a detecção do câncer cervical e seus precursores (FDA 2003).

A Sociedade Americana de Câncer (American Cancer Society - ACS) recomendou, baseada na aprovação pelo FDA, considerar o emprego da CH para o HPV e o teste de Papanicolau para o rastreamento rotineiro das mulheres com 30 anos ou mais. Essa estratégia poderá resultar na ampliação do intervalo de tempo para o rastreio das mulheres com colpocitologia e CH negativos, incorrendo em diminuição de custo e aumentando o foco de atenção para aquelas mulheres que, mesmo com citologias negativas, sejam portadoras de HPV de alto risco oncogênico (Parellada, 2000; FDA 2003).

O teste de captura híbrida 2 da Digene (DNA para HPV de alto risco), disponível no Brasil, pode identificar 13 dos tipos de HPV de alto risco associados com o desenvolvimento do câncer cervical (Castle, 2003).

2.2.5.2 Colpocitológica Oncótica

Atualmente, no Brasil, a colpocitologia é indicada para rastreamento do câncer de colo de útero em mulheres sexualmente ativas ou com idade igual ou superior a 25 anos. Esta deve ser repetida em um ano, caso a avaliação inicial seja normal, e, posteriormente, a cada 3 anos, caso esta também seja normal (Ministério da Saúde, 2002). Considerando as mulheres com imunossupressão, recomenda-se repetir a colpocitologia a cada 6 meses ou menos (Goodman, 2007).

As classificações de alterações colpocitológicas baseadas no Sistema Bethesda, 1988, constituem em (National Cancer Institute, 1988):

- Atipias escamosas de significado indeterminado (ASCUS); essas atipias podem ser reacionais a um processo inflamatório ou podem corresponder a lesão intra-epitelial cervical escamosa.
- Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) que corresponde à neoplasia intra-epitelial cervical grau I (NIC I) ou displasia leve; as atipias celulares do epitélio escamoso do colo do útero restringem-se ao terço inferior desse epitélio.
- Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) que corresponde à neoplasia intra-epitelial cervical grau II e grau III (NIC II e NIC III), ou displasia moderada e acentuada, respectivamente; as atipias celulares do epitélio escamoso do colo uterino atingem, respectivamente, 2/3 e a totalidade desse epitélio. A NIC III ou displasia acentuada pode também incluir o carcinoma in situ, ou seja, aquele que não invade o tecido conjuntivo e restringe-se ao epitélio escamoso e a membrana basal.
- Câncer cervical, onde as atipias ultrapassam o epitélio e a membrana basal e invadem o tecido conjuntivo.

2.2.5.3 Colposcopia

É realizada através do colposcópio, que consiste em um conjunto óptico capaz de ampliar a visão do examinador em até 40 vezes, mantendo a noção de profundidade (Goodman, 2007).

Aplicam-se substâncias químicas como o ácido acético e iodo na tentativa de identificar e localizar anormalidades no epitélio do trato genital inferior e dirigir a

biópsia das áreas alteradas para encaminhamento ao exame histopatológico (Castro, 2001).

O exame colposcópico está indicado para todas as mulheres com diagnóstico colpocitológico de HSIL ou lesão mais grave e, quando há evidências colposcópicas de lesões significativas, deve-se realizar biópsia e histopatologia de material da área suspeita (Castro, 2001).

2.2.6. Fatores de Risco para Infecção pelo HPV

Diversos fatores potenciais de risco e proteção para a infecção pelo HPV foram identificados. Entre eles, idade, tabagismo, atividade sexual, número de gestações, uso de anticoncepcionais hormonais, história prévia de doenças sexualmente transmissíveis, status imunológico, entre outros (Trottier, 2006 b).

Uma associação negativa com a idade foi evidenciada em vários estudos, sendo a idade mais jovem um fator de risco para a infecção pelo HPV (Moscicki, 1998; Moscicki, 2000; Baseman, 2005).

História de tabagismo, recente ou passado, esteve associada a um risco aumentado para a infecção pelo HPV, inclusive para o tipo 16, considerado de alto risco oncogênico (Rohan, 1991).

A atividade sexual, representada pelo maior número de parceiros na vida foi observada como um cofator independentemente associado à infecção pelo HPV (Lee, 1991; Bauer, 1991; Burk, 1996; Svare, 1998; Ho, 1998; MacLehose, 1999; Richardson, 2000).

Hildesheim observou que o comportamento sexual recente mostrou-se como o melhor preditor para detecção de infecção pelo HPV comparado ao número total de parceiros sexuais na vida (Hildesheim, 1994).

O número de gestações prévias e a gestação atual foram encontrados como cofatores independentes associados à infecção pelo HPV (Hildesheim, 1993; Kjellberg, 2000). Elevada prevalência de infecção por HPV de alto risco oncogênico foi observada entre 125 gestantes, no Brasil, e, dentre estas, quatro evoluíram com progressão rápida de lesões precursoras cervicais para carcinoma (Morrison, 1996; Armbruster-Moraes, 2000).

O uso de contraceptivos orais e injetáveis foi identificado por vários autores como fator associado à infecção pelo HPV (MacLehose, 1999; Tonon, 1999; Rousseau, 2000).

História prévia de outra infecção sexualmente transmissível foi encontrada associada à infecção pelo HPV em alguns estudos (Tonon,1999; Cavalcanti, 2000). Tamim em 2002 em um estudo de prevalência de HPV e chlamydia trachomatis em 129 mulheres HIV negativas observou que a taxa de infecção por chlamydia trachomatis é maior em mulheres HPV positivas e estas apresentaram também, taxas maiores de citologia anormal (Tamim, 2002).

MacLehose observou associação significativa entre história familiar de displasia cervical e infecção pelo HPV (MacLehose, 1999).

Vários autores observaram fatores de risco semelhantes para a infecção pelo HPV em mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV, tais como o fumo, a idade e a raça. Outros fatores de risco para a infecção pelo HPV, específicos da infecção pelo HIV e da sua transmissão foram observados, tais como a imunodeficiência avançada, níveis elevados de carga viral plasmática do HIV e o uso de drogas (Ho, 1994; Palefsk, 1994; Rezza, 1998; Palefsk, 1999; Hankins, 1999).

2.3 FATORES DE RISCO PARA AS NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS ESCAMOSAS CERVICAIS

As neoplasias intra-epiteliais cervicais são consideradas como lesões precursoras do câncer de colo, mas cerca de 70% das lesões de baixo grau em mulheres imunocompetentes regridem espontaneamente. Apenas 30% dessas lesões persistem ou progridem (Goodman, 2007).

As HSIL representam as verdadeiras lesões precursoras do câncer de cérvix uterina (Gerber, 2001). Estima-se que cerca de 40% das HSIL não tratadas evoluirão para câncer invasor em um período médio de 10 anos (Sawaya, 2001).

Em 2002, Bosch reenfatiza, por meio de extensa revisão literária, o HPV como agente etiológico da doença cervical benigna e do câncer de colo de útero. O HPV seria o agente causal necessário, de tal forma, que o câncer da cérvix uterina não se desenvolveria na ausência do HPV/DNA (Bosch, 2002).

Inúmeros estudos realizados nas últimas décadas, incluindo casos controles, coortes, estudos de prevalência, investigação de história natural e recentemente estudos clínicos intervencionais randomizados, têm mostrado claramente que a infecção pelo HPV precede o desenvolvimento de lesões precursoras e do câncer

cervical e que o HPV/DNA pode ser detectado em espécimes adequados de câncer cervical em 90 a 100% dos casos (Munoz, 1992; Schiffman, 1993; Hildesheim, 1994; IARC, 1995; Franco, 1999; Bosch, 2002; De Sanjosé, 2007).

A relevância clínica do reconhecimento de que na ausência de DNA viral do HPV o câncer não se desenvolve consiste na possibilidade de modificação do rastreamento da população não infectada pelo HPV/DNA. As mulheres consideradas como de alto risco para o desenvolvimento das lesões precursoras e do câncer cervical tinham a elas imputado inúmeros fatores de risco para a aquisição da infecção pelo HPV. Fatores como baixa situação sócio-econômica, número elevado de parceiros sexuais, uso de anticoncepcional, história de DST e inúmeros outros, passaram a ser considerados como fatores facilitadores da infecção pelo HPV ou como cofatores relevantes na presença do HPV/DNA (Bosch, 2002).

Em estudo conduzido nos EUA, Xi e colaboradores demonstraram que mulheres infectadas pelos tipos 16 e 18 do HPV tiveram um risco aumentado para as lesões de alto grau. O aumento da taxa dessas lesões foi observado quando foram identificadas as variantes africana e americano-asiática do tipo 16 do HPV, quando comparada à presença das variantes européia e americano-asiática do tipo 18 do HPV. Os autores concluíram que as diferentes linhagens de HPV 16 e 18 estão associadas com diferentes riscos para o desenvolvimento de lesões de alto grau (Xi e colaboradores, 2007).

Apesar do consenso de que a infecção por tipos de HPV oncogênicos é necessária para o surgimento de câncer cervical uterino, vários autores acreditam que sejam necessários outros fatores de natureza exógena ou endógena que, associados ao HPV, contribuam para o desfecho maligno (Schiffman, 1993; Catellsagué e Munoz, 2003; Wacholder, 2003).

A história natural das neoplasias intra-epiteliais cervicais mostra que se trata de um processo multifatorial, no qual o HPV é necessário, mas não suficiente, para ocasionar o aparecimento da lesão (SIL). Desse modo, vários fatores poderão exercer papel importante tanto no surgimento como na evolução das lesões (Zimmerman, 2006).

A idade tem sido demonstrada como fator associado às lesões intra-epiteliais cervicais. As mulheres entre 35-40 anos constituem o grupo de maior risco para o desenvolvimento de lesões precursoras e câncer cervical (Puig-Tintoré, 2002).

O tabagismo foi identificado em diversos estudos como sendo um importante cofator para o desenvolvimento de neoplasia cervical, tendo sido apontado por Kjellberg como o mais importante fator de risco ambiental para a neoplasia cervical (Rohan, 1991; Kjellberg, 2000). O efeito do tabagismo se mostrou dose-dependente (Kjellberg, 2000).

O tabagismo pode ter papel modulador da resposta imunológica por meio da redução da contagem de células de Langerhans (Barton, 1988). As células de Langerhans são apresentadoras de antígenos e responsáveis pela eliminação das células que sofrem apoptose. O índice de apoptose encontra-se significativamente aumentado na presença de lesões do epitélio cervical. Alguns autores descrevem que o decréscimo no número de células de Langerhans na cérvix da mulher infectada pelo HIV contribui para a progressão das lesões intra-epiteliais escamosas relacionadas com o HPV (Walker F, 2005; Taube JM, 2007).

Quanto às variáveis que refletem o comportamento sexual e inicialmente foram relacionadas ao câncer de colo uterino, o número de parceiros sexuais traduz somente uma maior possibilidade de exposição ao HPV. A influência da idade no primeiro intercuro sexual, entretanto, ainda necessita de melhor interpretação (Bosch, 2002).

O número de gestações também pode influenciar no surgimento de lesões neoplásicas. Munoz em 2002, em estudo multicêntrico, conduzido pelo IARC em 2055 mulheres infectadas por HPV, observou que mulheres com sete ou mais gestações a termo apresentaram chances 3,8 vezes maior (IC95%: 2,7-5,5) para câncer cervical em comparação às nulíparas, e que o risco para essas mulheres persistia, embora diminuído (RC: 2,3; IC 95%:1,6-3,2), quando comparadas àquelas com histórico de uma a duas gestações a termo. Uma possível razão seria a queda da imunidade da mulher no período gestacional, assim como, a exposição da junção escamo-colunar (Munoz, 2002).

Os contraceptivos hormonais parecem exercer influência no desenvolvimento do câncer na cérvix uterina. Os resultados do estudo multicêntrico, realizado por Moreno em 2002, mostram chances aumentadas de câncer cervical uterino nas mulheres que consumiram contraceptivos orais por cinco a nove anos (RC: 2,8; IC 95%:1,46-5,42) e naquelas com tempo de utilização de 10 ou mais anos (RC:4,0; IC 95%:2,09-8,02), em comparação com as mulheres que nunca haviam utilizado esse método de contracepção (Moreno, 2002). Ao contrário, não foi observada por

Kjelberg associação entre HSIL e utilização de anticoncepcionais orais por período maior que cinco anos, após ajustamento pela infecção pelo HPV (Kjelberg, 2000). Alguns autores consideram o uso dos anticoncepcionais orais associados a uma maior possibilidade de atividade sexual e, como consequência, a um maior risco de exposição ao HPV (Hawkins, 1999; Canella e Rodrigues, 2002).

A infecção por clamídia e pelo herpes vírus podem ter papel facilitador na evolução das neoplasias intra-epiteliais cervicais (Ahmed AM e col, 2006).

O maior risco de mulheres com imunossupressão desenvolverem neoplasia intra-epitelial escamosa e neoplasia invasiva do trato genital encontra-se amplamente documentado (Porreco, 1975; De Sanjose e Palefsky, 2002; Moodley e Garib, 2004). O aumento destas neoplasias também foi observado entre mulheres em uso de imunossupressores após transplante de órgãos (Penn, 1988; Alloub, 1989; Penn 1994) e com Linfoma de Hodgkin (Katz, 1987).

Muitos dos fatores descritos anteriormente são altamente correlacionados com a infecção pelo HPV e sua relação causal e base biológica para a oncogênese necessitam ainda ser melhor avaliadas (Bosch, 2002).

2.4 NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS ESCAMOSAS CERVICAIS E INFECÇÃO PELO HIV

Em 1987, foi publicado em Londres o primeiro relato correlacionando a neoplasia intra-epitelial cervical à infecção pelo HPV em mulheres infectadas pelo HIV (Bradbeer, 1987). Desde então, inúmeras publicações apontaram para uma associação entre a infecção pelo HIV e uma elevada prevalência de lesões cervicais precursoras de câncer cervical, sejam diagnosticadas por colpocitologia ou por colposcopia e histopatologia. Posteriormente se somou a esses métodos diagnósticos, os testes para detecção do HPV na tentativa de melhorar a acurácia no diagnóstico das lesões precursoras e do câncer cervical (Syrjanen, 2005).

Em um dos primeiros estudos sobre doença cervical em mulheres infectadas pelo HIV, conduzido por Provencher foram comparados os achados citológicos de 201 mulheres infectadas pelo HIV com aqueles de 213 mulheres não infectadas. Entre as infectadas pelo HIV, 63% apresentaram exame colpocitológico anormal, em comparação a 5% das mulheres não infectadas pelo HIV (Provencher, 1988). Resultados semelhantes foram posteriormente descritos por outros autores

(Schrager, 1989; Feingold, 1990; Vermund, 1991; Marte, 1992; Laga, 1992; Kreiss, 1992; Maggwa, 1993; Smith, 1993; Conti, 1993; Johnstone, 1994; Seck, 1994; Chiasson, 1997; La Ruche, 1999; Lopez de Munain, 2000).

Mandelblatt observou que nas mulheres infectadas pelo HIV a chance de desenvolver lesões cervicais precursoras do câncer de colo de útero foi 4,9 vezes àquela observada entre as mulheres HIV negativas (RC = 4,9; IC 95% 3,0-8,2) (Mandelblatt, 1999).

As adolescentes infectadas pelo HIV são particularmente susceptíveis às neoplasias intra-epiteliais cervicais, com taxas de prevalência de até 55% (Fuller, 1996; Moscicki, 2000).

Fatores nutricionais também parecem estar associados a uma maior prevalência de lesões intra-epiteliais cervicais entre as mulheres infectadas pelo HIV. French observou uma associação entre a deficiência de retinol e o desenvolvimento de lesões cervicais nestas pacientes (French, 2000).

A imunossupressão associada ao HIV acelera ou modifica o curso clínico habitualmente indolente da doença cervical causada pelo HPV. Este efeito pode variar de acordo com o nível de disfunção imune, agravando-se nos casos de imunodeficiência mais avançada (Mandelblatt, 1992; Petry, 1999; Mandelblatt, 1999; Palefsky, 1999).

Alguns autores observaram que mulheres infectadas pelo HIV com maior grau de imunossupressão apresentam não apenas uma taxa mais elevada de ocorrência de neoplasia intra-epitelial cervical, mas também doença cervical mais avançada, quando comparadas às mulheres infectadas pelo HIV com menor grau de imunossupressão (Maiman, 1990; Johnson, 1992).

Vários estudos demonstram que o risco de neoplasia intra-epitelial cervical é maior em mulheres com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 cel/mm³. Estudos mais recentes mostram que apesar do grau de imunossupressão ter uma relação direta com o aumento da ocorrência das neoplasias intra-epiteliais cervicais, ele não interfere na gravidade da neoplasia quando essa já está instalada (Cardillo, 2001). Outros autores também não observaram associação entre a contagem de linfócitos TCD4+ e a gravidade da lesão (Souza, 2001; Araújo, 2005; Zimmermann, 2006).

Mulheres com carga viral plasmática do HIV elevada estão sob maior risco para infecção por HPV de alto risco oncogênico, assim como para anormalidades detectadas na citologia cervical (Luque, 1999).

A incidência aumentada de lesões precursoras do câncer cervical entre as mulheres infectadas pelo HIV pode estar potencialmente relacionada à elevada taxa de infecções persistentes por HPV de alto risco oncogênico associada à lesões de alto grau e ao câncer cervical, particularmente entre as pacientes com imunodeficiência acentuada (Sun, 1997).

Ahdieh concluiu que a infecção pelo HPV persistente está associada à imunossupressão secundária à infecção pelo HIV e sugere que a persistência desta infecção pode modular o risco de neoplasia intraepitelial cervical entre as mulheres infectadas pelo HIV (Ahdieh, 2000).

A neoplasia intraepitelial vulvar, o condiloma e as neoplasias intra-epiteliais em outros órgãos, como vagina, períneo e ânus, também têm sido descritos com maior frequência em mulheres infectadas pelo HIV, sendo recomendada a busca cuidadosa de lesões potencialmente malignas nesta população de mulheres (Byrne, 1989; Maiman, 1990; Matorras, 1992; Chirgwen, 1995; Korn, 1996).

Discordância no diagnóstico de doença cervical nas mulheres infectadas pelo HIV em estudos que utilizaram a colpocitologia e a histopatologia foi demonstrada em alguns estudos. Ou seja, o diagnóstico colpocitológico de doença cervical nestes estudos não foi confirmado pela histopatologia. Assim, os resultados colpocitológicos poderiam não refletir a verdadeira prevalência de doença cervical nestas mulheres. Outros estudos foram realizados empregando a combinação de colpocitologia e colposcopia para o rastreamento de doença cervical em mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV (Stival, 2005; Pinho, 2003, <http://www.cpdtd.com.br>).

As recomendações vigentes do Ministério da Saúde para o rastreamento de mulheres com diagnóstico recente de infecção pelo HIV constituem na realização da colpocitologia e da colposcopia. Mulheres com colpocitologia e colposcopia normais podem ser acompanhadas por colpocitologia anual. Mulheres com HIV/AIDS diagnosticadas com LSIL têm um maior risco de progressão dessa lesão para HSIL quando comparadas às mulheres HIV negativas; entretanto, esse risco aumentado nas mulheres com HIV/AIDS não contra-indica o tratamento conservador do LSIL (Massad, 2004).

Num estudo prospectivo conduzido por Wright, em Nova York, foram avaliadas, por exame colpocitológico e colposcopia com biópsia, 398 mulheres infectadas pelo HIV e 357 mulheres não infectadas pelo HIV. Foi encontrada uma prevalência de 13% de lesões de baixo grau, confirmadas por biópsia, entre as infectadas pelo HIV e 4% entre as não infectadas ($p < 0.001$), e uma prevalência de lesão de alto grau de 7% entre as infectadas pelo HIV, comparada a 1% entre as não infectadas ($p < 0.001$) (Wright, 1994). A prevalência de lesões intra-epiteliais entre as mulheres infectadas pelo HIV com linfócitos TCD4+ acima de 500 células/mm³ foi de 17%, naquelas com linfócitos TCD4+ entre 200 e 500 células/mm³ foi de 21% e entre aquelas com linfócitos TCD4+ abaixo de 200 células/mm³ foi de 28%. Neste estudo, foi observada na análise multivariada uma associação entre a presença de lesão intra-epitelial cervical e as seguintes variáveis independentes: infecção pelo HPV, soropositividade para o HIV, contagem de linfócitos TCD4+ abaixo de 200 células e idade superior a 34 anos (Wright, 1994). Em outro estudo conduzido na Itália, um percentual ainda mais elevado de lesões intra-epiteliais confirmadas por biópsia foi encontrado no grupo de mulheres infectadas pelo HIV, quando comparadas a um grupo de mulheres não infectadas (42% vs. 8%). Neste estudo a maioria das lesões diagnosticadas nas mulheres infectadas pelo HIV era de alto grau (51%) (Conti, 1993).

Em um estudo recente realizado por Palefsky e colaboradores em uma coorte prospectiva multicêntrica, com participação de 855 mulheres infectadas pelo HIV e 343 mulheres não infectadas foi demonstrado que a incidência cumulativa de neoplasias intra-epiteliais cervicais foi significativamente maior nas mulheres infectadas pelo HIV com contagem de linfócitos TCD4+ menor que 200 cels/mm³ (29%) em comparação com aquelas que tinham contagem de linfócitos TCD4+ entre 200 e 500 200 cels/mm³ (14%) e as com contagem de linfócitos de TCD4+ acima de 500 cels/mm³ (6%). A incidência cumulativa de SIL nas mulheres não infectadas pelo HIV (5%) foi semelhante àquela encontrada nas mulheres infectadas pelo HIV com contagem de linfócitos TCD4+ superior a 500 cel/mm³ (Tiffany GH, 2005). Estes estudos, corroborando com os resultados de estudos de prevalência de SIL diagnosticada por colpocitologia, mostram que a prevalência de neoplasia intraepitelial cervical, confirmada por biópsia, foi significativamente mais elevada entre as mulheres infectadas pelo HIV quando comparadas às não infectadas (Conti, 1993; Wright, 1994; Spinillo, 1998).

Outros estudos sugerem que o exame colpocitológico é menos sensível que o histopatológico nas pacientes infectadas pelo HIV, com baixo valor preditivo negativo (resultados normais), tomando como “padrão ouro” a biópsia (Fink, 1994; Fruchter, 1994; Maiman, 1998 a, Maiman, 1998 b). Outro estudo demonstra uma vantagem adicional na realização da colposcopia, pois esta permite também a identificação de lesões vaginais, vulvares e perineais, insuficientemente avaliadas no exame colpocitológico (Silva, 2005).

No Brasil (Minas Gerais), Zimmermman, observou entre 87 mulheres co-infectadas pelo HIV/HPV (deteccão de HPV pela técnica de PCR) que as prevalências de neoplasias intra-epiteliais cervicais diagnosticadas por exame histopatológico (NIC I: 40%, NIC II: 13.3%, NIC III: 5%) realizado em 60 mulheres com alterações colposcópicas foi significativamente maior comparada às prevalências destas lesões diagnosticadas por exame colpocitológico (NIC I: 17,9%, NIC II: 7,1%, NIC III: 1,2%). Os autores concluíram que a sensibilidade e especificidade do exame histopatológico dirigido pela colposcopia são maiores que as da colpocitologia para o diagnóstico de lesões intra-epiteliais cervicais (Zimmermman, 2006).

Estudos conduzidos em mulheres com imunodeficiência pelo HIV ou por outras razões demonstraram que a neoplasia do trato genital inferior freqüentemente persiste, recorre ou progride apesar do tratamento convencional (Maiman, 1993a; Maiman, 1993b; Abercrombie, 1998; Maiman, 1998b).

A recorrência das lesões se mostrou correlacionada ao agravamento da imunodeficiência. Somente 18% das mulheres infectadas pelo HIV com contagens de linfócitos TCD4+ maior do que 500 células/mm³ apresentaram recorrência, comparadas com 45% daquelas com contagens de linfócitos TCD4+ menor do que 500 células/mm³ (Fruchter, 1996).

O tratamento das neoplasias intra-epiteliais cervicais nas mulheres não infectadas pelo HIV e sem imunodeficiência é geralmente bem sucedido, com taxas de cura superiores a 90% (Mitchell, 1998). Observa-se também que as mulheres infectadas pelo HIV, quando comparadas às não infectadas, apresentam lesões que, além de mais extensas, mais freqüentemente acometem o canal endocervical (Fruchter, 1994).

Em uma coorte multicêntrica conduzido em 12 países da Europa, composta por 485 mulheres infectadas pelo HIV, observou-se que a imunodeficiência severa se

mostrou associada a uma elevada prevalência de lesões intra-epiteliais, a uma baixa taxa de regressão das lesões de baixo grau e a uma elevada taxa de recorrência ou persistência das lesões após o tratamento. Os autores concluíram que a prevenção da progressão das lesões intra-epiteliais de alto grau, sem a utilização de repetidos tratamentos excisionais, onde há risco de estenose cervical, pode requerer uma otimização da restauração da função imune, a ser obtida com o uso da terapia anti-retroviral potente (Delmas, 2000).

No Brasil, no estudo conduzido por Grinsztejn no qual foram analisados os dados da visita de inclusão de 458 mulheres com HIV/AIDS, entre 1996 e 2004, foi observada associação significativa entre a infecção pelo HPV e a imunodeficiência ($p = 0.016$); 58.4% das mulheres infectadas pelo HPV tinham contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 200 cels/mm³ (Grinsztejn, 2006).

Nos Estados Unidos, em um estudo de coorte conduzido entre 328 mulheres infectadas pelo HIV, 28% apresentavam lesões intra-epiteliais escamosas no momento de inclusão, e outras 26% desenvolveram tais lesões após 54 meses de acompanhamento. Estes dados sugerem que um percentual significativo destas mulheres pode vir a desenvolver lesões precursoras de câncer cervical uterino em função do aumento da sobrevida decorrente do uso de terapia anti-retroviral potente e de quimioprofilaxia para infecções oportunistas (Ellerbrock, 2000). Estes achados ressaltam a importância do acesso das mulheres infectadas pelo HIV à terapia anti-retroviral potente a fim de que possa ocorrer uma reversão da imunossupressão e um conseqüente impacto favorável sobre a prevalência e prognóstico clínico das neoplasias intra-epiteliais cervicais relacionadas ao HIV.

Sabe-se que as mulheres HIV positivas com persistência do HPV de alto risco oncogênico desenvolvem SIL mais comumente que aquelas que não têm a persistência. De acordo com alguns autores, mulheres HIV positivas com SIL fazendo uso de HAART apresentam mais comumente regressão dessas lesões (Heard, 2002), redução do risco de progressão (Minkoff, 2001) e redução do risco de recorrência após tratamento da SIL (Heard, 2002 e Heard, 2005).

As mulheres infectadas pelo HIV parecem ser mais vulneráveis às complicações após o tratamento das lesões precursoras intra-epiteliais cervicais, tais como sangramento e infecções cervico-vaginais (Cuthill, 1995).

Alguns autores sugerem que as ulcerações genitais decorrentes do tratamento das lesões cervicais determinariam uma ativação imune local, aumentando a

replicação do HIV e sua liberação no trato genital, aumentando potencialmente as chances de transmissão do HIV (Lawn, 2000).

2.5 CÂNCER CERVICAL INVASIVO

Com aproximadamente 500 mil casos novos por ano no mundo, o câncer de colo de útero é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres e se constitui em causa de óbito de aproximadamente 230 mil mulheres por ano (INCA/MS 2007).

Sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos, podendo ocorrer na faixa etária de 20 a 29 anos, mas atingindo as mulheres principalmente na faixa de 45 a 49 anos (INCA/MS 2007).

O câncer de colo de útero é a segunda maior causa de óbito por câncer em mulheres, ocupando o primeiro lugar entre aquelas de 35 a 45 anos, em vários países em desenvolvimento, responsáveis por cerca de 80% dos casos novos no mundo (Derchain, 2005; Saslow, 2007).

Nos países desenvolvidos, a sobrevida estimada em cinco anos varia entre 59-69%. Nos países em desenvolvimento a sobrevida é de cerca de 49% após 5 anos (INCA/MS, 2007).

No Brasil, o câncer de colo de útero é a neoplasia de maior incidência, com risco estimado de 19 casos da doença a cada 100.000 mulheres entre as mulheres. Estima-se em 20.000 o número de casos novos de câncer de colo de útero para o ano de 2008 (INCA/MS 2007).

O Brasil apresenta as maiores taxas de incidência e de mortalidade por câncer de colo de útero comparando com as taxas encontradas em outros países. Com exceção dos tumores de pele, o câncer de colo de útero é o mais incidente na região Norte, é o segundo tipo de câncer mais freqüente nas regiões Sul, Centro Oeste e Nordeste e o quarto tipo de câncer mais freqüente na região Sudeste (INCA/MS 2007).

A infecção pelo HPV de alto risco oncogênico constitui o fator de risco reconhecido mais relevante para o desenvolvimento de câncer cervical (McCance, 1983; Naghashfar, 1985).

As mulheres com resultado normal no Papanicolau e nenhuma infecção pelo HPV, possuem um risco muito baixo (0.2%) para desenvolver o câncer cervical. As mulheres com Papanicolau anormal e teste positivo para o HPV possuem alto risco (6 a 7%) para desenvolver o câncer cervical, se não forem tratadas (FDA, 2003).

O câncer cervical invasivo foi a primeira doença gênero específica a ser incluída na definição de caso de AIDS do CDC, tendo sido introduzida como tal a partir de 1993. As mulheres infectadas pelo HIV apresentam um risco aumentado para desenvolver câncer cervical invasivo (Serraino, 1999).

O impacto do câncer cervical na morbidade e na mortalidade das mulheres infectadas pelo HIV ainda não é conhecido. Existem poucas evidências até o momento de que a infecção pelo HIV esteja exercendo um impacto significativo nas taxas de câncer cervical no mundo. Entretanto, uma revisão realizada nos dados do Sistema de Vigilância de AIDS de Nova York, no período de 1990 a 1995, demonstrou que os casos de câncer cervical observados foram 2-3 vezes superiores ao esperado em relação à série histórica de casos ocorridos antes da epidemia de HIV/AIDS (Chiasson, 1997).

Um estudo conduzido por Chin e colaboradores demonstrou uma maior prevalência de câncer cervical invasivo em mulheres infectadas pelo HIV quando comparadas às não infectadas pelo HIV. A situação seria mais grave entre as mais jovens e de populações específicas, como as negras e hispânicas (Chin, 1998).

Em estudo conduzido por Mayans e colaboradores foi observado um aumento de casos de câncer cervical em mulheres jovens infectadas pelo HIV na Espanha (Mayans, 1999). Mulheres infectadas pelo HIV com câncer cervical tendem a ser mais jovens e menos imunocomprometidas, quando comparadas às mulheres infectadas pelo HIV com outras doenças indicadoras de AIDS (Lomalisa, 2000). Uma análise de casos de neoplasia cervical invasiva nestas mulheres com infecção pelo HIV sugeriu que a doença possa ter um curso mais agressivo, com pior prognóstico (Maiman, 1993 a; Holcomb, 1998).

As mulheres infectadas pelo HIV que desenvolvem câncer cervical invasivo apresentam estágios clínicos mais avançados da neoplasia, resposta menos favorável ao tratamento, um elevado índice de recorrência em curto prazo e uma menor sobrevida quando comparadas às pacientes não infectadas pelo HIV com o mesmo estadiamento (Rellihan, 1990; Maiman, 1990; Maiman, 1993a; Maiman, 1994; Klevens, 1996; Maiman, 1997; Maiman, 1998b).

As pacientes com maior grau de imunodeficiência se apresentam com lesões cervicais invasivas mais avançadas (Lomalisa, 2000).

Em um estudo conduzido na Itália por Dorrucchi e colaboradores, foi observado que a incidência de câncer cervical invasivo manteve uma tendência crescente após a introdução da terapia anti-retroviral potente, ao contrário de outras doenças definidoras de AIDS, que tiveram sua incidência progressivamente diminuída após 1996 (Dorrucchi, 2001).

A freqüência de metástases por câncer cervical invasivo nas mulheres com infecção pelo HIV é maior quando comparada às pacientes não infectadas pelo HIV, e as localizações das mesmas podem ser pouco habituais, tais como músculo psoas, meninges e clítoris. Carcinomas invasivos de vulva, vagina e ânus foram também descritos nestas mulheres (Heller, 2000; Lee, 2000; Palefsky, 2000).

O rastreamento e acompanhamento das mulheres infectadas pelo HIV são essenciais para que lesões intra-epiteliais cervicais precursoras do câncer cervical sejam diagnosticadas e tratadas precocemente, evitando a progressão para a doença cervical invasiva.

Recentemente as agências de regulamentação de medicamentos, FDA e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS) aprovaram para comercialização a primeira vacina para a prevenção da infecção por HPV 6 e 11 (mais comumente causam a condilomatose genital) e por HPV 16 e 18 (envolvidos na gênese do câncer de colo de útero), indicada para a faixa etária entre 9 e 26 anos de idade (INCA/MS 2007).

Para a realidade brasileira o custo ainda é impeditivo para a sua disponibilização a nível público. A incorporação da vacina, pode se constituir no futuro, em importante ferramenta no controle de câncer de colo do útero.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo apresenta como objetivo geral, estimar as prevalências das lesões intra-epiteliais cervicais na coorte de mulheres HIV/AIDS acompanhadas no IPEC/FIOCRUZ.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Este estudo apresenta como objetivo específico, analisar os potenciais fatores associados às lesões intraepiteliais cervicais de alto grau nesta coorte.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 A COORTE DE MULHERES COM HIV/AIDS DO IPEC: PROCEDIMENTOS, A PERIODICIDADE DO SEGUIMENTO E A ADESÃO.

Na última década, o número crescente de mulheres infectadas pelo HIV levou o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ), no Rio de Janeiro, Brasil, a iniciar uma linha de pesquisa envolvendo especificamente esta população. A coorte de mulheres com HIV/AIDS do IPEC-FIOCRUZ é uma coorte urbana, aberta, em andamento, estabelecida em 1996 com o objetivo de estudar a história natural da infecção pelo HIV nestas mulheres. São convidadas a integrar a coorte todas as mulheres com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV matriculadas no IPEC.

Visando a um maior aprofundamento dos estudos sobre o comportamento sexual e reprodutivo, os aspectos clínicos, ginecológicos e laboratoriais referentes às mulheres com HIV/AIDS, foi estabelecida uma proposta de seguimento periódico semestral. Estas mulheres são, então, acompanhadas prospectivamente no Ambulatório Integrado de Infectologia e Ginecologia, do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, e no Setor de Patologia Cervical, do Instituto Fernandes Figueira, ambas unidades da Fundação Oswaldo Cruz.

Até dezembro de 2007, 731 mulheres foram incluídas na coorte, das quais 89 foram a óbito e 30 foram perdidas no processo de seguimento em decorrência de mudança de cidade. Entre as 612 mulheres em seguimento, 503 (82,2%) encontravam-se absolutamente “em dia” com as visitas semestrais, 71 (11,6%) estavam atrasadas entre um e três meses e 38 (6,2%) atrasadas mais de três meses da data prevista para a visita semestral. Considerando-se o total de visitas semestrais realizadas entre os anos de 2003 e dezembro de 2007 (N= 4146), 94,6% ocorreram com a periodicidade esperada. O número médio de visitas semestrais realizadas por paciente foi 6,2 visitas (DP \pm 3,4).

4.1.1 Procedimentos na Coorte de Mulheres com HIV/AIDS do IPEC

A partir da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (anexos 1 e 2), os demais procedimentos realizados na coorte de mulheres com HIV/AIDS do IPEC envolvem as entrevistas ginecológica e comportamental, por meio da aplicação de formulários pré-estruturados, cuidados ginecológicos e a coleta de espécimes biológicos (Tabelas 1 e 2). Com o objetivo de uniformizar a coleta de dados entre os profissionais que aplicam as entrevistas, treinamentos com a equipe são realizados de forma periódica.

O aconselhamento em prevenção, concepção e contracepção também constituem procedimentos da visita regular da coorte, assim como a oferta sistemática de métodos contraceptivos, sendo disponibilizados o método injetável medroxi-progesterona e o contraceptivo de emergência, além dos preservativos masculinos e femininos.

As intervenções implementadas para otimizar a adesão às visitas de seguimento pré-agendadas consistem no envio de cartas-lembrete um mês antes, a confirmação sistemática destas consultas por telefone uma semana antes da data, telegramas, quando necessário, e visitas domiciliares, no caso de faltas consecutivas. Uma pessoa devidamente habilitada da equipe foi treinada para desenvolver e implementar estas atividades.

4.1.2. Exames Laboratoriais

As pacientes incluídas na coorte de mulheres com HIV/AIDS do IPEC têm espécimes colhidos para os seguintes exames laboratoriais (Tabela 2): pH vaginal utilizando fitas para pH, interpretadas de acordo com os critérios do fabricante; teste de Whiff; exame a fresco com pesquisa de *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp* e *clue cells*; colpocitologia oncótica tríplice; coloração de Gram e cultura para fungos (fundo de saco vaginal e cérvix uterino); pesquisa de HPV (*swab* cervical ou vaginal) através da técnica de Captura Híbrida (HC II-Digene); carga viral do HPV (expressa em log/RLU); teste não treponêmico (VDRL ou RPR), seguido de exame confirmatório (FTAabs), caso seja positivo o primeiro exame para sífilis e sorologia para as hepatites B (HbsAg, Anti-HBs e Anti-HBc) e C (Anti-HCV).

Todas as pacientes são referenciadas para o Serviço de Patologia Cervical do Instituto Fernandes Figueira da FIOCRUZ, após resultados dos espécimes coletados na visita de inclusão na coorte, para realização de colposcopia. Caso seja detectada a presença de lesões indicativas de tratamento, após o tratamento, a mulher permanece em seguimento periódico, no mínimo por um ano, no ambulatório de Patologia Cervical do IFF, assim como em acompanhamento semestral na coorte do IPEC/FIOCRUZ.

Tabela 1: Procedimentos Gerais. Coorte de Mulheres com HIV/AIDS, IPEC/FIOCRUZ

	Visita inicial	Visita semestral	Visita extra
Entrevista ginecológica	X	x	X
Entrevista comportamental	X	x	
Aconselhamento em prevenção concepção/contracepção	X	X	X
Transcrição do prontuário *	X	x	

* Transcrição do prontuário – procedimento realizado na visita inicial e uma vez a cada semestre, e que inclui a coleta de dados clínicos e a captura dos resultados dos exames laboratoriais que constam do prontuário médico, utilizando-se para tal fim formulário pré-estruturado.

Tabela 2: Procedimentos realizados no âmbito da Assistência Ginecológica. Coorte de Mulheres com HIV/AIDS, IPEC/FIOCRUZ

	Visita inicial/V0	Visita semestral	Visita anual	Visita Extra
Consulta ginecológica	x	x		X
Exame ginecológico	x	x		X
Colposcopia	x			*IM
Exames Laboratoriais				
pH vaginal	x	x		*IM
Teste de Whiff	x	x		*IM
Exame a fresco para <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Candida sp</i> e <i>clue cells</i>	x	x		*IM
Colpocitologia	x	x		*IM
Coloração de Gram e cultura para fungos	x	x		*IM
Captura Híbrida para HPV	x	x		
Carga viral do HPV	x	x		
VDRL/FTA-aBS	x		x	*IM
HBsAG/Anti-HBS/Anti-HBC	x		x	*IM
Anti-HCV	x		x	*IM

Visita semestral – visita regular da assistência ginecológica.

Visita anual – procedimentos da assistência realizados anualmente.

*IM – procedimentos que são solicitados em visita extra, de acordo com a indicação médica.

4.1.3. Coleta dos Dados e Estruturação das Bases de Dados da Coorte de Mulheres com HIV/AIDS do IPEC

A coleta dos dados da coorte vem sendo realizada mediante entrevistas orientadas por meio da aplicação de Kits de formulários semi-estruturados intitulados: “Comportamento”, “Ginecológico”, “Queixas atuais”, “Exame físico ginecológico” e “Laboratório ginecológico”. A coleta dos dados clínicos e dos resultados de exames laboratoriais dos espécimes biológicos é realizada mediante captura das informações provenientes dos prontuários para formulário semi-estruturado.

Um sistema baseado no programa Teleform® for Windows, versão 6.1, Cardiff Software, Inc. realiza a exportação automática dos dados, o controle da qualidade e a validação e o armazenamento destes, permitindo a integração com os sistemas de gerenciamento e análise de dados comerciais amplamente utilizados e difundidos (SAS, SPSS, EpiInfo). Entre as vantagens oferecidas pelo sistema baseado no programa Teleform está a redução de tempo, custos e erros em comparação com sistemas que fazem uso de entrada manual de dados.

4.2 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal envolvendo as participantes da coorte de mulheres com HIV/AIDS, em acompanhamento prospectivo no Ambulatório Integrado de Ginecologia e Infectologia do Instituto de Pesquisa Clínica Hospital Evandro Chagas/FIOCRUZ.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram avaliadas quanto à participação neste estudo as mulheres com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV, não virgens e sem história de histerectomia total prévia à visita de inclusão na coorte.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão considerados para este estudo foram a confirmação do diagnóstico de infecção pelo HIV, não virgens, sem tratamento prévio para HSIL e a ausência de histerectomia total até o momento da inclusão na coorte. Entre maio de 1996 e dezembro de 2007, foi incluído um total de 731 mulheres com HIV/AIDS na coorte do IPEC/FIOCRUZ. Destas, 2 eram virgens, 3 foram submetidas à tratamento para HSIL e 26 à histerectomia total anterior à visita de inclusão na coorte.

A partir dos critérios de inclusão, foram aplicados os critérios de exclusão para 700 mulheres, como demonstrado na Figura 1.

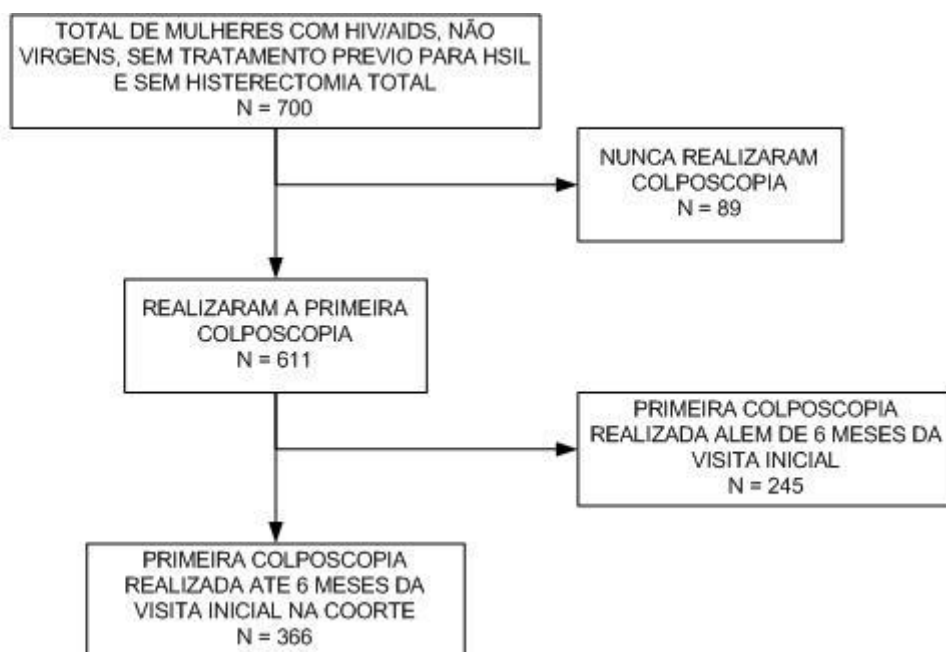


Figura 1. Critérios de exclusão das mulheres com HIV/AIDS para o estudo de prevalência e dos fatores associados à lesão intra-epitelial cervical de alto grau. Coorte de Mulheres com HIV/AIDS, IPEC/FIOCRUZ

Foram excluídas desta análise as mulheres que:

- 1- não realizaram colposcopia após a visita de inclusão (n = 89);
- 2- realizaram colposcopia com mais de seis meses da visita de inclusão (n = 245);
- 3- tiveram diagnóstico colposcópico prejudicado até 6 meses da visita de inclusão (n = 0).

4.5 CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA DIAGNÓSTICO

4.5.1 Diagnóstico colpocitológico

Todas as mulheres da coorte foram submetidas a coleta para avaliação colpocitológica oncológica e as anormalidades citológicas foram classificadas de acordo com o Sistema de *Bethesda*, 1989 (National Cancer Institute Workshop, 1988). Nesta classificação, ASCUS significa células escamosas atípicas de significado indeterminado, LSIL significa lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau e HSIL significa lesão intra-epitelial escamosa de alto grau. Um resultado de colpocitologia “alterado”, em células epiteliais escamosas, foi definido quando detectada a presença de ASCUS, LSIL, HSIL ou carcinoma de células escamosas. O diagnóstico colpocitológico não foi considerado para a definição do diagnóstico de HSIL (variável-desfecho), mas como um dos critérios para avaliar a indicação da biópsia em algumas mulheres na prática assistencial.

4.5.2 Diagnóstico Colposcópico

Até 2002 a terminologia colposcópica utilizada era a de Roma 1990 (Nomenclature Committee, 1990), quando então, o Comitê de Nomenclatura da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) aprovou no 11º Congresso Mundial em Barcelona em 2002 uma terminologia colposcópica revisada (Walker, 2003), que classifica os achados colposcópicos em: achados colposcópicos normais, achados colposcópicos anormais, alterações colposcópicas sugestivas de câncer invasivo, colposcopia insatisfatória e miscelânea.

Os achados colposcópicos normais incluem:

-Epitélio Escamoso Original

-Zona de Transformação normal/epitélio metaplásico (Tipo 1 - a zona de transformação é completamente ectocervical. Tipo 2 - a zona de transformação tem um componente endocervical, totalmente visível. Tipo 3 - a zona de transformação tem um componente endocervical que não é totalmente visível, podendo ter um componente ectocervical).

Os achados colposcópicos anormais incluem:

- Epitélio Acetobranco - quanto mais denso é o acetobranqueamento, quanto mais rápida a alteração acontece e quanto maior o tempo de duração mais severa é a lesão pode ser.

- Pontilhado (os capilares aparecem em um padrão pontilhado) - quanto mais fino e regular é a aparência do pontilhado e com distancia intercapilar pequena é mais provável que a lesão seja de baixo grau; quanto mais grosseiro for o pontilhado é mais provável que a lesão seja de alto grau.

- Mosaico (neoformação vascular tem um padrão retangular como um mosaico) - quanto mais fino e regular é o mosaico é mais provável que a lesão seja de baixo grau ou metaplásica; quanto mais grosseiro for o mosaico e quanto maior a distancia intercapilar é mais provável que a lesão seja de alto grau.

-Epitélio Iodo parcialmente positivo/Epitélio Iodo negativo - uma aparência de salpicado marrom-iodo malhado em uma área com alteração acetobranca leve pode representar metaplasia imatura ou neoplasia intraepitelial de baixo grau; completa negatividade ao iodo ou uma coloração amarelo mostarda em uma área acetobranca é altamente sugestiva de neoplasia intraepitelial de alto grau.

- Vasos atípicos - aspecto colposcópico focal anormal, no qual o padrão vascular se apresenta com vasos irregulares com um curso interrompido abruptamente e com aparência de vírgulas, vasos capilares espiralados, forma de grampos ou com formas variadas.

As alterações colposcópicas sugestivas de câncer invasivo mostram uma superfície irregular como cadeia de montanhas em áreas de acetobranqueamento denso e alterações vasculares extremamente bizarras falam a favor de invasão tecidual. Estas lesões geralmente são em relevo, sendo o sangramento de contato freqüente.

A colposcopia é considerada insatisfatória quando a junção escamo-colunar não pode ser visualizada em sua totalidade. Isto também pode ocorrer se houver trauma associado, inflamação, ou atrofia que impeçam uma avaliação colposcópica completa ou quando a cérvix não é visível.

Miscelânea quando encontramos achados como ondiloma, queratose, erosão, inflamação, atrofia, decíduose e/ou pólipos.

4.5.2.1 Características Colposcópicas Sugestivas de Normalidade

Os achados colposcópicos incluem as alterações metaplásicas, como demonstrado nas Figuras 2 e 3:

- superfície lisa, com vasos de calibre uniforme;
- alterações acetobrancas leves;
- iodo negativo ou parcialmente positivo.



Figura 2: **Colposcopia de colo normal com metaplasia escamosa mostrando área acetobranca leve.**

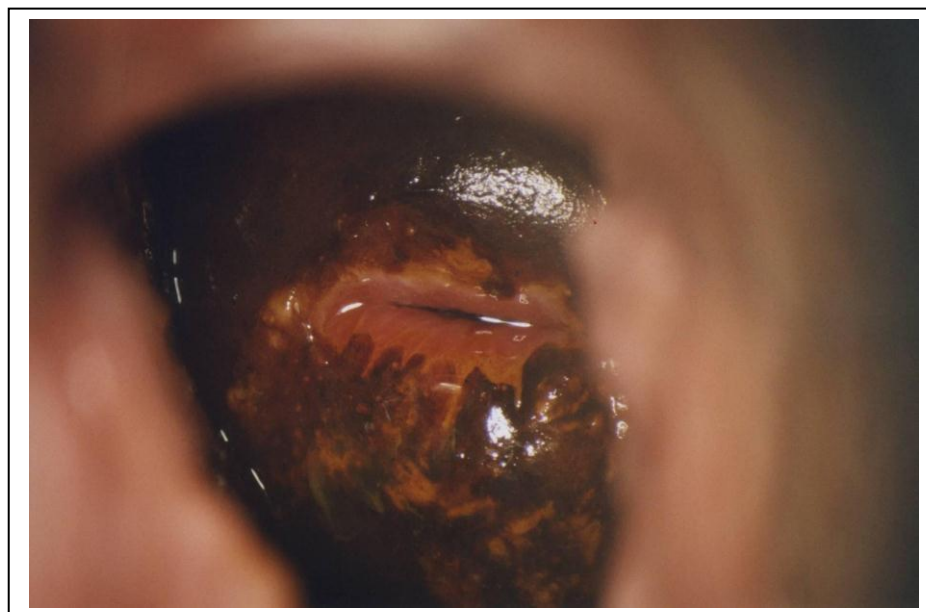


Figura 3: **Colposcopia de colo normal com metaplasia escamosa corado parcialmente pelo iodo.**

4.5.2.2 Características Colposcópicas Sugestivas de Alterações de Baixo Grau (Alterações Menores)

Na Figura 4 pode-se observar algumas das alterações colposcópicas de baixo grau descritas abaixo:

- superfície lisa com borda externa irregular;
- alterações acetobranças leves, que aparecem tardiamente e desaparecem rapidamente;
- iodo negatividade moderada, frequentemente iodo malhado com positividade parcial;
- pontilhado fino e mosaico regular.

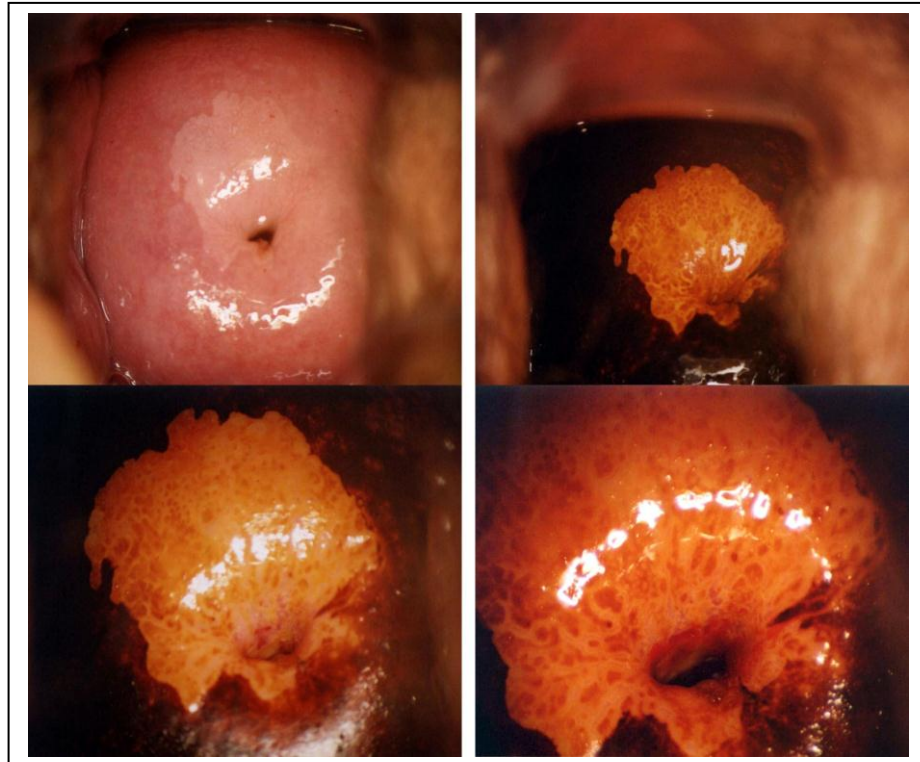


Figura 4: **Colposcopia sugestiva de LSIL com lesão acetobranca leve de bordos irregulares e iodo parcialmente corado.**

4.5.2.3 Características Colposcópicas Sugestivas de Alterações de Alto Grau (Alterações Maiores)

Na Figura 5 pode-se observar algumas das alterações colposcópicas sugestivas de alto grau descritas abaixo:

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

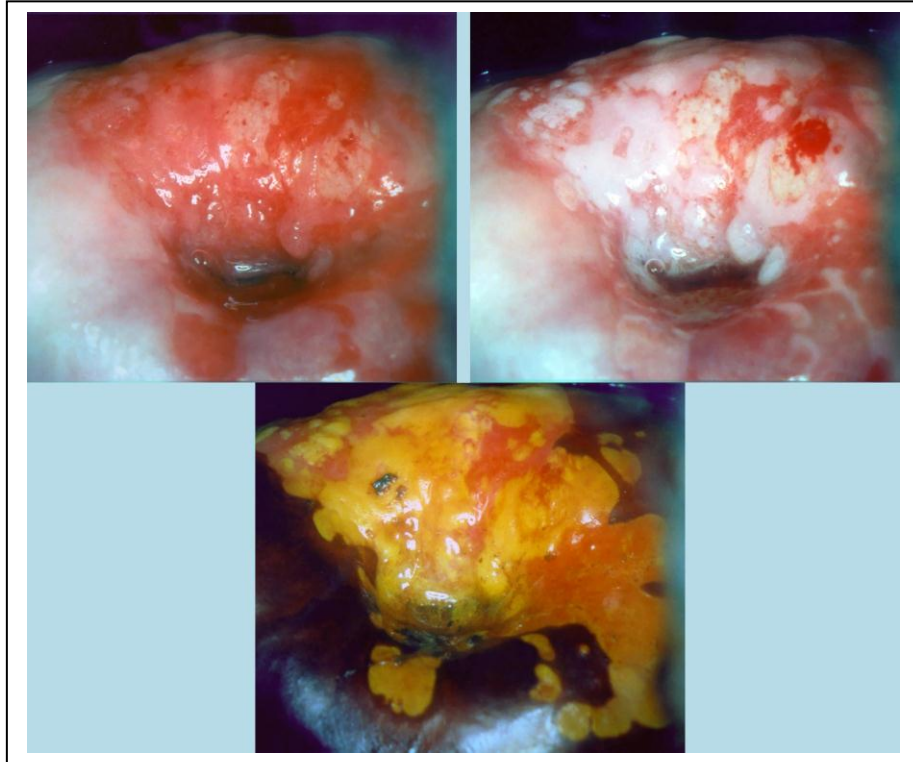


Figura 5: **Colposcopia sugestiva de HSIL com alteração acetobranca intensa, nacarada, em relevo, mosaico irregular e iodo-negativa.**

4.5.2.4 Características Colposcópicas Sugestivas de Câncer Invasivo

Na Figura 6 pode-se observar algumas das alterações colposcópicas sugestivas de carcinoma invasor descritas abaixo:

- superfície irregular, erosão ou ulceração;
- acetobranqueamento denso;
- pontilhado irregular extenso e mosaico grosseiro;
- vasos atípicos.

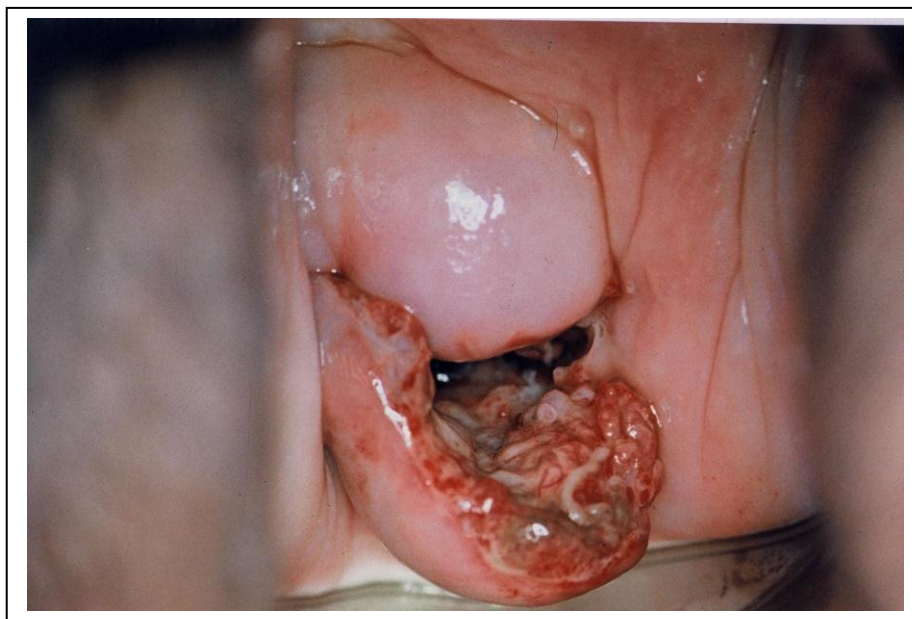


Figura 6: **Câncer cervical invasivo com vasos atípicos desnudos, necrose e extensa ulceração.**

4.5.3 Diagnóstico Histológico

A biópsia foi realizada em todas as mulheres com alterações sugestivas de HSIL ao exame colposcópico, seja este satisfatório ou insatisfatório. A biópsia também foi realizada nos casos em que a colposcopia mostrou lesão com aspecto de LSIL de acordo com a indicação clínica. Desta forma, dentre as mulheres que tiveram diagnóstico colposcópico de LSIL (n = 113), 75 (63,4%) foram biopsiadas. Alterações menores que sugeriam apenas a presença do HPV sem SIL não foram biopsiadas. Através dos exames histopatológicos agrupamos os resultados em duas categorias: presença de lesão intra-epitelial escamosa cervical de alto grau (HSIL) e ausência de lesão intra-epitelial escamosa cervical de alto grau (HSIL).

4.5.4 Diagnóstico Final das SIL

O diagnóstico final do colo uterino representa a conclusão diagnóstica após a avaliação colposcópica e/ou do exame histopatológico dos espécimes eventualmente obtidos. Assim, consideramos as seguintes situações:

Presença de lesão intra-epitelial escamosa cervical de alto grau (HSIL):

- Colposcopias, satisfatórias ou insatisfatórias, com aspecto e confirmação histopatológica de HSIL.
- Colposcopias, satisfatórias ou insatisfatórias, sem aspecto de SIL ou com aspecto de LSIL e confirmação histopatológica de HSIL.

Ausência de lesão intra-epitelial escamosa cervical de alto grau (HSIL):

- Colposcopias satisfatórias ou insatisfatórias, sem aspecto de SIL ou com aspecto de LSIL, nas quais a biópsia não foi realizada.
- Colposcopias satisfatórias ou insatisfatórias, sem aspecto de SIL ou com aspecto de LSIL ou HSIL, nas quais a biópsia não revelou diagnóstico de HSIL.

Presença de lesão intra-epitelial escamosa cervical de baixo grau (LSIL):

- Colposcopias, satisfatórias ou insatisfatórias, com aspecto de LSIL, nas quais a biópsia não foi realizada.
- Colposcopias satisfatórias ou insatisfatórias, sem aspecto de SIL ou com aspecto de LSIL ou HSIL, nas quais a biópsia revelou diagnóstico de LSIL.

Ausência de lesão intra-epitelial escamosa cervical de baixo grau (LSIL):

- Colposcopias satisfatórias ou insatisfatórias, sem aspecto de LSIL, nas quais a biópsia não foi realizada.
- Colposcopias satisfatórias ou insatisfatórias, sem aspecto de SIL ou com aspecto de LSIL ou HSIL, nas quais a biópsia não revelou diagnóstico de LSIL.

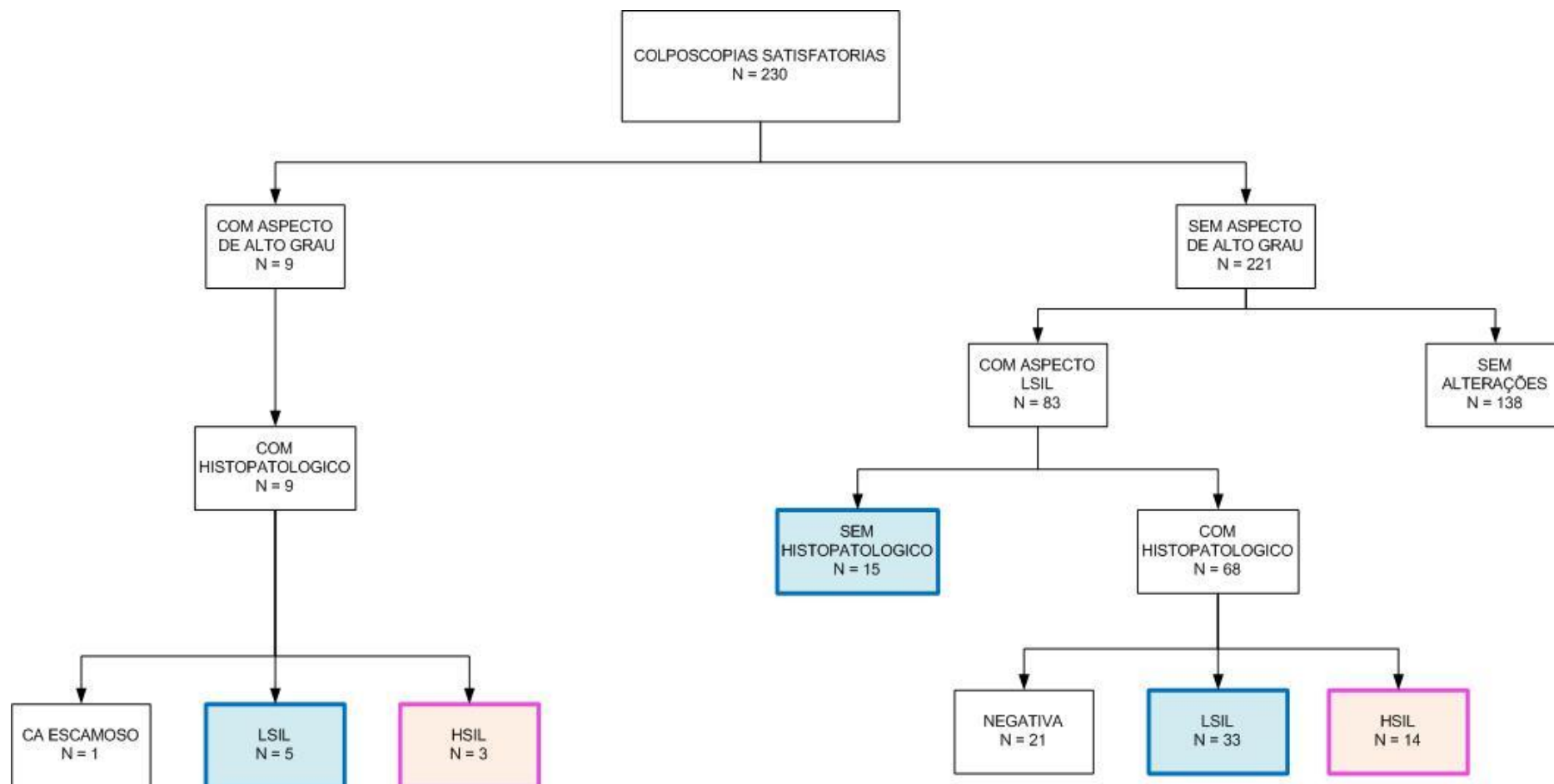


Figura 7. Critérios diagnósticos para as lesões intra-epiteliais cervicais para as mulheres com colposcopias satisfatórias. Coorte de Mulheres com HIV/AIDS, IPEC/FIOCRUZ

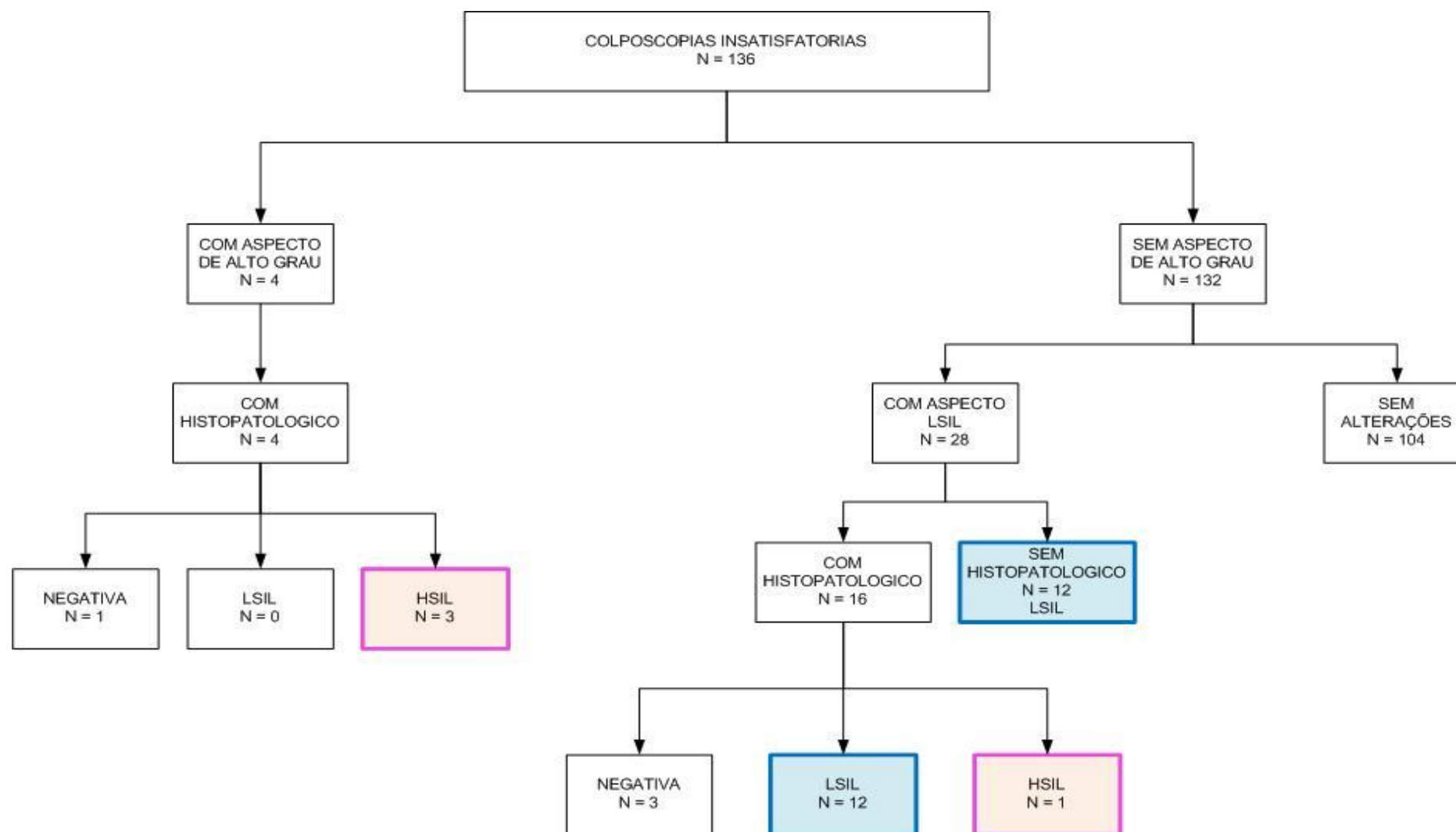


Figura 8. Critérios diagnósticos para as lesões intra-epiteliais cervicais para as mulheres com colposcopias insatisfatórias. Coorte de Mulheres com HIV/AIDS, IPEC/FIOCRUZ

4.5.5 Diagnóstico de Outras Neoplasias Intra-epiteliais Escamosas

Diagnóstico de neoplasia intra-epitelial escamosa vaginal (VaIN)

- Confirmação histopatológica.

Diagnóstico de neoplasia intra-epitelial escamosa vulvar (VIN)

- Confirmação histopatológica.

4.5.6 Diagnóstico de Infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV)

Foi baseado no resultado do exame de captura híbrida (HC II Digene), que detecta a presença de DNA viral. Este utiliza anticorpos monoclonais e leitura por quimioluminescência para detecção qualitativa de 18 tipos virais (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68). Os tipos de HPV são diferenciados em 2 grupos: os tipos de baixo risco oncogênico 6, 11, 42, 43 e 44 e de alto risco oncogênico 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68. A emissão de luz é medida como unidades de luz relativas (RLUs), e é proporcional à quantidade de DNA-HPV presente. A intensidade da luz emitida denota a presença ou ausência do DNA-HPV nos espécimes. Espécimes com um ponto de corte de RLU > 1 indicam um resultado positivo para qualquer um dos tipos presentes no conjunto dos tipos testados. Os espécimes cervicais foram colhidos utilizando um kit coletor específico que contém uma escova e tubete com meio conservante e foram mantidos a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ até o processamento.

4.6 CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS DE AIDS E AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA

Foi utilizada a classificação dos CDC de 1993 para classificação dos casos de AIDS (MMWR, 1992). A *avaliação imunológica* foi realizada através da contagem de linfócitos TCD4+ e TCD8+. Foram considerados para esta análise exames realizados em amostras coletadas num período de até três meses antes ou após a inclusão na coorte (método Becton Dickinson FACScan, San Jose, CA, USA). Também foi avaliado o nadir de linfócitos TCD4+, representado pelo menor valor observado até três meses após a realização da visita de inclusão.

4.7 FONTE DE DADOS PARA O PRESENTE ESTUDO

Os dados analisados para fins desse estudo foram provenientes das visitas de inclusão das mulheres com HIV/AIDS na coorte do IPEC/FIOCRUZ. Os dados referentes à colposcopia e resultados de biópsias realizadas até seis meses após a visita de inclusão na coorte foram provenientes da base de dados do Ambulatório de Patologia Cervical do Instituto Fernandes Figueira (IFF).

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.8.1 Cálculo das Prevalências das Lesões Intra-epiteliais Cervicais

As prevalências das lesões intra-epiteliais cervicais escamosas no momento da inclusão na coorte foram calculadas. Essas prevalências também foram calculadas considerando-se a infecção pelo HPV/DNA (diagnosticada pela captura híbrida) e a contagem de linfócitos TCD4+.

O teste qui-quadrado foi aplicado para comparar as prevalências das lesões intra-epiteliais cervicais escamosas observadas nos grupos estabelecidos de acordo com a infecção pelo HPV, e com as faixas de contagem de linfócitos TCD4+, considerando um nível de significância de 5%.

4.8.2 Medida de Associação Utilizada: Razão de Prevalências (RP)

Para estudar os fatores associados à prevalência de HSIL utilizamos como medida de associação a razão de prevalência (RP). A RP nos permite conhecer o quanto a prevalência da doença é maior/menor no grupo exposto, comparado com a prevalência no grupo não-exposto.

Em outras palavras, quando encontramos $RP > 1,0$, a prevalência da doença é maior no grupo exposto quando comparada com a do grupo não exposto, sugerindo a exposição considerada como um possível fator de risco para o desfecho, pois esta exposição estaria aumentando a prevalência da doença. Quando encontramos $RP < 1,0$, a prevalência da doença é menor no grupo exposto, comparado com o grupo não exposto. Isso poderia sugerir que a exposição em questão pode estar funcionando como fator de proteção, diminuindo a prevalência da doença no grupo de expostos (Figura 9).

$$RP = \frac{\text{Prevalência da doença nos expostos}}{\text{Prevalência da doença nos não expostos}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

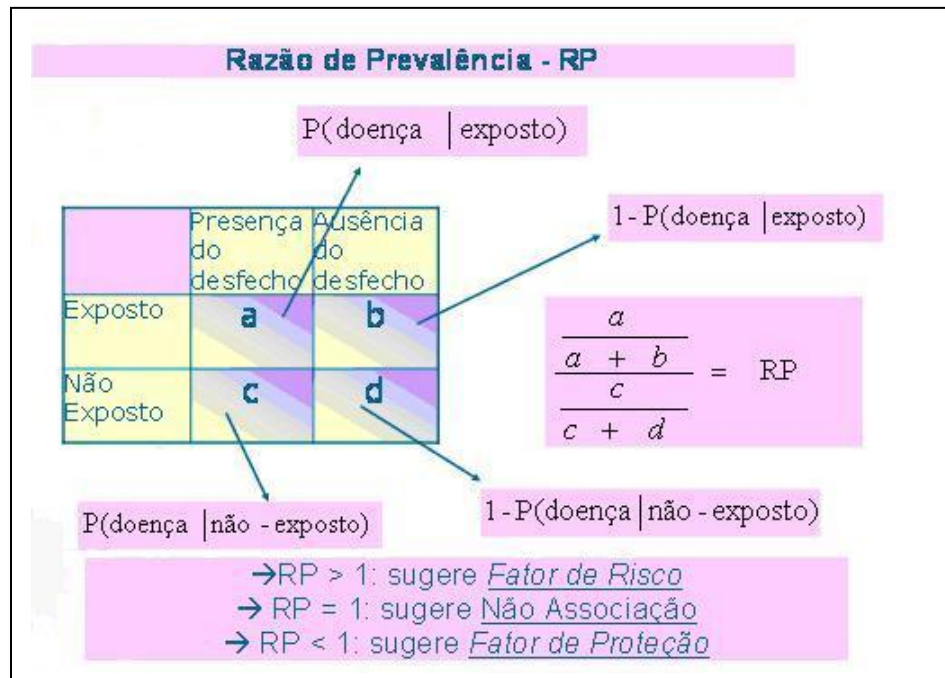


Figura 9: **Fórmula para cálculo da Razão de Prevalência.**

Os estudos epidemiológicos mais frequentes são os estudos seccionais cruzados. Os desfechos, frequentemente, são binários e as análises processadas pelo método de regressão logística, cujas interpretações são realizadas através da razão entre chances – RC (*odds ratios*). Entretanto, quando o evento predito (doença) ocorre com frequência na população estudada, a razão de chances pode superestimar fortemente a razão de prevalências (Symons, 2002; Moore, 2002; Barros, 2003; McNutt, 2003). Nestes casos, o erro mais comumente encontrado é a forma de interpretação da razão de chances, na qual os autores descrevem como o risco da doença no grupo exposto comparado ao risco da doença no grupo não-exposto. Assim, a razão de chances é interpretada como risco relativo, ambas correspondendo a diferentes medidas de associação.

A razão de chances pode estimar a RP em situações específicas, como a raridade do evento (doença) entre expostos e não expostos e a estabilidade da prevalência da exposição (Victora, 1986; Wacholder, 1986). A interpretação da

razão de chances como razão de prevalência é inadequada não apenas pela possibilidade de superestimação, mas também porque o controle do confundimento e o ajustamento das possíveis interações podem diferir entre os modelos de estimação da razão de chances e razão de prevalência (Miettinen and Cook, 1981; Axelson, 1994).

4.8.3 Modelo de Regressão de Poisson

Para estimar a razão de prevalência (RP) de HSIL utilizamos o modelo de regressão de Poisson (Symons, 2002; Moore, 2002; Barros, 2003; McNutt, 2003). Para obtenção da RP é necessário exponenciar os coeficientes estimados pelo modelo, similarmente ao que é feito para se obter a razão de chances (RC) no modelo logístico, também amplamente utilizado em diversas aplicações. Um pressuposto do modelo de Poisson é que a média da variável desfecho seja igual à variância. Quando isso não acontece, o modelo gera intervalos de confiança não fidedignos e os dados apresentam-se sobredispersos (variância maior que a média) ou subdispersos (variância menor que a média) (Paula, 2004).

Existem diferentes propostas para lidar com a violação desse pressuposto no modelo de Poisson (Barros, 2003; Zeileis, 2007, Paula, 2004). Entretanto, nesta análise encontramos média de 0,057 e variância de 0,054 para a variável desfecho HSIL, que representam valores próximos, e assim consideramos que não houve violação do pressuposto fundamental para utilização do modelo Poisson.

4.8.4 Variável-desfecho e Covariáveis

Foi realizada uma análise seccional na qual a variável-desfecho refere-se à ocorrência de lesão intra-epitelial cervical de alto grau, baseado nos critérios diagnósticos já descritos anteriormente.

As covariáveis analisadas quanto à associação com a variável-desfecho (lesão intra-epitelial cervical de alto grau) compreenderam: idade no momento da inclusão na coorte, raça/etnia, escolaridade, renda familiar mensal, situação marital, número de parceiros na vida, tempo decorrido desde a primeira relação sexual, possui atividade sexual atualmente, tabagismo atual, número de gestações, número de partos vaginais, uso de contraceptivo hormonal oral, tempo (meses) transcorrido desde o último exame ginecológico, história prévia de HPV, diagnóstico de outras

neoplasias do trato genital inferior (VIN ou VaIN), tempo (meses) decorrido desde o diagnóstico do HIV e uso de HAART por mais de sessenta dias no momento da visita inicial. Foram explorados o nadir de células TCD4+ até o momento da inclusão na coorte e a contagem de células TCD4+ mais próxima à data da visita de inclusão na coorte no intervalo de ± 3 meses. Uma vez que essas duas variáveis representavam a mesma medida para a maioria das mulheres, foi analisado no modelo apenas o nadir de células TCD4+, considerando que essa variável informa o maior grau de imunodeficiência atingido até o momento da visita inicial, para a totalidade das mulheres.

As variáveis “infecção por qualquer HPV” (expressa pela captura híbrida) e “infecção pelo HPV de alto risco oncogênico” não foram avaliadas no modelo, uma vez que 100% das mulheres que apresentaram HSIL, possuíam infecção por qualquer HPV e por HPV de alto risco oncogênico.

4.8.5 Modelos Univariado e Multivariado

Foi conduzida a análise univariada nas quais as covariáveis foram incluídas isoladamente no modelo. As variáveis com significância estatística ao nível de 20% (Attridge, Herman et al., 2006) foram consideradas significativas e selecionadas para inclusão no modelo multivariado inicial, completo.

A exclusão das variáveis não significativas (valor de $p > 0,05$), a partir do modelo multivariado completo inicial, foi feita uma a uma, começando pela variável que apresentou o maior p-valor. No modelo final, foram mantidas somente as variáveis significativas ao nível de 5% (valor $< 0,05$). As análises foram feitas utilizando o *software estatístico R* (R, 2008).

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

Um termo de consentimento livre e esclarecido foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Oswaldo Cruz, de acordo com a Resolução 196/96 de pesquisa envolvendo seres humanos. O Comitê de Ética em Pesquisa também forneceu a aprovação do referido projeto (parecer 034/2008).

5 RESULTADOS

A prevalência de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) entre as 366 mulheres incluídas neste estudo foi 5,7% e de LSIL foi de 21%.

5.1 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS, COMPORTAMENTAIS E REPRODUTIVAS

A idade mediana das mulheres foi de 34 (IQI = 28 - 41) anos, sendo que 73,1% (n= 266) tinham idade igual ou inferior a 40 anos. Pouco mais da metade das mulheres se auto-declarou como pertencente à raça não-branca (55,1%) e 23,1% declararam ter apenas até quatro anos de escolaridade. Em termos gerais, 46,3% estavam empregadas no momento de suas inclusões na coorte e cerca de 50,0% (n = 180) tinha renda familiar mensal até dois salários-mínimos.

A média da idade na primeira relação sexual das mulheres integrantes desta coorte foi 18,2 (DP = 8,2), sendo 4,0 (IQI = 3,0-9,0) a mediana do número de parceiros na vida. Pouco menos da metade (43,4%) das mulheres estava vivendo em união quando de sua inclusão na coorte. Cerca de um quarto das mulheres (n = 83) tinham parceiros sorodiscordantes para o HIV e 39,3% (n = 144) desconheciam o status sorológico de seus parceiros. Ausência de atividade sexual foi reportada por 40,4% (n = 147) das mulheres na visita de inclusão na coorte. Apenas 51,1% (n = 187) das mulheres reportaram uso de preservativos na última relação sexual que pode ter ocorrido antes ou após o diagnóstico do HIV.

Cerca de 90,0% das mulheres engravidou ao menos uma vez. Gestações repetidas foram reportadas por 68,9% das mulheres, cuja média e mediana do número de gestações nessa população foi equivalente a 2,7 (Desvio-padrão = 2,2) e 2,0 (IQI = 1,0-4,0), respectivamente. História de laqueadura tubárea anterior à inclusão na coorte foi reportada por 77 (21,1%) mulheres, uso exclusivo de preservativos como método contraceptivo por 121 (33,2%) e uso de duplo método para contracepção, sendo um deles o preservativo, por 42

(11,5%). Menos de 10% das mulheres usavam método contraceptivo hormonal oral.

História de tabagismo foi afirmada por 161 mulheres (44,4%); 20,4% (n = 74) se declarou como fumante no momento da visita de inclusão. Pouco mais que um terço das mulheres (n=135) relatou ter consumido álcool no último mês e 95 (26,0%) reportaram haver usado algum tipo de droga ilícita, enquanto 7,4% destas (n=7) tinham histórico de uso de drogas injetáveis.

Histórias de abuso sexual e de violência doméstica foram relatadas por 20,2% (n = 74) e 31,7% (n = 116) das mulheres, respectivamente. A tabela 3 descreve as características sócio-demográficas, comportamentais e clínicas obtidas no momento da visita de inclusão destas mulheres com HIV/AIDS na coorte do IPEC/FIOCRUZ.

5.2 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AO HIV

5.2.1 Categoria de Exposição ao HIV

A aquisição da infecção pelo HIV através do contato heterossexual foi referida por 297 mulheres (81,1%), enquanto três (0,8%) podem ter sido infectadas através do uso compartilhado de agulhas e seringas para injeção de drogas. Em 7 mulheres (1,9%) a aquisição da infecção foi atribuída à história de hemotransusão, em 1 mulher (0,3%) à transmissão vertical e em 58 mulheres (15,8%) não foi possível determinar a categoria de exposição.

Das 297 pacientes com aquisição da infecção associada à exposição sexual, 54,5% (n = 162) referiram ter um parceiro sexual sem risco identificado, 25,9% (n = 77) referiram ter um parceiro que tinha relações com múltiplas parceiras, 10,8% (n = 32) parceiro usuário de drogas injetáveis, 8,1% (n = 24) um parceiro bissexual, 0,3% (n = 1) parceiro hemotransfundido, 0,3% (n = 1) parceiro usuário de drogas injetáveis com múltiplas parceiras.

5.2.2 Características Clínicas e Imunológicas

A média do tempo decorrido desde o diagnóstico do HIV até o momento da inclusão na coorte foi de 2,5 anos (DP: 2,9). Diagnóstico de AIDS pelo critério CDC-93 foi definido para 39,1% (n= 143) mulheres na visita de inclusão na coorte; por esta ocasião, 126 mulheres (34,4%) apresentavam nadir de linfócitos TCD4+ inferior a 200 cels./mm³.

Considerando-se o critério do nadir de linfócitos TCD4+ para diagnóstico de AIDS adotado pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério da Saúde no Brasil, cerca de 60,0% (n = 213) das mulheres apresentavam nadir de linfócitos TCD4+ inferior a 350 cels./mm³. A média e a mediana de células TCD4+ nestas mulheres foram de 396,5 (DP: 287,7) e de 347,0 (IQR: 193,0 – 546,0), respectivamente.

Manifestação clínica relacionada à AIDS anterior à visita inicial ocorreu em 20,2% das mulheres.

No momento da inclusão na coorte, 46,2% (n = 169) do total das mulheres estavam fazendo uso de profilaxia para *pneumocystis carinii* e 9,3% (n = 34) reportaram terem feito ou estarem em uso de profilaxia para tuberculose.

Cerca de 75,0% (n = 250) eram virgens de TARV ou usavam TARV por tempo inferior a 60 dias até a visita inicial. Apenas 26,5% (n = 90) usavam HAART por tempo superior a 60 dias por ocasião da visita de inclusão.

5.2.3 Outras Infecções Sexualmente Transmissíveis

Cerca da metade da população do estudo (48,4%) declarou ter tido outra infecção sexualmente transmissível (IST) em algum momento de suas vidas. História pregressa de herpes genital, sífilis e gonorréia foram reportadas, respectivamente, por 25,7%, 12,8% e 1,9% das mulheres. História pregressa de qualquer infecção por HPV foi reportada por 17,9% (n = 63) das mulheres.

O tempo médio decorrido do último exame ginecológico foi de 26 meses (DP = 31), sendo que 48,2% (n = 172) das mulheres relataram o terem realizado há mais de 12 meses da visita de inclusão.

No momento de inclusão na coorte, infecção por qualquer tipo de HPV foi diagnosticada em 50,7% (n = 183) das mulheres, e destas, 94,0% (172/183) encontravam-se infectadas por HPV do tipo oncogênico. Neoplasias do trato genital inferior (VIN ou VaIN) foram diagnosticadas em 22 (6,8%) mulheres.

Tabela 3: Características sócio-demográficas, comportamentais e clínicas das mulheres com HIV/AIDS, não virgens, sem tratamento prévio para HSIL e sem histerectomia total. Coorte do IPEC/FIOCRUZ, 1996-2007 (N = 366).

Características^a	Frequência	%
Idade (N = 364)		
Média (DP): 35,0 (9,4)	-	-
Mediana (IQR): 34,0 (28,0 - 41,0)	-	-
≤ 29 anos	120	33,0
30-40 anos	146	40,1
≥ 41 anos	98	26,9
Raça/Cor (N = 363)		
Branca	163	44,9
Não-branca	200	55,1
Escolaridade (anos de estudo) (N = 363)		
≤ 4 anos	84	23,1
5-8 anos	125	34,5
> 8 anos	154	42,4
Renda familiar mensal (N = 359)		
≤ 2 salários	180	50,1
2 - 5 salários	100	27,9
> 5 salários	79	22,0
Situação marital (N = 364)		
Unidas	158	43,4
Não-unidas	206	56,6
	continua	próxima pág.

Características^a	Frequência	%
Número de parceiros na vida (N = 361)		
Média (DP) 13,9 (61,1)	-	-
Mediana (IQR) 4,0 (3,0-9,0)	-	-
0-1	38	10,5
2-3	98	27,2
4 ou mais	225	62,3
Tempo decorrido desde a primeira relação sexual (N = 300)		
Média (DP): 17,5 (8,9)	-	-
Mediana (IQR): 16,0 (11,0 – 23,0)	-	-
≤ 16 anos	185	51,4
> 16 anos	175	48,6
Possui atividade sexual atualmente (N = 364)		
Sim	217	59,6
Não	147	40,4
Tabagismo (N = 363)		
Nunca fumou	202	55,6
Ex-fumante	87	24,0
Fumante atual	74	20,4
Número de gestações (N = 363)		
Média (DP): 2,7 (2,2)	-	-
Mediana (IQR): 2,0 (1,0 – 4,0)	-	-
Nenhuma	31	8,5
Uma	82	22,6
Duas ou mais	250	68,9
Número de partos vaginais (N = 359)		
Média (DP): 1,5 (5,4)	-	-
Mediana (IQR): 1,0 (0,0 – 2,0)	-	-
Nenhum	150	41,8
Um	92	25,6
Dois ou mais	117	32,6
	continua	próxima pág.

Características^a	Frequência	%
Faz uso de contraceptivos hormonais oral		
(N = 364)		
Sim	27	7,4
Não	337	92,6
Nadir de Linfócitos TCD4+ (céls/mm³) (N = 342)		
Média (DP): 331,7 (280,8)	-	-
Mediana (IQR): 273,0 (133,0 - 439,0)	-	-
< 350	213	62,3
≥350	129	37,7
Contagem de Linfócitos TCD4+ (céls/mm³) mais próxima da visita inicial (N = 303)		
Média (DP): 396,5 (287,7)	-	-
Mediana (IQR): 347,0 (193,0 - 546,0)	-	-
< 350	154	50,8
≥350	149	49,2
Manifestações clínicas relacionadas à AIDS		
Sim	74	20,2
Não	292	79,8
Diagnóstico de AIDS pelo Critério CDC-93		
Sim	143	39,1
Não	223	60,9
Uso de HAART por mais de 60 dias no momento da visita inicial (N = 340)		
Sim	90	26,5
Não	250	73,5
Tempo decorrido do último exame ginecológico (meses) (N = 357)		
Média (DP): 25,9 (31,3)	-	-
Mediana (IQR): 12,0 (8,0 – 30,0)	-	-
0 – 12 meses	185	51,8
> 12 – 36 meses	116	32,5
> 36 meses	56	15,7
	continua	próxima pág.

Características^a	Frequência	%
História de HPV (N = 351)		
Sim	63	17,9
Não teve/não sabe	288	82,1
Diagnóstico de outras neoplasias do trato genital inferior (VIN ou VAIN) (N = 322)		
Sim	22	6,8
Não	300	93,2
Infecção por qualquer HPV na visita inicial (N = 361)		
Sim	183	50,7
Não	178	49,3
Infecção por HPV oncogênico na visita inicial (N = 361)		
Sim	172	47,6
Não	189	52,4
Diagnóstico de HSIL na visita inicial (histopatologia) (N = 366)		
Sim	21	5,7
Não	345	94,3

^a Os números variam devido à informação ignorada

5.3 PREVALÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO DE INFECÇÃO PELO HPV DE ACORDO COM CATEGORIAS DE LINFÓCITOS TCD4+

A prevalência de infecção pelo HPV foi de 50% (183/366). Dentre estas 183 mulheres, 172 (94,0%) apresentavam infecção por um genótipo de alto risco oncogênico, 60 (32,8%) de baixo risco oncogênico e a co-infecção por HPV de alto e baixo risco foi detectada em 49 mulheres (26,7%).

Observou-se, como apresentado na Tabela 4, diferença entre as prevalências da infecção por qualquer tipo de HPV ($p < 0,001$) e por genótipos

de alto risco oncogênico ($p = 0,001$) nas diferentes faixas de TCD4+. Assim, a prevalência de infecção por qualquer tipo de HPV e por genótipos de alto risco oncogênico foi maior nas mulheres com contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 200 células/mm³ comparada às prevalências encontradas entre as mulheres com contagem de linfócitos TCD4+ entre 200 e 350 células/mm³ e entre aquelas com contagem de linfócitos TCD4+ maior que 350 células/mm³.

Tabela 4: **Prevalência de infecção pelos genótipos de HPV de acordo com as categorias do nadir de linfócitos TCD4+.**
Coorte do IPEC/FIOCRUZ, 1996-2007 (N = 366)*.

Presença de DNA do HPV	<200 cels/mm ³		200-350 cels/mm ³		>350cels/mm ³		p**
	N = 126		N = 87		N = 129		
	n	%	n	%	n	%	
Qualquer tipo	79	62,7	38	11,1	52	40,3	<0,001
Alto risco	74	59,2	36	10,6	48	37,5	0,001
Baixo risco	28	22,4	11	12,6	17	13,3	0,07
Alto e baixo risco	23	18,2	9	10,3	13	10,1	0,10

* 24 mulheres não tinham informação do nadir de linfócitos TCD4+ até a inclusão na coorte.

** Qui-quadrado

5.4 PREVALÊNCIA DAS LESÕES INTRA-EPITELIAIS ESCAMOSAS DIAGNOSTICADAS POR EXAMES COLPOSCÓPICOS E/OU HISTOPATOLÓGICOS (N = 366)

Em um total de 366 mulheres analisadas, a maioria (71,6%) se mostrou com ausência de lesão intra-epitelial cervical ao exame colposcópico e/ou histopatológico. O diagnóstico de HSIL através do exame histopatológico guiado pela colposcopia no momento da visita de inclusão na coorte do IPEC/FIOCRUZ foi realizado em 21 (5,7%) mulheres. Cabe ressaltar que entre estas 21 mulheres com diagnóstico histopatológico de HSIL, 14 apresentavam resultado do exame colpocitológico negativo para lesão intra-epitelial cervical. Além disso, 15 mulheres com diagnóstico histopatológico de HSIL (n = 21) apresentaram imagem colposcópica sugestiva de LSIL. Os resultados dos

exames colposcópicos e/ou histopatológicos encontram-se sumarizados na Tabela 5.

Tabela 5: **Prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas diagnosticadas por exames colposcópicos e/ou histopatológicos nas amostras coletadas na inclusão das mulheres. Coorte do IPEC/FIOCRUZ, 1996-2007 (N = 366).**

Exame colposcópico e/ou histopatológico	n	Prevalência* %	IC
Ausência de lesão intra-epitelial cervical	267	73,0	68,4 – 77,5
LSIL	77	21,0	16,9 – 25,2
HSIL	21	5,7	3,3 – 8,1
CA escamoso	1	0,3	0,0 – 0,8

* A prevalência das lesões foi calculada considerando um denominador de 366 mulheres (total de mulheres no estudo).

5.5 PREVALÊNCIA DAS LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS ESCAMOSAS E INFECÇÃO PELO HPV

A infecção por genótipos de HPV de alto risco oncogênico, diagnosticada através do método de captura híbrida (detecção de DNA do HPV) se mostrou presente nas 21 mulheres com diagnóstico histopatológico de HSIL guiado pela colposcopia, como demonstrado na Tabela 6. Entre estas, 9 mulheres encontravam-se também infectadas por genótipos não oncogênicos do HPV. Uma mulher obteve diagnóstico de CA escamoso e encontrava-se infectada exclusivamente por genótipos de HPV de alto risco oncogênico.

Tabela 6: Prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas cervicais diagnosticadas pela colposcopia e/ou histopatologia de acordo com a infecção pelo HPV/DNA e seus genótipos nas amostras coletadas na visita de inclusão das mulheres. Coorte do IPEC/FIOCRUZ, 1996-2007 (N = 366).

Colposcopia e/ou histopatologia	Infecção pelo HPV		
	Qualquer HPV (n = 183)	Oncogênico (n = 172)	Não Oncogênico (n = 60)
Ausência de lesão intra-epitelial cervical	109 (59,6%)	98 (57,0%)	35 (58,3%)
LSIL	52 (28,4%)	52 (30,2%)	16 (26,7%)
HSIL	21 (11,5%)	21 (12,2%)	9 (15,0%)*
CA escamoso	1 (0,5%)	1 (0,6%)	-

*Dentre as mulheres com diagnóstico de HSIL (n = 21), 12 encontravam-se infectadas exclusivamente pelo genótipos de HPV de alto risco oncogênico e 9 mulheres apresentavam-se também co-infectadas por tipos não oncogênicos do HPV.

5.6 PREVALÊNCIA DAS LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS ESCAMOSAS DE ACORDO COM O PERFIL IMUNOLÓGICO

Observou-se, conforme apresentado na Tabela 7, uma tendência linear entre a prevalência de HSIL e o grau de imunodeficiência. Desta forma, a prevalência de HSIL aumenta significativamente de acordo com o maior grau de imunodeficiência ($p = 0,05$). Relação semelhante foi observada entre o diagnóstico de LSIL e o grau de imunodeficiência; ou seja, quanto maior foi o grau de imunodeficiência, maior foi a prevalência de LSIL ($p = 0,03$). Também se pôde observar uma tendência linear entre ausência de lesão intra-epitelial cervical escamosa no exame colposcópico e/ou histopatológico e o grau de imunodeficiência. Quanto menor o comprometimento imunológico representado gradativamente pelas categorias de contagem de linfócitos TCD4+ entre 200 e 350 céls/mm³ e maior que 350 céls/mm³, maior foi a prevalência de exames colposcópicos e/ou histopatológicos negativos para lesão intra-epitelial escamosa cervical (valor-p = 0,00).

Tabela 7: Prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas cervicais nas amostras coletadas na inclusão das mulheres de acordo com a contagem de linfócitos TCD4+. Coorte do IPEC/FIOCRUZ, 1996-2007 (N = 366).

Colposcopia e/ou histopatologia	<200 cels/mm3 N=126			200-350 cels/mm3 N=87			>350 cels/mm3 N=129			p*	p**
	n	%	IC	n	%	IC	n	%	IC		
Ausência de lesão intra-epitelial cervical	82	65,1	57,0 - 73,4	65	74,7	67,1 - 82,3	106	82,2	75,5 - 88,9	0,00	0,00
LSIL	34	27,0	19,2 - 34,7	16	18,4	11,6 - 25,1	20	15,5	15,6 - 30,3	0,09	0,03
HSIL	10	7,9	3,2 - 12,6	6	6,9	2,5 - 11,3	3	2,3	0,26 - 6,6	0,12	0,05

* Qui-quadrado

** Qui-quadrado de tendência

5.7 ANÁLISE UNIVARIADA

Os resultados do modelo de Poisson univariado estão apresentados na Tabela 8. As covariáveis que se mostraram significativamente associadas (valor-p = 0,20) à variável-desfecho HSIL, diagnosticada através do exame colpo-histopatológico, foram: idade, situação marital, tempo decorrido desde a primeira relação sexual, tabagismo, número de partos vaginais, nadir da contagem de linfócitos TCD4+, ter tido manifestação clínica relacionada ao HIV anterior à visita de inclusão na coorte, usar terapia antiretroviral por mais de 60 dias no momento da visita inicial e outras neoplasias do trato genital.

A prevalência de HSIL nas mulheres com idade entre 30 e 40 anos foi cerca de três vezes àquela observada nas mulheres com idade igual ou superior a 41 anos (RP = 3,1; IC 95% 0,66 - 14,21). Entretanto, naquelas com idade inferior a 30 anos, a prevalência de HSIL foi ainda maior, ou seja, cerca de quatro vezes àquela observada nas mulheres com idade igual ou superior à 41 anos (RP = 4,1; IC 95% 0,90 - 18,80).

Entre as mulheres que não viviam em união no momento de inclusão na coorte a prevalência de HSIL foi 90% maior do que naquelas que viviam em união (RP = 1,9; IC 95% 0,74 - 4,95).

A prevalência de HSIL foi 1,6 vezes maior nas mulheres que tiveram a primeira relação sexual há 16 anos ou menos da visita de inclusão comparada àquela observada nas mulheres que tiveram a primeira relação sexual há mais de 16 anos (RP = 2,6; IC 95% 0,92 – 6,09).

Entre as mulheres que declararam fumar na entrevista de inclusão na coorte a prevalência de HSIL foi 2,4 vezes àquela observada entre as mulheres que negaram hábitos tabágicos (RP = 2,4; IC 95% 0,99 – 5,79).

As mulheres que tiveram um ou mais partos vaginais apresentaram uma prevalência de HSIL 1,2 vezes maior do que aquela observada entre as mulheres que não tiveram partos vaginais (RP = 1,2; IC 95% 0,75 – 6,26).

A prevalência de HSIL entre as mulheres com nadir de linfócitos TCD4+ menor que 350 céls/mm³ foi 3,2 vezes àquela observada entre as mulheres com nadir de linfócitos TCD4+ igual ou maior que 350 céls/mm³ (RP = 3,2; IC 95% 0,94 – 11,08). As mulheres que apresentaram manifestações clínicas relacionadas à AIDS anterior à inclusão na coorte tiveram uma prevalência 100% maior de HSIL comparada à prevalência daquelas que não tiveram manifestações clínicas relacionadas à AIDS até visita de inclusão (RP = 2,0; IC 95% 0,80 – 4,89). Entre as mulheres que usavam HAART há mais de sessenta dias no momento da visita inicial a prevalência de HSIL foi 1,1 vezes maior do que a observada entre as mulheres que não usavam HAART ou usavam por tempo igual ou inferior a sessenta dias (RP = 2,1; IC 95% 0,88 – 4,94).

Entre as mulheres que tiveram diagnóstico concomitante de outras neoplasias do trato genital inferior (VIN e/ou VaIN) a prevalência de HSIL observada foi 3,5 vezes maior do que àquela observada entre as mulheres sem diagnóstico concomitante de tais neoplasias (RP = 4,5; IC 95% 1,65 – 12,51).

Tabela 8: Modelo de Poisson univariado das covariáveis sócio-demográficas, comportamentais e clínicas das mulheres com HIV/AIDS com a variável-desfecho diagnóstico de HSIL na visita de inclusão. Coorte do IPEC/FIOCRUZ, 1996-2007 (N = 366).

Características	HSIL		Razão de Prevalência (RP)	Valor de p	IC 95%
	Não N (%)	Sim N (%)			
Idade (anos)					
≤ 29 anos	110 (91,7)	10 (8,3)	4,12	0,06	0,90 – 18,80
30-40 anos	137 (93,8)	9 (6,2)	3,07	0,15	0,66 – 14,21
≥ 41 anos	96 (97,9)	2 (2,0)	1,00	-	-
Sem informação - 2 (0,5%)					
Raça/Cor					
Branca	154 (94,5)	9 (5,5)	1,00	-	-
Não-branca	188 (94,0)	12 (6,0)	1,09	0,85	0,46 – 2,58
Sem informação - 3 (0,8%)					
Escolaridade (anos de estudo)					
≤ 4 anos	81 (96,4)	3 (3,6)	0,55	0,36	0,15 – 1,99
5-8 anos	117 (93,6)	8 (6,4)	0,98	0,98	0,39 – 2,50
> 8 anos	144 (93,5)	10 (6,5)	1,00	-	-
Sem informação - 3 (0,8%)					
Renda familiar mensal					
≤ 2 salários	170 (94,4)	10 (5,6)	0,73	0,55	0,26 – 2,01
> 2 - 5 salários	95 (95,0)	5 (5,0)	0,66	0,49	0,20 – 2,16
> 5 salários	73 (92,4)	6 (7,6)	1,00	-	-
Sem informação - 7 (1,9%)					
Situação marital					
Unidas	152 (96,2)	6 (3,8)	1,00	-	-
Não-unidas	191 (92,7)	15 (7,3)	1,91	0,18	0,74 – 4,95
Sem informação - 2 (0,5%)					

continua próxima pág.

Características	HSIL		Razão de Prevalência (RP)	Valor de p	IC 95%
	Não N (%)	Sim N (%)			
Número de parceiros na vida					
0-1	36 (94,7)	2 (5,3)	1,00	-	-
2-3	96 (98,0)	2 (2,0)	0,39	0,34	0,05 – 2,75
4 ou mais	208 (92,4)	17 (7,6)	1,43	0,63	0,33 – 6,21
Sem informação - 5 (1,4%)					
Tempo decorrido desde a primeira relação sexual					
≤ 16 anos	170 (91,9)	15 (8,1)	2,64	0,07	0,92 – 6,09
> 16 anos	169 (96,6)	6 (3,4)	1,00	-	-
Sem informação - 6 (1,6%)					
Possui atividade sexual atualmente					
Sim	202 (93,1)	15 (6,9)	1,69	0,27	0,66 – 4,36
Não	141 (95,9)	6 (4,1)	1,00	-	-
Sem informação - 2 (0,5%)					
Tabagismo atual					
Sim	66 (89,2)	8 (10,8)	2,40	0,05	0,99 – 5,79
Não	276 (95,5)	13 (4,5)	1,00	-	-
Sem informação - 3 (0,8%)					
Número de gestações					
Nenhuma	29 (93,5)	2 (6,5)	1,00	-	-
Uma	80 (97,6)	2 (2,4)	0,38	0,33	0,05 – 2,68
Duas ou mais	233 (93,2)	17 (6,8)	1,05	0,94	0,24 – 4,56
Sem informação - 3 (0,8%)					
Número de partos vaginais					
Nenhum	144 (96,0)	6 (4,0)	1,00	-	-
Um ou mais	194 (92,8)	15 (7,2)	1,79	0,22	0,69 – 4,62
Sem informação - 7 (1,9%)					

continua próxima pág.

Características	HSIL		Razão de Prevalência (RP)	Valor de p	IC 95%
	Não N (%)	Sim N (%)			
Uso de contraceptivos hormonais oral					
Sim	26 (96,3)	1 (3,7)	0,62	0,64	0,08 – 4,65
Não	317 (94,1)	20 (5,9)	1,00	-	-
Sem informação - 2 (0,5%)					
Nadir do TCD4+ (cél/s/mm³)					
< 350	197 (92,5)	16 (7,5)	3,23	0,06	0,94 – 11,08
≥350	126 (97,7)	3 (2,3)	1,00	-	-
Sem informação - 24 (6,6%)					
Contagem de Linfócitos TCD4+ (cél/s/mm³) mais próxima da visita inicial					
< 350	142 (92,2)	12 (7,8)	1,66	0,28	0,65 – 4,21
≥350	142 (95,3)	7 (4,7)	1,00	-	-
Sem informação - 63 (17,2%)					
Manifestação clínica relacionada à AIDS					
Sim	67 (90,5)	7 (9,5)	1,97	0,14	0,80 – 4,89
Não	278 (95,2)	14 (4,8)	1,00	-	-
Diagnóstico de AIDS pelo Critério CDC-93					
Sim	132 (92,3)	11 (7,7)	1,71	0,21	0,73 – 4,04
Não	213 (95,5)	10 (4,5)	1,00	-	-
Uso de HAART por 60 dias ou mais no momento da visita inicial					
Sim	81 (90,0)	9 (10,0)	2,08	0,09	0,88 – 4,94
Não	238 (95,2)	12 (4,8)	1,00	-	-
Sem informação - 26 (7,1%)					

continua próxima pág.

Características	HSIL		Razão de Prevalência (RP)	Valor de p	IC 95%
	Não N (%)	Sim N (%)			
Tempo decorrido do último exame ginecológico (meses)					
0 – 12 meses	173 (93,5)	12 (6,5)	1,00	-	-
> 12 – 36 meses	109 (94,0)	7 (6,0)	0,93	0,88	0,37 – 2,36
> 36 meses	54 (96,4)	2 (3,6)	0,55	0,43	0,12 – 2,46
Sem informação - 9 (2,5%)					
História de HPV					
Sim	57 (90,5)	6 (9,5)	1,25	0,21	0,71 – 4,71
Não teve/não sabe	273 (94,8)	15 (5,2)	1,00	-	-
Sem informação - 15 (4,1%)					
Diagnóstico de outras neoplasias do trato genital inferior (VIN ou VAIN)					
Sim	17 (77,3)	5 (22,7)	4,55	0,003	1,65 – 12,51
Não	285 (95,0)	15 (5,0)	1,00	-	-
Sem informação - 44 (12,0%)					

5.8 ANÁLISE MULTIVARIADA

Os resultados do modelo de Poisson multivariado estão apresentados na Tabela 9. Os fatores que se mostraram significativamente associados (valor-p < 0,05) à variável-desfecho HSIL, diagnosticada através do exame colposcópico, foram: idade, tabagismo, nadir da contagem de linfócitos TCD4+ e outras neoplasias do trato genital.

A prevalência de HSIL nas mulheres com idade entre 30 e 40 anos foi cerca de sete vezes àquela observada nas mulheres com idade igual ou superior a 41 anos (RP = 7,1; IC 95% 0,88 – 57,64). Entretanto, naquelas com idade inferior a 30 anos, a prevalência de HSIL foi ainda maior, ou seja, cerca de dez vezes àquela observada nas mulheres com idade igual ou superior a 41 anos (RP = 10,4; IC 95% 1,32 – 83,01).

Entre as mulheres que declararam fumar na entrevista de inclusão na coorte a prevalência de HSIL foi 3,6 vezes àquela observada entre as mulheres que negaram hábitos tabágicos (RP = 3,6; IC 95% 1,40 – 9,32).

A prevalência de HSIL entre as mulheres com nadir de linfócitos TCD4+ menor que 350 céls/mm³ foi 5,6 vezes àquela observada entre as mulheres com nadir de linfócitos TCD4+ igual ou maior que 350 céls/mm³ (RP = 5,6; IC 95% 1,24 – 25,5).

Entre as mulheres que tiveram diagnóstico concomitante de outras neoplasias do trato genital inferior (VIN e/ou VaIN) a prevalência de HSIL observada foi 2,0 vezes maior do que àquela observada entre as mulheres sem diagnóstico concomitante de tais neoplasias (RP = 3,0; IC 95% 1,05 – 8,86).

Tabela 9: Fatores associados à lesão intra-epitelial escamosa cervical de alto grau (HSIL) nas mulheres com HIV/AIDS na visita de inclusão. Coorte do IPEC/FIOCRUZ, 1996-2007 (N =366).

Características	Modelo multivariado inicial			Modelo multivariado final		
	RP	IC 95%	Valor de p	RP	IC 95%	Valor de p
Idade						
≤ 29 anos	2,08	0,12-34,53	0,61	10,45	1,32-83,01	0,03
30-40 anos	3,43	0,35-32,91	0,28	7,13	0,88-57,64	0,06
> 41 anos	1,00	-	-	1,00	-	-
Situação marital						
Unidas	1,00	-	-	-	-	-
Não-unidas	1,63	0,55-4,80	0,37			
Tempo decorrido desde a primeira relação sexual						
≤ 16 anos	4,24	0,68 – 26,2	0,12	-	-	-
> 16 anos	1,00	-	-			
Tabagismo atual						
Sim	2,79	1,00-7,75	0,04	3,61	1,40-9,32	0,007
Não	1,00	-	-	1,00	-	-
Nadir do TCD4+ (cél/mm³)						
< 350	5,26	1,04 - 26,6	0,06	5,63	1,24-25,5	0,02
≥350	1,00	-	-	1,00	-	-
Uso de HAART a pelo menos 60 dias						
Sim	1,22	0,40 - 3,76	0,72	-	-	-
Não	1,00	-	-			
Manifestação Clínica relacionada a AIDS						
Sim	1,03	0,81 - 7,13	0,95	-	-	-
Não	1,00	-	-			
Outras neoplasias do trato genital						
Sim	2,40	0,82-7,18	0,11	3,05	1,05-8,86	0,04
Não	1,00	-	-	1,00	-	-

6 DISCUSSÃO

A prevalência das lesões intra-epiteliais cervicais (SIL), lesões essas com potencial de progressão para o câncer cervical, encontra-se aumentada nas mulheres com HIV/AIDS (Shah, 1994; Massad, 1999; Massad, 2001; Spnillo, 2006; Lehtovirta, 2006; Lehtovirta, 2008).

Em um estudo observacional nos EUA (coorte WIHS), Massad observou uma prevalência quatro vezes maior de LSIL nas mulheres infectadas pelo HIV em relação às não infectadas (Massad, 2001). Em nosso estudo, a prevalência de LSIL observada foi de 22,1%. Massad observou uma prevalência de LSIL de 14,9% no momento da inclusão de 1713 mulheres com HIV/AIDS na coorte WIHS, considerando-se o exame colpocitológico como técnica diagnóstica (Massad, 1999). Em outro estudo conduzido por Spinillo, na Itália, foi observada uma prevalência de 14,4% entre 216 mulheres com HIV/AIDS considerando a colpocitologia e a colposcopia ou o exame histopatológico como métodos diagnósticos (Spinillo, 2006). Na França, Hocke observou uma prevalência de 25,8% de LSIL em um estudo seccional com 128 mulheres com HIV/AIDS, considerando a colpocitologia, a colposcopia e histopatológico para o diagnóstico de LSIL (Hocke, 1998). Na Finlândia, Lehtovirta observou uma prevalência de 15% de LSIL, diagnosticada através da colpocitologia, em um estudo conduzido com 108 mulheres HIV/AIDS (Lehtovirta, 2006). O mesmo autor, associando o diagnóstico histopatológico, encontrou uma prevalência de LSIL de 16% entre 153 mulheres com HIV/AIDS.

A prevalência de HSIL entre mulheres imunocompetentes encontra-se em torno de 0,5 a 2% (Wright, 2002; Stival, 2005; Trottier, 2006; Silveira, 2007). As taxas de prevalência são maiores e as de recorrência e progressão das HSIL nas mulheres com HIV/AIDS são mais freqüentes quando comparadas às mulheres não infectadas pelo HIV (Serraino, 1999; De Sanjose, 2002; Hawes, 2003; Moodley, 2004; Lehtovirta, 2006).

Em nosso estudo, a prevalência de HSIL observada foi de 5,7%, semelhante àquelas observadas por outros autores em estudos conduzidos no Brasil e na Itália (Silva, 2003; Spinillo, 2006) e inferior à prevalência relatada por outros conduzidos também no Brasil e na Finlândia (Zimmerman, 2006; Lehtovirta, 2006). Spinillo, em estudo realizado na Itália, observou uma prevalência de HSIL, diagnosticada através

da tríade colpocitologia, colposcopia e exame histopatológico, quando indicado, de 6,7% entre 216 mulheres com HIV/AIDS (Spinillo, 2006). Em outro estudo de desenho semelhante ao nosso, foi observada uma prevalência de HSIL, diagnosticada por exame histopatológico, de 7,9% entre 354 mulheres HIV positivas atendidas em serviços públicos do Rio de Janeiro, entre 1996 e 2000 (Silva, 2003). Lethovirta observou, em um estudo retrospectivo realizado na Finlândia, uma prevalência de HSIL de 5,0%, diagnosticada por colpocitologia entre 108 mulheres HIV positivas entre 1989 e 2003 (Lethovirta, 2006). Em outro estudo conduzido por este mesmo autor, entre 1989 e 2006, foi demonstrada uma prevalência de HSIL de 18,0%, diagnosticada pelo exame histopatológico, entre 153 mulheres HIV positivas. Neste estudo, foi demonstrada uma baixa sensibilidade (51%) para o diagnóstico citológico de HSIL (Lethovirta, 2008). Em um estudo conduzido por Massad, nos Estados Unidos, envolvendo mulheres participantes da coorte WIHS, a prevalência de HSIL, diagnosticada pela colpocitologia nas mulheres infectadas pelo HIV (n = 1713) foi significativamente maior àquela observada em mulheres HIV negativas (n = 488) (2,3% vs. 1,2%; p=0,03). Neste estudo, as mulheres com história prévia de tratamento de lesões precursoras não foram excluídas tal como foram em nosso estudo (Massad, 1999). No Brasil, em um estudo transversal conduzido por Zimmermman foi observada uma prevalência de 8,3% de HSIL diagnosticada pela colpocitologia entre 87 mulheres co-infectadas pelo HIV/HPV. Dentre as mulheres submetidas à biópsia (60/87), a prevalência encontrada foi de 18,3%. A maior prevalência de HSIL encontrada por Zimmermman pode estar relacionada ao fato de todas as mulheres serem portadoras de infecção pelo HPV (diagnosticado através de PCR) (Zimmermman, 2006). Em um estudo seccional conduzido na África subsahariana (Zâmbia), foi encontrada uma prevalência de HSIL de 32,7%, diagnosticada pela colpocitologia em base líquida, entre 150 mulheres com HIV/AIDS. Diferenças regionais relacionadas às questões sócio-econômicas, ao acesso ao tratamento da infecção pelo HIV e aos cuidados ginecológicos, assim como diferenças no perfil das mulheres avaliadas podem explicar as diferentes prevalências encontradas. Em nosso estudo, a média de linfócitos TCD4 mais próximo da inclusão na coorte foi de 396,5 (DP = 287,7), enquanto no estudo supracitado a média foi de 165 céls./mm³ (Parhan, 2006).

A prevalência de HSIL pode de fato diferir entre as populações estudadas. Entretanto, muitas vezes torna-se difícil avaliar se estas taxas realmente diferem,

dado as diferentes técnicas empregadas para o diagnóstico de HSIL e de LSIL (colpocitologia, colposcopia e histopatologia), aos diferentes critérios de inclusão e de exclusão adotados em cada estudo (por exemplo, exclusão ou inclusão de mulheres tratadas previamente para HSIL, tempo decorrido entre a colpocitologia e a colposcopia, etc), assim como a falta de consenso acerca da biópsia sistemática das imagens colposcópicas sugestivas de LSIL, principalmente em mulheres com HIV/AIDS. Em nosso estudo, entre as 21 mulheres com diagnóstico histopatológico de HSIL, 14 possuíam colpocitologia negativa para lesão intra-epitelial cervical escamosa; 15 mulheres apresentaram imagem colposcópica sugestiva de LSIL, mas possuíam diagnóstico histopatológico de HSIL, fato este que pode apontar para a recomendação da biópsia de forma sistemática de mulheres com HIV/AIDS e imagem colposcópica de LSIL. A menor sensibilidade e especificidade da citologia comparada com a colposcopia e histopatologia, assim como diferentes padrões de sensibilidade e especificidade entre a colposcopia e a histopatologia são alguns dos fatores que explica as diferentes taxas de prevalência de HSIL encontrada nos diferentes estudos.

Na literatura, encontramos estudos demonstrando diversos fatores associados à infecção pelo HPV e alguns ao câncer de colo uterino, mas pouco é citado sobre fatores associados ao HSIL, principalmente no que tange as mulheres com HIV/AIDS. O presente estudo encontrou como fatores significativamente associados à HSIL a idade inferior a 40 anos, o tabagismo, o nadir de linfócitos TCD4+ e a presença de outras neoplasias do trato genital inferior (VIN e VaIN).

Em relação à idade, sabe-se que a infecção pelo HPV é mais comum logo após a exposição (início da atividade sexual) o que se dá, em média, entre 18 e 25 anos. Em contrapartida o câncer cervical é mais freqüente na faixa etária entre 40 e 50 anos e as lesões precursoras levam em média 10 anos para evoluírem para o câncer, o que corresponderia à faixa etária de 30 a 40 anos como a mais freqüente para as HSIL, na dependência também da idade de iniciação sexual, que pode levar a um decréscimo significativo em relação aos 30 anos (San Francisco AIDS Foudation 1996, Vitória, 2004, Wright, 2007). No presente estudo, a prevalência de HSIL entre as mulheres na faixa etária entre 30 e 40 anos foi 6,1 vezes maior àquela observada para as mulheres com idade superior a 40 anos. Entre as mulheres com menos de 30 anos a prevalência de HSIL foi ainda maior, ou seja, 10,4 vezes aquela observada entre as mulheres com idade superior a 40 anos. A média de idade das

mulheres por ocasião da primeira relação sexual, em nosso estudo, foi de 17 anos e esta pode se constituir na explicação para a maior prevalência de HSIL nas mulheres com idade inferior à 30 anos.

Massad observou em um estudo conduzido na coorte WIHS, um maior risco relativo de anormalidades citológicas nas mulheres com faixa etária menor que 32 anos (Massad, 1999). Lethovirta observou que o RR de SIL em mulheres com idade inferior a 31 anos era 2,4 vezes àquele observado para as mulheres com idade superior a 31 anos (RR = 2,4; IC 95% 1,04 – 5,77; p=0,04) (Lethovirta, 2006). Entretanto, diferentemente do nosso trabalho, Massad e Lehtovirta consideraram a citologia para diagnóstico e avaliaram a ocorrência de qualquer SIL e não especificamente HSIL. Em estudo conduzido no Rio de Janeiro por Silva, observou-se que mulheres com HIV/AIDS cuja idade foi inferior a 33 anos apresentaram um risco relativo 2,6 vezes àquele observado entre as mulheres com 33 anos de idade ou mais, considerando-se o diagnóstico histopatológico de HSIL (RR = 2,6; IC 95% 1,1 – 6,0) (Silva, 2003). Apesar do corte na idade ter sido diferente do nosso trabalho, a maior prevalência nessa faixa etária também foi demonstrada. Associação significativa entre HSIL diagnosticada por citologia de base líquida e idade inferior a 36 anos também foi observada por Parham, em um estudo seccional envolvendo 150 mulheres com HIV/AIDS (RR = 2,0; IC 95% 1,1 – 3,9; p=0,07) (Parham, 2006). Porém, a prevalência de HSIL neste estudo foi superior (32,7%) comparada à nossa, e este fato pode ser atribuído às diferentes técnicas utilizadas para o diagnóstico, às diferenças sócio-demográficas e clínicas entre as duas populações, entre outros fatores.

O tabagismo é descrito na literatura mundial como fator responsável pela diminuição das células de Langerhans, que possuem papel modulador na resposta imunológica (Barton, 1988; Giannini, 2002; Uchimura, 2004; Levi, 2005). A diminuição dessas células na cérvix da mulher infectada pelo HIV é considerada como fator que contribui para a persistência do HPV de alto risco, evolução e progressão das SIL (Walker, 2005; Taube, 2007). O presente estudo demonstrou que a prevalência de HSIL entre as mulheres com HIV/AIDS com relato de tabagismo atual foi 3,6 vezes aquela encontrada nas mulheres não fumantes (RP = 3,6; IC 95% 1,4 – 9,3; p= 0,007). Massad observou associação significativa entre o hábito tabágico e as anormalidades citológicas na visita de inclusão de 1713 mulheres com HIV/AIDS integrantes da coorte WIHS (Massad, 1999). Em estudo

conduzido no Rio de Janeiro, o risco relativo (RR) para desenvolvimento de HSIL nas mulheres fumantes foi 2,7 vezes em relação às não fumantes (Silva, 2003). O risco relativo não ajustado para o desenvolvimento de neoplasias intra-epiteliais cervicais foi de 1,4 (IC 95% 0,9 – 2,1) para as fumantes em relação às não fumantes no estudo conduzido por Spinillo na Itália, em 216 mulheres com HIV/AIDS (Spinillo, 2006).

Inúmeros autores identificaram que a imunossupressão aumenta o risco de colpocitologias alteradas por diminuir a capacidade do organismo de eliminar a infecção pelo HPV, sendo esta, um fator independente para o desenvolvimento das neoplasias intra-epiteliais cervicais (Conti, 1993; Wright, 1994; Six, 1998; Maiman, 1998; Massad, 1999; Delmas, 2000; Davis, 2001). Alguns autores também demonstram que a recorrência de SIL está associada com diminuição de linfócitos TCD4+ (Maiman, 1993b; Delmas, 2000; Heard, 2002; Massad, 2004; Heard, 2005). No presente estudo, a prevalência de HSIL entre as mulheres com nadir de linfócitos TCD4+ inferior a 350 células/mm³ foi 4,6 vezes maior do que àquela observada para as mulheres com o nadir igual ou maior que 350 células/mm³ (RP = 5,6; IC 95% 1,2 – 25,5; p= 0,02). O nadir de TCD4+ representa o maior grau de imunossupressão alcançado pelas mulheres dessa coorte até o diagnóstico de HSIL. Esses resultados estão em concordância com os de outros autores, que também identificaram uma associação entre os diagnósticos de SIL, HSIL e câncer do colo uterino e o grau de imunodeficiência (Massad, 1999; Delmas, 2000; Cardillo, 2001; Davis, 2001; Silva, 2003; Tiffany, 2005). Em um estudo conduzido nos EUA, no âmbito da coorte multicêntrica WIHS, observou-se que a baixa contagem de linfócitos TCD4+ foi um preditor significativo de anormalidades citológicas. Mulheres com HIV/AIDS com contagem de linfócitos TCD4+ entre 200 e 499 células/mm³ apresentaram um risco relativo para anormalidades citológicas/SIL 1,3 vezes (RR = 1,3; IC 95% 0,96 – 1,87) àquela observado entre mulheres com contagem de linfócitos TCD4+ igual ou superior a 500 células/mm³. O risco relativo de HSIL nas mulheres com contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 200 células/mm³ foi ainda maior (RR = 2,1; IC 95% 1,45 – 3,13) quando comparadas àquelas com níveis iguais ou maiores a 500 células/mm³ (Massad, 1999). Em outro estudo envolvendo as participantes da coorte WIHS no qual foram avaliados os resultados colpocitológicos de 855 mulheres infectadas pelo HIV e de 343 não infectadas foi observada uma incidência cumulativa de 29% de SIL entre as mulheres com contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 200 células/mm³

versus 14% de SIL nas mulheres com contagem entre 200 e 500 células/mm³ e 6% nas que tinham TCD4+ superior a 500 células/mm³. A incidência cumulativa entre as mulheres não infectadas pelo HIV foi de 5,0%, e, portanto, próxima daquela observada entre as mulheres infectadas com contagem de linfócitos TCD4+ superior a 500 células/mm³ (Tiffany, 2005). Delmas observou que a prevalência de SIL, diagnosticada pela colpocitologia, entre mulheres com HIV/AIDS (n = 485) com contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 200 células/mm³ atendidas em clínicas de diversos países europeus foi duas vezes maior comparada àquela encontrada nas mulheres com contagem de linfócitos TCD4+ superior a 500 células/mm³. Observou também uma baixa resposta ao tratamento da HSIL nas mulheres com contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 200 células/mm³ (Delmas, 2000). Silva também identificou, em estudo conduzido no Rio de Janeiro, uma associação significativa entre HSIL e contagem de linfócitos TCD4+ abaixo de 350 células/mm³ (RR = 2,6; IC 95% 1,1 – 6,1) entre 354 mulheres com HIV/AIDS (Silva, 2003). Cardillo encontrou uma associação significativa entre a contagem de células TCD4+ e ocorrência de SIL baseado no diagnóstico colpocitológico. Ou seja, a média da contagem de linfócitos TCD4+ foi maior entre mulheres infectadas pelo HIV cujas colpocitologias não apresentavam alterações (378 céls/mm³) comparadas à média de linfócitos TCD4+ naquelas que apresentaram SIL no exame colpocitológico (246 céls/mm³) (Cardillo, 2001). Em um estudo retrospectivo realizado nos EUA, foi observado por exame histopatológico que 82/350 mulheres infectadas pelo HIV apresentavam diagnóstico de LSIL, HSIL ou câncer cervical; a contagem de linfócitos TCD4+ se mostrou um fator de risco independente para SIL, estando as mulheres com HIV/AIDS e com contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 200 células/mm³ com um risco relativo para tais lesões de 24 vezes àquele (RR = 24,0; IC 95% 3,1 – 186,2) observado para as mulheres com contagem de linfócitos TCD4+ superior à 200 células/mm³ (Davis, 2001).

A infecção pelo HPV atinge todo o trato genital inferior o que pode resultar em mais de uma neoplasia nesta região. O conceito de Síndrome do Trato Genital Inferior, proposto por alguns autores, é baseado no fato destes órgãos terem uma mesma origem embriológica e partilharem dos mesmos estímulos oncogênicos (Vitório, 2004). Em um estudo de revisão da literatura identificou-se que um terço das mulheres com neoplasia intra-epitelial vulvar (VIN) tem neoplasias sincrônicas e metacrônicas em outras localizações genitais, incluindo o câncer invasivo. Esta

associação ocorre com maior frequência em mulheres jovens e além da infecção pelo HPV, estão relacionadas com a infecção pelo HIV, imunossupressão e hábitos tabágicos (Chiasson, 1997, Spitzer, 1999, Casolati, 2003, Vitória, 2004). A neoplasia intra-epitelial vaginal (VaIN) é incomum e é uma doença pouco estudada, principalmente na população de mulheres HIV positivas. Em nosso estudo, a prevalência de HSIL entre as mulheres que apresentavam VIN e/ou VaIN (RP = 3,05 vezes; IC 95% 1,05 – 8,86; p = 0,04) foi cerca de três vezes àquela encontrada entre as mulheres que não apresentavam tais patologias. Mulheres com VIN apresentaram um risco 64% maior para anormalidades colposcópicas (RR = 1,64 IC 95% 1,01 – 2,67; p = 0,04) (Silva, 2005). A presença de SIL foi 1,9 vezes maior nas mulheres HIV positivas que tinham VIN e VaIN (RR= 2,9; IC 95% 1,1 – 7,4) em relação àquelas mulheres HIV positivas que não tinham tais lesões vulvovaginais. Este autor sugeriu que as mulheres HIV positivas que apresentem lesões vulvares, independentemente do resultado da colpocitologia, devam ser submetidas à colposcopia devido ao significativo aumento de neoplasias intraepiteliais cervicais nessas mulheres (Chiasson, 1997).

Korn ressaltou a importância da colposcopia, além da colpocitologia oncótica, no rastreio e diagnóstico das lesões vaginais e vulvares em mulheres HIV positivas (Korn, 1995).

Em nosso trabalho a infecção pelo HPV oncogênico, diagnosticada através de captura híbrida, esteve presente em 100% dos casos de HSIL (diagnosticada pelo exame histopatológico), fato este que está de acordo com a relação causal entre este vírus e o desenvolvimento de HSIL já descrita por Bosch (Bosch, 2002).

Cabe ressaltar que muitos autores analisaram a associação entre a infecção pelo HPV e HSIL empregando a colpocitologia para o diagnóstico de HSIL (Massad, 1999; Delmas, 2000; Cardillo, 2001; Tiffany, 2005; Parham, 2006; Lehtovirta, 2006). Considerando que a sensibilidade deste método é em torno de 50%, o número de resultados falsos negativos pode ser considerável (Nanda, 2000; Arbyn, 2004; Trottier, 2006b). Desta forma, a prevalência de HSIL, assim como os fatores que se mostram associados a esta lesão podem diferir de acordo com a sensibilidade da técnica utilizada para o diagnóstico (colpocitologia vs. histopatologia).

O presente estudo, por se tratar de um estudo seccional, analisou as possíveis associações entre os fatores estudados e a ocorrência de HSIL. Portanto, não podemos inferir causalidade nas associações encontradas, o que constitui uma

limitação do estudo, mas podemos levantar hipóteses e reforçar outras evidências. O pequeno tamanho da amostra também pode ser apontado como limitação, mas este resultou de critérios de exclusão e de diagnósticos sabidamente rígidos. Outra limitação deste estudo está vinculada ao fato de que esta análise foi conduzida apenas em mulheres com HIV/AIDS. Portanto, não foram possíveis comparações com dados de mulheres não infectadas.

Sumarizando, os resultados deste estudo mostram uma prevalência de HSIL de 5,7% na visita de inclusão das mulheres com HIV/AIDS integrantes da coorte do IPEC/FIOCRUZ e que os principais fatores associados à HSIL foram idade menor ou igual a 40 anos, tabagismo, nadir da contagem de linfócitos TCD4+ menor que 350 céls/mm³ e diagnóstico concomitante de outras neoplasias do trato genital inferior. Os nossos resultados também mostram um percentual considerável de mulheres com diagnóstico divergente entre a colpocitologia e a histopatologia o que nos leva a considerar a importância da colposcopia, além da colpocitologia oncótica, no rastreamento e diagnóstico das lesões intra-epiteliais cervicais escamosas em mulheres HIV positivas.

7 CONCLUSÃO

- A prevalência de HSIL diagnosticada através do exame histopatológico orientado pela colposcopia no momento da inclusão na coorte de mulheres com HIV/AIDS foi de 5,7%. As diferentes técnicas e critérios utilizados para o diagnóstico desta lesão tornam difícil a comparação entre os resultados encontrados nos diferentes estudos.
- A prevalência de LSIL observada em nosso estudo foi de 21%. De forma semelhante ao que ocorre nas HSIL, os diferentes critérios diagnósticos tornam difícil a comparação das taxas obtidas nos diferentes os estudos.
- Infecção pelo genótipo oncogênico do HPV em 100% das mulheres com HIV/AIDS com diagnóstico histopatológico de HSIL corrobora para o papel etiológico deste vírus nesta patologia.
- A prevalência de HSIL é maior nas mulheres com HIV/AIDS com hábitos tabágicos.
- A prevalência de HSIL é maior nas mulheres com HIV/AIDS mais jovens.
- A prevalência de HSIL nas mulheres com HIV/AIDS aumenta com a imunodeficiência.
- A prevalência de HSIL é maior nas mulheres com HIV/AIDS com diagnóstico concomitante de VIN e VaIN.

8 RECOMENDAÇÃO

- Além da colpocitologia oncótica, a colposcopia deve ser considerada no rastreio das SIL em mulheres com HIV/AIDS, principalmente nas mulheres mais jovens, com hábitos tabágicos, com maior grau de imunodeficiência e com diagnóstico concomitante de neoplasias intra-epiteliais de vulva e/ou vagina.
- Nas mulheres com HIV/AIDS e com imagem colposcópica sugestiva de LSIL a biópsia dirigida deve ser recomendada de forma sistemática, visto que o diagnóstico de HSIL entre elas foi freqüente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abercrombie PD, Korn AP. Lower genital tract neoplasia in women with HIV infection. *Oncology*, 1998 Dec; 12(12):1735-9; discussion 1742, 1745, 1747.

Ahdieh L, Munoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA, Shah K. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol*. 2000 Jun; 151 (12):1148-57.

Ahmed AM, Madkan V, Tyring SK. Human papillomaviruses and genital disease. *Dermatol Clin*. 2006; 24 (2): 157-65.

Alloub MI, Barr BB, McLaren KM, Smith IW, Bunney MH, Smart GE. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. *BMJ*, 1989 Jan 21; 298 (6667):153-6.

Araújo ACL, Melo VH, Castro LPF, Guimarães MDC, Aleixo AW, Silva ML. Associação entre a carga viral e os linfócitos TCD4+ com as lesões intra-epiteliais do colo uterino em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2005; 27 (3): 106-11.

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. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004 Feb, v. 96, n. 4, 250-251.

Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leao E, Zugaib M. Prevalence of "high risk" human papillomavirus in the lower genital tract of Brazilian gravidas. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2000 Jun; 69(3):223-7.

Attridge JT, Herman AC. Discharge outcomes of extremely low birth weight infants with spontaneous intestinal perforations. *J. Perinatol.*, v. 26, n.1, Jan 1 2006, 49-54.

Ault, KA. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infection in the Female Genital Tract. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2006: v. 2006, p. 40470.

Barros AJD, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Medical Research Methodology*; 2003, 3-21.

Barton SE, Maddox PH, Jenkins D, Edwards R, Cuzick J, Singer A. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? *The Lancet*, 1988, v. 2, n. 8612, p. 652-654.

Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of clinical virology*, 2005, vol. 32, p. 16-24.

Bauer HM, Ting Y, Greer CE, Chambers JC, Tashiro CJ, Chimera J et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991 Jan 23-30; 265(4):472-7.

Becker TM, Stone KM, Alexander ER. Genital human papillomavirus infection. A growing concern. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1987 Jun; 14(2):389-96.

Bosch FX, Manos MM, Muñoz N. Prevalence of human papillomaviruses in cervical cancer: A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796-802.

Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology.* Apr. 2002, v. 55, n. 4, p. 244-265.

Bosch FX, De Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Disease Markers*, 2007, v. 23, n. 4, p. 213-227.

Boyle DC, Smith JR. Infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Institute J Gynecology Câncer*, 1999 May, v. 9, n. 3, p. 177-186.

Bradbeer C. Is infection with HIV a risk factor for cervical intra-epithelial neoplasia? [letter] 1987 *Lancet* v.2, p.1277.

Brasil Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS, 2007 [acesso em 2 jul. 2008]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>.

Burd EM. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003 jan; 16 (1): 1-17.

Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis*, 1996 OCT; 174(4):679-89.

Byrne MA, Taylor-Robinson D, Munday PE, Harris JR. Related Articles The common occurrence of human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in women infected by HIV AIDS. 1989 Jun; 3(6):379-82.

Campos DP, Ribeiro SR, Grinsztejn B, Veloso VG, Valente JG. Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. *Aids*, 2005, 19 Suppl 4: S22-26.

Canella P, Rodrigues LHM. Sexualidade e câncer de colo uterino. *Femina*, 2002, v. 30, n. 5, p. 311-315.

Cardillo M, Hagan R, Abadi J, Abadi MA. CD4 T cell count, viral load, and squamous intraepithelial lesions in women infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*. 2001; 93 (2): 111-4.

Casolati E, Agarossi A, Valieri M, Ferrazzi E. Vulvar neoplasia in HIV positive Women: a review. *Med Wieku Rozwoj*, 2003 vol.7 ed. 4 Pt 1 p. 487-93.

Castro EML. Colposcopia. In: Camargos F, Melo VH. *Ginecologia Ambulatorial*. Belo Horizonte: COOPMED, 2001, p.175-182.

Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Co-fatores in Human Papillomavirus Carcinogenesis-Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2003, v. 31, p. 20-28.

Castle PE, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, Rush BB et al. Comparison between prototype Hybrid Capture 3 and Hybrid Capture 2 Human Papillomavirus DNA Assays for Detection of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cancer. *Journal of Clinical Microbiology*, September 2003, v. 41, n 9, p. 4022-4030.

Cavalcanti SM, Zardo LG, Passos MR, Oliveira LH. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *J Infect* 2000 Jan; 40(1):80-7.

Chiasson MA, Ellerbrock TY, Bush TJ, Sun XW, Wright TC Jr. Increased prevalence of vulvovaginal condyloma and vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 1997 May; 89(5 Pt 1):690-4.

Chin KM, Sidhu JS, Janssen RS, Weber JT. Invasive cervical cancer in human immunodeficiency virus-infected and uninfected hospital patients. *Obstet Gynecol*. 1998 Jul; 92(1):83-7.

Chirgwen KD, Minkoff H. Incidence of venereal warts in HIV infected and uninfected women. *J. Infect. Dis*. 1995; 172:235-8.

Conti M, Agarossi A, Parazzini F, Muggiasca MI, Boschini A, Negri E, et al. HPV, HIV infection, and risk of cervical intraepithelial neoplasia in former intravenous drug abusers. *Gynecol Oncol*. 1993 Jun; 49(3):344-8.

Cuthill S, Maiman M, Fruchter RG, Lopatinsky I, Cheng CC. Complications after treatment of cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *J Reprod Med*. 1995 Dec; 40(12):823-8.

Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac B. Cervical dysplasia in women infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV): A correlation with HIV viral load and CD4+ count. *Gynecologic oncology*. 2001; 80, 350-354

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 Aug 18; 14(12):1775-84.

Derchain SFM, Roteli Martins CM, Syrjanen KJ, De Abreu HJ, Martinez EZ, Alves V. A. Association of oncogenic human papillomavirus DNA with high grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of cigarette smoking. *Sexually transmitted infections*, 1999 Dec, v. 75, n. 6, p. 406-408.

Derchain SFM, Longatto-Filho A, Syrjanen, KJ. Neoplasia intra-epitelial cervical : diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2005, v. 27, n. 7, p. 425-433.

De Sanjosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res.* 2002; 89 (2): 201-11.

De 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: meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2007, v. 7, p. 453-459.

Dorrucci M, Suligoi B, Serraino D, Tirelli U, Leza G. Italian HIV-Seroconversion Study. Incidence of Invasive Cervical Cancer in a Cohort of HIV-Seropositive Women Before and After the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 26:377-380.

DST/AIDS/MS. Programa Nacional de DST e AIDS. *Boletim Epidemiológico*, 2007 [acesso em 2 jul. 2008]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>.

Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, Wright TC Jr. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA*. 2000 Feb 23; 283(8):1031-7.

Food and Drug Administration, 2003 [acesso em 3 jul. 2008]. Disponível em: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2003/new00890.html>.

Feingold AR, Vermund SH, Burk RD, Kelley KF, Schragger LK, Schreiber K, et al. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990; 3(9):896-903.

Fink MJ, Fruchter RG, Maiman M, Kelly P, Sedlis A, Webber CA, Chen P. The adequacy of cytology and colposcopy in diagnosing cervical neoplasia in HIV-seropositive women. *Gynecol Oncol*. 1994 Oct; 55 (1):133-7.

Fisher SG. Epidemiology: a tool for the study of Human Pappilomavirus-related carcinogenesis. *Intervirolgy*. 1994;(37):215-25.

Flores ER, Lambert PF. Evidence for a switch in the mode of human papillomavirus type 16 DNA replication during the viral life cycle. *Virology* 1997 Oct;71 (10):7167-79.

Franco EL, Vila LL, Sobrinho JP,. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999 Nov; 180(5):1415-23.

Frattini MG, Lim HB, Doorbar J, Laimins LA. Induction of human papillomavirus type 18 late gene expression and genomic amplification in organotypic cultures from transfected DNA templates. *J Virology*. 1997 Sep; 71(9):7068-72.

French AI, Kirstein LM, Massad LS, Semba RD, Minkoff H, Landesman S, et al. Association of vitamin A deficiency with cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-infected women. *J Infect Dis*. 2000 Oct; 182(4):1084-9.

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

Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arrastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 1996 Mar; 87(3):338-44.

Fuller C, Clark RA, Kissinger P, Abdalian SE. Clinical manifestations of infection with human immunodeficiency virus among adolescents in Louisiana. *J. Adolesc. Health* 1996 Jun; 18 (6): 422-8.

Gerber S, De Grandi P, Petignat P, Mihaescu AS, Delaloye JF. A Colposcopic evaluation after a repeated Papanicolaou smear demonstrating Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) smear. *The International Journal of Gynecology and Obstetrics*, v. 75, p. 251-255, 2001.

Giannini SL, Hubert P, Doyen J, Boniver J, Delvenne P. Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells: implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Int J Cancer*, 2002 Feb, 10;97(5):654-9.

Goodman A. Screening for cervical cancer: The current approach. *Family Practice Certification*, 2007 [acesso em 03 jul. 2008]. Disponível em: <http://www.fpronline.com/article.cfm?ID=327>

Grinsztjen B, Bastos FI, Veloso V, Friedman RK, Pilotto JH, Schechter M, et al. Assessing Sexually Transmitted Infections in Cohort of Women Living With HIV/Aids, In Rio De Janeiro, Brazil. *International Journal of STD&AIDS*.2006; 17: -

Hankins C, Coutlee F, Lapointe N, Simard P, Tran T, Samson J, Hum L. Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV. *Canadian Women's HIV Study Group. CMAJ* 1999 Jan 26; 160(2): 185-91.

Hawes S, Critchlow C, Mame A. Increased risk of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical cancer among African women with human immunodeficiency virus type 1 and 2 infections. *J Infect Dis* 2003; 188: 555-63.

Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD, Orth G. Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. *AIDS* 2002 Sep; 16 (13): 1799-1802.

Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High Rate of Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia After Surgery in HIV-Positive Women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Feb; 39(4): 412-418.

Heller DS, Cracchiolo B, Hameed M, May T. Pregnancy-associated invasive squamous cell carcinoma of the vulva in a 28-year-old, HIV-negative woman. A case report. *J Reprod Med.* 2000 Aug; 45(8): 659-61.

Hildesheim A, Gravitt P, Schiffman MH, Kurman RJ, Barnes W, Jones S, Tchabo JG, Brinton LA, Copeland C, Epp J, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. *Sex Transm Dis.* 1993 Sep-Oct; 20(5): 279-85.

Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, et al. Persistence of type specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis.* 1994; 169:235.

Hillemanns P, Ellerbrock TV, McPhillips S, Dole P, Alperstein S, Johnson D, et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-seropositive women. *AIDS* 1996 Dec; 10(14): 1641-7.

Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998 Feb 12; 338(7):423-8.

Ho GY, Burk RD, Fleming I, Klein RS. Risk of genital human papillomavirus infection in women with human immunodeficiency virus-induced immunosuppression. *Int J Cancer* 1994 Mar 15; 56(6): 788-92.

Holcomb K, Maiman M, Dimaio T, Gates J. Rapid progression to invasive cervix cancer in a woman infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 1998 May; 91(5 Pt 2): 848-50.

IARC Working Group on the Evaluation of Cervical Cancer Screening Programs. Screening for Squamous Cervical Cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implications for screening policies. *Brit Med J.* 1986; 293:659-64.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 64 p. 1-378, 1995.

INCA/ Ministério da Saúde, 2007 [acesso em 13 jul. 2007]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/INCA/MS>.

Johnson JC, Burnett AF, Willet GD, Young MA, Doniger J. High frequency of latent and clinical human papillomavirus cervical infections in immunocompromised human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol.* 1992 Mar; 79 (3):321-7.

Johnstone FD, Mcgoogan E, Smart GE, Brettle RP, Prescott RJ. A population-based, controlled study of the relation between HIV infection and cervical neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Nov; 101(11): 986-91.

Katz RL, Weiss K M, Human papillomaviruses infection and neoplasia of the cervix and anogenital region in women with Hodgkin's disease. *Acta Cytol.* 1987 ;32: 845.

Kjellberg L, Hallmans G, Ahren Am, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000 Apr; 82(7): 1332-8.

Klevens RM, Fleming PL, Mays MA, Frey R. Characteristics of women with aids and invasive cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1996 Aug; 88(2): 269-73.

Korn AP, Abercrombie PD, Foster A. Vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus-1. *Gynecol Oncol.* 1996 Jun; 61(3): 384-6.

Korn AP, Landers DV. Gynecologic disease in women infected with human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 1995, 9: 361-370.

Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of Human Papillomavirus infection. *Epidemiol Ver.* 1988; 10:122.

Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997; 102:3.

Kreiss JK, Kiviat NB, Plummer FA, Roberts PL, Waiyaki P, Ngugi E, Holmes KK. Human immunodeficiency virus, human papillomavirus, and cervical intraepithelial neoplasia in Nairobi prostitutes. *Sex. Transm. Dis.* 1992 Jan-Feb; 19(1): 54-9.

Laga M, Icenogle JP, Marsella R, Manoka AT, Nzila N, Ryder RW, et al. REEVES Genital papillomavirus infection and cervical dysplasia-opportunistic complications of HIV infection. *Int. J. Cancer* 1992 Jan 2; 50(1): 45-8.

La Ruche G, Leroy V, Mensah-Ado I, Ramon R, You B, Bergeron C, et al. Short-term follow up of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV and human papillomavirus infections in Africa. *Int. J. STD AIDS* 1999 Jun; 10(6): 363-8.

Lawn S, Subbarao S, Wright T, JR, Evans-Strickfaden T, Ellerbrock T, Jeffrey Lennox L, Butera S, Hart C. Correlation between Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Levels in the Female Genital Tract and Immune Activation Associated with Ulceration of the Cervix . *The Journal of Infectious Diseases* 2000; 181:1950-1956.

Lee YC, Holcomb K, Buhl A, Holden J, Abulafia O. Rapid progression of primary vaginal squamous cell carcinoma in a young HIV-infected woman. *Gynecol Oncol.* 2000 Sep; 78 (3 Pt 1):380-2.

Lee YC, Bauer HM, Reingold A, Schiffman MH, Chambers JC, Tashiro CJ, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *Journal of the National Cancer Institute.* 1991 Jul 17; 83(14): 997-1003.

Lehtovirta P, Finne P, Nieminen P, Skogberg K, Savonius H, Paavonen J et al. Prevalence and risk factors of squamous intraepithelial lesions of the cervix among HIV-infected women - a long-term follow up study in a low prevalence population. *Int J STD AIDS*, 2006 Dec, 17(12):831-4.

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

Levi G, Feldman J, Holman S, Salarieh A, Strickler Hd, Alter S et al. Relationship Between HIV Viral Load And Langerhans Cells Of The Cervical Epithelium. *J Obstet Gynaecol Res*, 2005 Apr, 31(2):178-84.

Lomalisa P, Smith T, Guidozi F. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical cancer in South Africa. *Gynecol Oncol*. 2000 Jun; 77 (3):460-463.

Longworth MS; Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004 Jun; 68 (2): 362-72.

López de Munain J, CámaraMM, Santamaría JM, Baraia J,Zubero Z, Teira R. HIV infection and cervical câncer: a note of caution for clinicians and health planners. *Med Clin (Barc)*. 2000 Feb; 114 (7): 255-6.

Lorincz AT, Reid R. Association of human papillomavirus with gynecologic cancer. *Curr Opin Oncol*. 1989 Oct; 1 (1):123-32.

Luque AE, Demeter LM, Reichman RC. Association of human papillomavirus infection and disease with magnitude of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA plasma level among women with HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 1999 Jun; 179(6):1405-9.

Maclehose RF, Harpster A, Lanier AP, Schiff MA, Koehler K, Murphy N, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasm in Alaska Native women: a pilot study. *Alaska Med*. 1999 Oct-Dec; 41(4): 76-85.

Maiman M, Fruchter RG, Clark M, Arrastia CD, Matthews R, Gates EJ. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *Obstet Gynecol*. 1997 Jan; 89 (1):76-80.

Maiman M, Fruchter RG, Guy L, Cuthill S, Levine P, Serur E. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer*. 1993 a Jan 15; 71 (2):402-6.

Maiman M, Fruchter RG, Sedlis A, Feldman J, Chen P, Burk Rd, Minkoff H. Prevalence, risk factors, and accuracy of cytologic screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol*. 1998a Mar; 68(3): 233-9.

Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Levine PA, Arrastia CD, Sedlis A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol*. 1993b Aug; 82(2):170-4.

Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G, Boyce J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*. 1990 Sep; 38 (3):377-82.

Maiman M. Cervical neoplasia in women with HIV infection. *Oncology Huntingt*. 1994 Aug; 8(8):83-9; discussion 89, 93-4.

Maiman M. Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1998b Apr; (23): 43-9.

McCance DJ, Walker PG, Dyson JL, Coleman DV, Singer A. Presence of human papillomavirus DNA sequences in cervical intraepithelial neoplasia. *Br Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1983 Sep 17; 287(6395): 784-8.

McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol.* 2003;157:940-3.

Maggwa BN, Hunter DJ, Mbugua S, Tukei P. The relationship between HIV infection and cervical intraepithelial neoplasia among women attending two family planning clinics in Nairobi, Kenya. *AIDS* 1993 May; 7 (5):733-8.

Mandelblatt J S, Kanetsky P, Eggert L Gold K. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 1999 Jan; 8(1):97-106.

Mandelblatt J, Richart R, Thomas L. Is human papillomavirus associated with cervical neoplasia in the elderly? *Gynecol Oncol.*1992; 46:6-12.

Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS,* 2003, 17: 1675-1682.

Marte C, Kelly P, Cohen M, Fruchter RG, Sedlis A, Gallo L, Ray V, Webber CA. Papanicolaou smear abnormalities in ambulatory care sites for women infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Apr; 166(4): 1232-7.

Massad LS, Riester KA, Anastos KM, Fruchtere RG, Palefsky JM, Burk RD et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. *JAIDS,*1999 May; 21(1): 33-41.

Massad LS. Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001, 27(5):432-42.

Massad LS, Evans CT, Minkoff H, Watts DH, Strickler HD, Darragh T, et al. Natural History of Grade 1 Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Human Immunodeficiency Virus. *Obstetrics and Gynecology.* 2004 Nov; n. 5, v. 104: 1077-1085.

Matorras, R., Ariceta, J.M. Human immunodeficiency virus induced immunosuppression: a risk factor for human papillomavirus infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 164:42-4.

Mayans MV, Maguire A, Miret M, Casabona J. Disproportionate high incidence of invasive cervical cancer as an AIDS-indicative disease among young women in Catalonia, Spain. *Sex Transm. Dis.* 1999 Oct; 26(9): 500-3.

Meyers C, Mayer TJ, Ozbun MA. Synthesis of infectious human papillomavirus type 18 in differentiating epithelium transfected with viral DNA. *J Virol.* 1997 Oct; 71 (10):7381-6.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Falando sobre câncer do colo do útero. Rio de Janeiro, 2002.

Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytology changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* 2001, 15: 2157-2164.

Miotti PG, Dallabetta GA, Daniel RW, Canner JK, Chipangwi JD, Liomba GN, Yang L, Shah KV. *J Infect Dis.* 1996 Mar; 173 (3):714-7.

Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol.* 1998 Nov; 92 (5):737-44.

Moodley M, Garib R. The significance of human papillomavirus infection detected by cervical cytology among women infected with the human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol.* 2004; 24 (8): 903-6.

Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. International Agency for Reserch on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of Oral Contraceptives on Risk of Cervical Cancer in Women With Human Papillomaviruses Infection: The IARC Multicentric Case-Control Study. *Lancet*, Mar. 2002; v. 359, n. 9312, p. 1085-1092.

Morrison EA, Gammon MD, Goldberg GL, Vermund SH, Burk RD. Pregnancy and cervical infection with human papillomaviruses. *Int. J Gynaecol. Obstet.* 1996 Aug; 54(2): 125-30.

Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *Journal of Pediatrics*, Feb. 1998, v. 132, n. 2, p. 277-284.

Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T, Crowley-Nowick Pa, et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: impact of infection with human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000 Feb; 154(2): 127-34.

Mougin C, Riethnauller D, Gay C, Humbey O. Human papillomaviruses, cell cycle and cervical cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2000 Feb; 29 (1): 13-20.

Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *International Journal of Cancer.* Nov. 1992, v. 52, n. 5, p. 743-749.

Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. International Agency for Reserch on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of Parity and Human Papillomaviruses in Cervical Câncer: The IARC Multicentric Case-Control Study. *Lancet*, Mar. 2002, v. 359, n. 9312, p. 1093-1101.

Naghashfar Z, Sawada E, Kutcher MJ, Swancar J, Gupta J, Daniel R, et al. Identification of genital tract papillomaviruses HPV-6 and HPV-16 in warts of the oral cavity. *J Med Virol*. 1985 Dec; 17 (4):313-24.

Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2000 May 16;132(10):810-9.

National Cancer Institute Workshop, 1988. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989, 262:931-4.

Olsen AO, Gjoen K, Sauer T, Orstavik I, Naess O, Kierulf K, et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade II-III: a population-based case-control study. *Int. J Cancer* 1995 May 4; 61 (3):312-5.

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

Palefsky JM. Risk factors for anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV positive and HIV negative homosexual men. *J Acquir. Immune Defic. Syndr*. 1994; 7:599.

Palefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol*. 2000 Aug; 27 (4):471-9.

Parella FJ, Jr Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998, 338: 853-860.

Parellada CI, Pereyra EA, Chuery AS. Papilomavírus humano. In: Martins, NV, Pereyra EAG. *Conhecendo o HPV. Patologia do Trato Genital Inferior, Colposcopia e CAF*. São Paulo/SP, 2000, p. 1-12.

Parhan GP, Sahasrabudde VV, Mwanahamuntu MH, Shepherd BE, Hicks ML, Stringer EM et al. Prevalence and predictors of squamous intraepithelial lesions of the cervix in HIV infected women in Lusaka, Zambia. *Gynecologic Oncology*. 2006; 103, 1017-1022.

Paula GA. *Modelos de Regressão com Apoio Computacional*. São Paulo, IME-USP, 2004.

Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. *Cancer* 1994; 58: 611.

Penn I. Tumors of the immunocompromised patient. *Ann Intern Med*. 1988; 108:321.

Petry KU, Bohmer G, Iftner T, Flemming P, Stoll M, Schmidt RE. Human papillomavirus testing in primary screening for cervical cancer of human

immunodeficiencyvirus-infected women, 1990-1998. *Gynecol Oncol.* 1999 Dec; 75 (3):427-31.

Pinho AA, Franca JI. Prevenção do câncer de colo de útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de Papanicolaou. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*, Recife, jan, 20033 (1): 95-112.

Porreco R, Penn I, Droegemueller W. Gynecologic Malignancies in immunosuppressed organ homograft recipients. *Obstetrics & Gynecology.*1975; 45: 359.

Provencher D, Valme B, Averette HE, Ganjei P, Donato D, Penalver M, et al. HIV status and positive papanicolaou screening: identification of a high-risk population. *Gynecol Oncol.* 1988 Sep; 31 (1):184-90.

Puig-Tintoré LM. (Coord.). *La Infection por Papilomavirus: documento de consenso.* [S.l.]: SEGO; SEC; AEPCC, 2002.

Reid R, Champion MJ. HPV-associated lesions of the cervix: biology and colposcopic features. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 1989; 32:157-179.

Rellihan MA, Dooley DP, Burke TW, Berkland ME, Longfield RN. Rapidly progressing cervical cancer in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Gynecol Oncol.* 1990 Mar; 36(3):435-8.

Rezza G, Giuliani M, Serraino D, Branca M, Benedetto A, Garbuglia A, et al. Risk factors for cervical presence of human papillomavirus DNA among women at risk for HIV infection. DIANAIDS Collaborative Study Group. *Epidemiol Infect.* 1998 Aug; 121 (1):173-7.

Richardson H, Franco E, Pintos J, Bergeron J, Arella M, Tellier P. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students. *Sex Transm. Dis.* 2000 Feb; 27 (2):79-86.

Rohan T, Mann V, Mclaughlin J, Harnish DG, Yu H, Smith D, et al. PCR-detected genital papillomavirus infection: prevalence and association with risk factors for cervical cancer. *Int. J Cancer* 1991 Dec 2; 49 (6):856-60.

Rousseau MC, Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Termini L, Prado JM, et al. A cumulative case-control study of risk factor profiles for oncogenic and nononcogenic cervical human papillomavirus infections. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.* 2000 May; 9(5):469-76.

San Francisco AIDS Foudation. *Women and AIDS: Cervical Intraepithelial Neoplasia.* Bulletin of Experimental Treatmentes for AIDS, Jun 1996. [acesso em 28 jul. 2008]. Disponível em: http://www.sfaf.org/beta/chronological_96-01.html.

Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2007 v. 57, p. 7-28.

Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. Current approaches to cervical-cancer screening. *The New England Journal of Medicine*, 2001, v. 344, n. 21, p. 1603-7.

Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Jun 16; 85 (12):958-64.

Schrager LK, Friedland GH, Maude D, Schreiber K, Adachi A, Pizzuti DJ, et al. Cervical and vaginal squamous cell abnormalities in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1989; 2(6): 570.

Seck AC, Faye MA, Critchlow CW, Mbaye AD, Kuypers J, Woto-Gaye G, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection among Senegalese women seropositive for HIV-1 or HIV-2 or seronegative for HIV. *Int. J STD AIDS*. 1994 May-Jun; 5 (3):189-93.

Serraino D, Carrieri P, Pradier C, Bidoli E, Dorrucci M, Ghetti E, et al. Risk of invasive cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection. *Int. J Cancer*. 1999 Jul 30; 82 (3):334-7.

Shah PN. HIV infection and the gynaecologist. *Br J Obstet Gynecol*, 1994, 101:187-9.

Shah KV, Munoz A, Duerr A. Prolonged persistence of genital human papillomavirus infections in HIV infected women. XI International Conference on AIDS. Vancouver, julho, 1996. abstract TuC 2466.

Silva RJO, Reis AFF, Russomano FB, Fialho SCAV, Grinsztejn B, Athayde MJPM. Lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau em pacientes infectadas pelo HIV. *J Bras Doenças Sex Transm*. 2003; 15(4):22-26.

Silva RJO, Athayde MJPM, Pedrosa ML, Fialho SCAV, Russomano FB, Grinsztejn B. Silva LGP. Lesões intra-epiteliais vulvares em pacientes infectadas pelo HIV. *Revista brasileira de Ginecol Obstet* 2005; 27(7): 407-14.

Silveira LMS, Silva HA, Pinheiro VMF, Veloso AOL, Everton HFSN. Anormalidades Citológicas na cérvix de mulheres atendidas no laboratório central de saúde pública de Maranhão. *NewsLab* 2007, ed. 81, p. 130-140.

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.

Smith JR, Kitchen VS, Botcherby M, Hepburn M, Wells C, Gor D, Forster SM, et al. Is HIV infection associated with an increase in the prevalence of cervical neoplasia? *Brasil J Obstet. Gynaecol*. 1993 Feb; 100 (2):149-53.

Souza NST, Melo VH, Castro LPF. Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV +: acuidade histopatológica. *Ver Brás Ginecol obstet*. 2001; 23 (6): 355-61.

Spinillo A, Capuzzo E, Tenti P, De Santolo A, Piazzini G, Laschi A. Adequacy of screening cervical cytology among human immunodeficiency virus-seropositive women. *Gynecol Oncol*. 1998 May; 69(2): 109-13.

Spinillo A, Zara F, Gardella B, Preti E, Gaia G, Maserati R. Cervical intraepithelial neoplasia and cervicovaginal shedding of human immunodeficiency virus. *Obstetrics & Gynecology*. 2006 Feb; vol 107 n. 2 prt 1 p. 314-320.

Spitzer M. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1999, v. 54 ed. 2, p.131-137.

Stival CO, Lazzarotto M, Rodrigues YB. Avaliação Comparativa da Citopatologia Positiva, Colposcopia e Histopatologia: Destacando a Citopatologia como Método de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. *RBAC*, 2005 vol 37 (4): 215-218.

Suarez RAE, Vaizquez VE, Ramirez RM, Montoya FH, Covarrubias RML, Sanchez CJ. Squamous intra-epithelial lesions in HIV seropositive females, their frequency and association with cervical neoplasia risk factors. *Ginecol Obstet Mex*, Jan 2003, vol 71, 32-43.

Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TY, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1997 Nov 6; 337(19):1343-9.

Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC Jr. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol*. 1995 May; 85(5 Pt 1): 680-6.

Svare EJ, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Moi H, Christensen RB, et al. Risk factors for HPV infection in women from sexually transmitted disease clinics: comparison between two areas with different cervical cancer incidence. *Int. J Cancer*. 1998 Jan 5; 75(1):1-8.

Symons MJ, Moore DT. Hazard ratio and prospective epidemiological studies, *J. Clin. Epidemiol*. 2002 Sep, 55(9):893-9.

Syrjanen KJ. Epidemiology of human papillomavirus infections and their association with genital squamous cell cancer. *APMIS*, 1989 v.97, p.957-70.

Syrjänen K, Naud P, Derchain S, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Comparing PAP smear cytology, aided visual inspection, screening colposcopy, cervicography and HPV testing as optional screening tools in Latin America study design and baseline data for the LAMS study. *Anticancer research*, Sep./Oct. 2005; v. 25, n. 5, p. 3469-80.

Tamim H, Finan RR, Sharida HE, Rashid M, Almawi WY. Cervicovaginal coinfections with human papillomavirus and Chlamydia trachomatis. *Diagnostic Microbiology and Infections Disease*. 2002 v. 43, p. 277-281.

Taube JM, Nichols AD, Bormman DM, Jackson JB. Langerhans cell density and high-grade vulvar intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency

virus infection. *Journal of Cutaneous Pathology*. July 2007, vol. 34 Issue 7 page 565-570.

Tiffany GH, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Bang JY, Anastos K, et al. Incidence of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions Associated With HIV Serostatus, CD4 Cell Counts, and Human papillomavirus Test Results. *JAMA*. 2005; v. 293 n. 12, p. 1471-1476.

Tonon AS, Picconi MA, Zinovich JB, Liotta DJ, Bos PD, Galuppo JÁ, et al. Human papillomavirus cervical infection and associated risk factors in a region of Argentina with a high incidence of cervical carcinoma. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1999; 7(5):237-43.

Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, v. 24, p. 4-15, Mar. 2006a. Suppl. 15.

Trottier H, Franco EL. Human Papillomavirus and Cervical Cancer: Burden of Illness and basis for Prevention. *The American Journal of Managed Care*, Dec. 2006b, v.12, n.17, p. 462-472. Suppl.

Uchimura NS, Ribalta JC, Focchi J, Simões MJ, Uchimura TT, Silva ES. Evaluation of Langerhans' Cells in Human Papillomavirus-Associated Squamous Intraepithelial Lesions of the Uterine Cervix. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2004;31(4):260-2.

UNAIDS/WHO Epidemic update: December 2007, ISBN 978929 1736218. [Acesso em 18/05/08], disponível em: <http://www.aids.gov.br>.

Van Doorn LJ, Kleter B, Quint NG. Molecular detection and genotyping of human papillomavirus. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2001, v.1, n.4, p.394-402.

Vermund SH, Kelley KF, Klein RS, Feingold AR, Schreiber K, Munk G, et al. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet. Gynecol.* 1991 Aug; 165(2):392-400.

Vitorio A. Consenso em Patologia Cervico- Vulvovaginal. 2004 Nov, p. 1-40. [Acesso em 08/05/08], disponível em: <http://www.aids.gov.br>.

Wacholder S. Chapter 18: Statistical Issues in the design and Analysis of Studies of Human papillomavirus and Cervical Neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2003, n. 31, p. 125-130.

Walker F, Adle-Biassette H, Madelenat P, Hénin D, Lehy T. Increased Apoptosis in Intraepithelial Neoplasia Associated with HIV infection: Implication of oncogenic Human Papillomavirus, Caspases and Langerhans Cells. *Clinical Cancer Research*, April 2005, vol. 11, 2451-2458.

Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson J, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Oct 2007.

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

Xi LF, Koutsky LA, Hildesheim A, Galloway DA, Wheeler CM, Winer RL, et al. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention.* January 2007,v.16, p.4-10.

Zeileis A, Kleiber C, Jackman S. *Regression Models for Count Data in R. Research; Report Series, Report 53, April 2007.* <http://statmath.wu-wien.ac.at/>

Zimmermam JB, Melo VH, Castro LPF, Alves MJM, Zimmermam SG, Castillo DMD. Associação entre a contagem de linfócitos T CD4 e a gravidade da neoplasia intra-epitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em mulheres infectadas pelo HIV. *Rev. Bras. Ginecol Obst. Rio de Janeiro, jun. 2006. v 28 n. 6.*

Zur Hausen H. Human Papilomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology,* 1991; 184:9-13.

ANEXO 1

Jul 30. 2008 10:19AM Mail IPEC - FIOCRUZ

Nº. 8068 P. 1/4



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A
 PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO INTITULADO**

**INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS EM UMA
 COORTE DE MULHERES INFECTADAS PELO HIV NO
 RIO DE JANEIRO**

PROJETO AIDS e MULHERES

Pesquisa clínica em HIV/AIDS
 Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ
 Avenida Brasil, 4365, Mangueiras
 CEP
 Tels: (021)25644933
 Fax: (021)25644933

Investigadora Principal: Beatriz Grinsztejn

INTRODUÇÃO

Este é um documento que visa obter o seu consentimento para a sua participação no estudo sobre Incidência de Infecções Sexualmente Transmissíveis em uma Coorte de Mulheres Infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro. O objetivo deste estudo é aprimorar o conhecimento sobre a ocorrência de infecções sexualmente transmissíveis nas mulheres HIV positivas.

Sua participação é inteiramente voluntária. Você pode decidir não realizar qualquer procedimento proposto ou pode recusar que sejam utilizadas as informações obtidas durante o seu acompanhamento no hospital a qualquer momento, sem que isto em nada influencie o seu direito a ser atendida no hospital. Mas lembre-se que os procedimentos fazem parte da rotina de seu atendimento e serão mencionados mais adiante.

A equipe do estudo responderá a todas as suas dúvidas e explicará o estudo para você.

[Handwritten signature]
 Jera Luiza F. Guimarães Barros
 Secretária Administrativa do
 Comitê de Ética em Pesquisa
 FIOCRUZ

42/104/04 I

METAS

- Estimar a incidência de infecções sexualmente transmissíveis na coorte de mulheres infectadas pelo HIV no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.
- Estimar a persistência da infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) e seus genótipos nesta coorte.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Os procedimentos específicos do estudo incluem a aplicação de entrevistas na qual você será questionada sobre informações ginecológicas, obstétricas e comportamentais. Estas entrevistas serão realizadas nos ambulatório de Ginecologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, a cada 6 meses, junto à sua consulta ginecológica de rotina.

Além das entrevistas, as informações acerca das manifestações clínicas e laboratoriais da infecção pelo HIV e do tratamento contidas em seu prontuário médico serão acessadas, a cada seis meses, caso você concorde.

Os resultados deste estudo deverão ser publicados na forma de artigos científicos, para que assim possamos contribuir com a divulgação de conhecimentos adquiridos. Mas lembre-se, seu nome ou qualquer dado que a identifique jamais será divulgado.

A assistência clínica permanecerá sob a responsabilidade do infectologista assistente. A sua participação no estudo em nada irá interferir com as consultas com o seu médico assistente e com o seu tratamento.

Como as consultas ginecológicas são realizadas a cada seis meses, um profissional da equipe estará entrando em contato com você, através do meio de contato por você autorizado, para confirmar a sua presença na consulta.

Quadro 3 - Procedimentos da Assistência Clínico-Ginecológica que serão utilizados para o Estudo

PROCEDIMENTOS DA ASSISTÊNCIA - COORTE DE MULHERES SOROPOSITIVAS PARA O HIV				
	Visita Inicial/V0	Visita semestral	Visita anual	Visita extra
Consulta ginecológica/obstétrica	x	x		x
Exame físico ginecológico	x	x		x
Colposcopia	x		x	*IM
Exames Laboratoriais				
Bacteriologia	x	x		*IM
Citologia	x	x		*IM
Captura Híbrida/HPV	x	x		*IM
LCR <i>chlamydia</i>	x	x		*IM
LCR <i>Neisseria gonorrhoea</i>	x	x		*IM
VDRU/FTA-aBS	x		x	*IM
HBsAG/Anti-HBs/Anti-HBc	x		x	

12/01/08
 Secretária-Administrativa do
 Comitê de Ética em Pesquisa
 IPEC / FIOCRUZ

12/01/08

Anti-HCV	x		x	
Sorologia para Herpes	x		x	*IM
Linfometria	x	x		
Carga viral/HIV plasmática	x	x		
PPD	x		x	

Visita semestral - visita regular da assistência ginecológica

Visita anual - procedimentos da assistência que são realizados em caráter anual

*IM - procedimentos que são solicitados em visita extra, de acordo com a indicação médica (IM)

Quadro 4 - Procedimentos Específicos do Estudo

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO - COORTE DE MULHERES SOROPOSITIVAS PARA O HIV				
	Visita Inicial/VO	Visita semestral	Visita anual	Visita extra
Entrevista ginecológica/obstétrica	x	x		x
Entrevista comportamental	x	x		
Aconselhamento em prevenção concepção/contracepção	x	x		x
Transcrição do prontuário **	x	x		

** Transcrição do prontuário - procedimento que deverá ser realizado na visita inicial e em todas as visitas semestrais e inclui a coleta de dados clínicos e dos resultados dos exames laboratoriais que constam do prontuário médico, utilizando-se um formulário pré-estruturado.

POSSÍVEIS RISCOS

Neste estudo, os "possíveis riscos" estão associados talvez ao constrangimento causados pelas perguntas de caráter pessoal.

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS

Possibilitar o conhecimento de forma global sobre as infecções sexualmente transmissíveis nas mulheres infectadas pelo HIV do IPEC, viabilizando gerar intervenções visando à melhora da assistência voltada para a mulher HIV positiva. Possibilitar o aconselhamento individual em prevenção/redução de riscos de forma mais adequada através do questionário dirigido.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os dados do estudo referentes a você serão mantidos em confidencialidade dentro dos limites legais. Seu nome jamais será usado em qualquer publicação sobre o estudo. A equipe do Projeto assume o compromisso de levar a você todas as futuras propostas de estudos que possam envolver os dados obtidos de você, seja a partir de exames laboratoriais ou das entrevistas, explicando-lhe o objetivo dos futuros estudos e apresentando-lhe o termo de consentimento para a obtenção de sua aprovação.

CONSENTIMENTO DO VOLUNTÁRIO

Fui devidamente orientada quanto a todos os procedimentos do estudo, li (ou leram para mim) este termo de consentimento, tive chances de esclarecer minhas dúvidas e entendi todas as informações. Fui também, devidamente orientada quanto aos

Marta Lúcia F. Guimarães Carneiro
Secretaria Administrativa do
Conselho de Ética em Pesquisa
IPEC / FIOCRUZ

12/01/04

contatos por parte da equipe do estudo para a confirmação das consultas ginecológicas.
Concordo voluntariamente em participar do estudo.

Nome da voluntária:

Assinatura da voluntária: _____ Data: ___/___/___
DECLARAÇÃO DO ENTREVISTADOR

Declaro que expliquei devidamente o estudo e seus procedimentos, riscos e benefícios à voluntária.


Nome do entrevistador:

Assinatura do entrevistador: _____ Data: ___/___/___

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Nome:

Assinatura: _____ Data: ___/___/___


Sra. Sílvia P. Guimarães Cordeiro
Secretária-Administrativa do
Comitê de Ética em Pesquisa
IPEC / FIOCRUZ
12/01/04

ANEXO 2

Jul. 30. 2008 10:20AM Mail IPEC - FIOCRUZ

Nº. 8069 P. 1/5

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A
PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO INTITULADO**

**COMPORTAMENTO SEXUAL E ESCOLHAS REPRODUTIVAS EM
UMA COORTE DE MULHERES INFECTADAS PELO HIV NO
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO
CHAGAS/FIOCRUZ**

PROJETO AIDS e MULHERES

Pesquisa clínica em HIV/AIDS
Centro de Pesquisa Clínica Hospital Evandro Chagas/FIOCRUZ
Avenida Brasil, 4365, Manguinhos
CEP
Tels: (021) 25644933
Fax: (021) 25644933

Mestranda:

Dra. Ruth Khalili
Médica/Infectologista do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
Mestranda em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz


INTRODUÇÃO

Este é um documento que visa obter o seu consentimento para a sua participação no estudo sobre Comportamento Sexual e Escolhas Reprodutivas entre Mulheres Infectadas pelo HIV no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz. O objetivo deste estudo é aprimorarmos o conhecimento sobre os aspectos sócio-demográficos, comportamentais, clínicos, ginecológicos e reprodutivos nas mulheres HIV positivas.

Sua participação é inteiramente voluntária. Você pode decidir não realizar qualquer procedimento proposto ou pode recusar que sejam utilizadas as informações obtidas durante o seu acompanhamento no hospital a qualquer momento, sem que isto em nada influencie o seu direito a ser atendida no hospital. Mas lembre-se que os procedimentos fazem parte da rotina de seu atendimento e serão mencionados mais adiante.

A equipe do estudo responderá a todas as suas dúvidas e explicará o estudo para você.

SE


Vera Lucia F. Guimarães Carneiro
Secretaria Administrativa do
Comitê de Ética em Pesquisa
FIOCRUZ
(021) 25644933

Metas

- Conhecer melhor o perfil sócio-demográfico das mulheres com HIV/AIDS.
- Conhecer melhor o comportamento sexual das mulheres com HIV/AIDS ao longo do tempo.
- Conhecer melhor outros aspectos do comportamento, como uso de drogas e bebidas alcoólicas, nas mulheres com HIV/AIDS.
- Estudar os aspectos clínicos e terapêuticos da infecção pelo HIV nas mulheres com HIV/AIDS ao longo do tempo.
- Estudar as questões reprodutivas e a ocorrência de gestação e seus determinantes nas mulheres com HIV/AIDS.
- Identificar aspectos da contracepção nas mulheres com HIV/AIDS.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO


Os procedimentos específicos do estudo incluem a aplicação de entrevistas na qual você será questionada sobre informações ginecológicas, obstétricas e comportamentais. Estas entrevistas serão realizadas no ambulatório de Ginecologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, a cada 6 meses, junto à sua consulta ginecológica de rotina.

Além das entrevistas, as informações acerca de seus exames clínico-ginecológico e laboratoriais e do tratamento contidas em seu prontuário médico serão acessadas, a cada seis meses, caso você concorde.

Os resultados deste estudo deverão ser publicados na forma de artigos científicos, para que assim possamos contribuir com a divulgação de conhecimentos adquiridos. Mas lembre-se, seu nome ou qualquer dado que a identifique jamais será divulgado.

A assistência clínica permanecerá sob a responsabilidade do infectologista assistente. A sua participação no estudo em nada irá interferir com as consultas com o seu médico assistente e com o seu tratamento.

Como as consultas ginecológicas são realizadas a cada seis meses, um profissional da equipe estará entrando em contato com você, através do meio de contato por você autorizado, para confirmar a sua presença na consulta.


Marta Lúcia F. Guimarães Corrêa
Secretaria Administrativa do
Comitê de Ética em Pesquisa
IPEC/FIOCRUZ

08/12/03

Quadro 3 - Procedimentos da Assistência Clínica-Ginecológica que serão utilizados para o Estudo

PROCEDIMENTOS DA ASSISTÊNCIA - COORTE DE MULHERES SOROPOSITIVAS PARA O HIV				
	Visita Inicial/VO	Visita semestral	Visita anual	Visita extra
Consulta ginecológica/obstétrica	x	x		x
Exame físico ginecológico	x	x		x
Colposcopia	x		x	*IM
Exames Laboratoriais				
Bacteriologia	x	x		*IM
Citologia	x	x		*IM
Captura Híbrida/HPV	x	x		*IM
LCR <i>chlamydia</i>	x	x		*IM
LCR <i>Neisseria gonorrhoea</i>	x	x		*IM
VDRL/FTA-aBS	x		x	*IM
HBsAG/Anti-HBs/Anti-HBc	x		x	
Anti-HCV	x		x	
Sorologia para Herpes	x		x	
Linfometria	x	x		*IM
Carga viral/HIV plasmática	x	x		
PPD	x		x	

Visita semestral - visita regular da assistência ginecológica


Visita anual - procedimentos da assistência que são realizados em caráter anual

*IM - procedimentos que são solicitados em visita extra, de acordo com a indicação médica (IM)

Quadro 4 - Procedimentos Específicos do Estudo

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO - COORTE DE MULHERES SOROPOSITIVAS PARA O HIV				
	Visita Inicial/VO	Visita semestral	Visita anual	Visita extra
Entrevista ginecológica/obstétrica	x	x		x
Entrevista comportamental	x	x		
Aconselhamento em prevenção concepção/contracepção	x	x		x
Transcrição do prontuário **	x	x		

** Transcrição do prontuário - procedimento que deverá ser realizado na visita inicial e em todas as visitas semestrais e inclui a coleta de dados clínicos e dos resultados dos exames laboratoriais que constam do prontuário médico, utilizando-se um formulário pré-estruturado.


 Maria Lígia F. Guimarães Carneiro
 Secretária Administrativa do
 Núcleo de Ética em Pesquisa

08/12/03 3

POSSÍVEIS RISCOS

Neste estudo, os "possíveis riscos" estão associados talvez ao constrangimento causados pelas perguntas de caráter pessoal.

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS

- Possibilitar o conhecimento de forma global sobre os aspectos sócio-demográficos, comportamentais, clínicos, ginecológicos e reprodutivos das mulheres infectadas pelo HIV do IPEC, viabilizando gerar intervenções visando à melhora da assistência voltada para a mulher HIV positiva.
- Possibilitar o aconselhamento em prevenção/redução de riscos, concepção e contracepção de forma mais adequada através do questionário dirigido.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os dados do estudo referentes a você serão mantidos em confidencialidade dentro dos limites legais. Seu nome jamais será usado em qualquer publicação sobre o estudo. A equipe do Projeto assume o compromisso de levar a você todas as futuras propostas de estudos que possam envolver os dados obtidos de você, seja a partir de exames laboratoriais ou das entrevistas, explicando-lhe o objetivo dos futuros estudos e apresentando-lhe o termo de consentimento para a obtenção de sua aprovação.

CONSENTIMENTO DO VOLUNTÁRIO

Fui devidamente orientada quanto a todos os procedimentos do estudo. (I (ou leram para mim) este termo de consentimento, tive chances de esclarecer minhas dúvidas e entendi todas as informações. Fui também devidamente orientada quanto aos contatos por parte da equipe do estudo para a confirmação das consultas ginecológicas. Concordo voluntariamente em participar do estudo.

Nome da voluntária: _____


Assinatura da voluntária: _____ Data: ____/____/____

DECLARAÇÃO DO ENTREVISTADOR

Declaro que expliquei devidamente o estudo e seus procedimentos, riscos e benefícios à voluntária.

Nome do entrevistador: _____

Assinatura do entrevistador: _____ Data: ____/____/____


Ven. Lucas F. Guimarães Carreira
Secretário-Administrativo do
Comitê de Ética em Pesquisa
IPEC / FIOCRUZ

08/12/03 4

