

VALÉRIA NASCIMENTO DA GAMA AZEVEDO

**ESTUDO DA FREQUÊNCIA DAS
NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS
CERVICAIS EM MULHERES
PORTADORAS DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Curso de Pós-Graduação do Núcleo
de Medicina Tropical da Universidade
Federal do Pará para obtenção do Título
de Mestre em Clínica das Doenças
Tropicais.

Orientador:

Prof. Dr. Fábio André Souto Lima

Coordenador:

Prof. Habib Fraiha Neto

**BELEM-PARÁ
2003**

VALÉRIA NASCIMENTO DA GAMA AZEVEDO

**ESTUDO DA FREQUÊNCIA DAS
NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS
CERVICAIS EM MULHERES
PORTADORAS DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação do Núcleo de
Medicina Tropical da Universidade
Federal do Pará para obtenção do Título
de Mestre em Clínica das Doenças
Tropicais.

Orientador:

Prof. Dr. Fábio André Souto Lima

Coordenador:

Prof. Habib Fraiha Neto

**BELÉM-PARÁ
2003**

616.3623
A994e
DIS
ex.2

Azevedo, Valéria Nascimento da Gama

Estudo da frequência das neoplasias intra-epiteliais cervicais em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana. / Valéria Nascimento da Gama Azevedo.

- - Belém, 2003.

89 p.

Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Curso de Pós-Graduação em Clínica das Doenças Tropicais.

Frequency study of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-Infected women.

1. Neoplasia intra-epitelial cervical

2. HPV

3. HIV

ESTE TRABALHO É DEDICADO

Aos meus filhos Victor Luis e João Pedro,
Pelo puro amor, infinitas alegrias e pelos ensinamentos de
cada dia.

Aos meus pais José Augusto e Maria de Lourdes,
Pela oportunidade que me proporcionaram de viver neste
mundo.

Aos meus avós João Maria e Francisca,
Pela minha formação e pelos exemplos de amor ao próximo,
caráter, coragem e abnegação.

Às minhas “mães de coração” Maria e Maria de Jesus,
Por todo o amor, carinho e ternos cuidados que me
dedicaram a vida toda.

Ao Prof. Dr. Fábio André Souto Lima,
Pela honra e privilégio da orientação, seriedade e
profissionalismo durante a realização deste trabalho.

Agradeço a

Agradeço a

Ao Prof

Ao Pa

Aos

Aos

Aos

Aos

As fincas

As mulheres
diário, por

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS nosso Pai Maior,

Por ser a luz de nossos caminhos sempre, mesmo quando nos
distanciamos de seu caminho de amor e paz.

Agradeço à minha família,

Especialmente por terem compreendido minha ausência em
muitos momentos, ajudando em nosso crescimento
profissional.

Ao Prof. Dr. Cláudio Sérgio Amorim,

Pela amizade e pelo grande incentivo na realização desta
pesquisa.

Ao Prof. Habib Fraiha Neto,

Pela atenção e colaboração dispensadas.

Aos professores do Curso de Mestrado do Núcleo de Patologia Tropical da UFPA,

Dra. Maria da Conceição Pinheiro, Dra. Samya Demach, Dr.
Leônidas B. Dias Jr., Dra. Marúcia Irena Amorim, Dr.
Clodoaldo Beckmann, Prof. Dra. Marinete Póvoa, Dr.
Manoel Ayres, Dra. Ermelinda Cruz, Dra. Tereza Corvelo,
Dr. Arival de Brito, Dr. José Luis Vieira, Dr. Adilson
Santana, pelos ensinamentos, solicitude e amizade
demonstrados.

À Prof. Mariseth Carvalho de Andrade,

responsável pela análise estatística do trabalho, pelo
empenho e profissionalismo dispensados.

À Dra. Luciana Lamarão, à Dra. Lia Lobato, ao Dr. Carlos Renault, à Dra. Socorro Correa,
pela colaboração e amizade demonstradas.

Aos colegas mestrandos, Aidalucy, Socorro, Joaquim, Heloísa, Ana Virgínia e Silvana,

pelo companheirismo e solidariedade nas horas difíceis deste
trabalho.

Ao meu querido irmão Cássio Nascimento da Gama Azevedo,

pela valorosa colaboração na formatação deste trabalho,
assim como na revisão gramatical e ortográfica.

Às funcionárias Cláudia, Cristina, Vanete, Alice e Raimunda

pela colaboração e cordialidade de sempre.

Às mulheres que participaram desta pesquisa e a todas àquelas a quem dedico meu labor
diário, pois sem as quais este doce momento não seria possível.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a conclusão deste trabalho.

1. INTRODUÇÃO

2. OMB

11. OMB

22. OMB

3. CA

4. CA

5. CA

6. CA

7. CA

8. CA

9. CA

10. CA

REFR

FR

CIÊNCIA E AMOR

Ciência ao nível do amor-
Eis o que a Lei determina.
Quando falha o coração
O cérebro desatina.

Sílvio Fontoura

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	07
2. OBJETIVOS	26
2.1. OBJETIVO GERAL	27
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3. CASUÍSTICA E METODOLOGIA	28
3.1. CASUÍSTICA	29
3.2. METODOLOGIA	30
4. RESULTADOS	34
5. DISCUSSÃO	53
6. CONCLUSÕES	63
7. RESUMO	65
8. ABSTRACT	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
FONTES CONSULTADAS	85
ANEXOS	87

A des-
tornou-se a
imundície
intelectual q-
nteres d-
UPIDIAN-)

Esta
considera-
designa-
tema c-
grande
poder-
femin-

sub-
imp-
THAL-)

des-
sua
sua

O a-
distância-
linda a-
taxa de re-
habilitação-
entre os
FAB-

1-INTRODUÇÃO

A descoberta da síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA), em 1981, tornou-se um marco na história da humanidade. A epidemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da SIDA constituem fenômeno mundial, dinâmico e instável, cuja forma de ocorrência nas diversas regiões do mundo depende, dentre outros fatores, do comportamento humano individual e coletivo (BRITO *et al.*, 2001; BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2001).

Esta pandemia traduz-se por verdadeiro mosaico de sub-epidemias regionais, quando consideramos, principalmente, nosso imenso país, o Brasil. Conseqüência das profundas desigualdades da sociedade brasileira, a propagação da infecção pelo HIV e da AIDS revela epidemia que vem se transformando de forma significativa. Inicialmente, restrita aos grandes centros urbanos e marcadamente acometendo indivíduos do sexo masculino, podemos dizer que a atual epidemia caracteriza-se pelos processos de heterossexualização, feminização, interiorização e pauperização (BRITO *et al.*, 2001).

O aumento da transmissão por contato heterossexual implica no crescimento substancial de casos em mulheres, o que tem sido considerado como uma das mais importantes características do atual quadro da epidemia no Brasil, e em todo o mundo (HADER *et al.*, 2001; LOPES *et al.*, 2001).

No período de 1980 a 2000 foram notificados à Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) e AIDS do Ministério da Saúde no Brasil, 190.949 casos de AIDS. Desses casos, 6750 são crianças, 139.502 adultos masculinos e 44.697 adultos femininos (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2001).

O registro de ocorrência de casos se faz em quase todo o território nacional, mas a distribuição da AIDS não se mostra homogênea quanto às regiões de residência, ao sexo, à idade, ao grau de escolaridade, e nem ao que se refere às categorias de transmissão. As taxas de incidência, nos últimos anos, evoluíram em todo o país, de 8 por 100.000 habitantes, em 1991, para 13,7 por 100.000 habitantes em 1998 e apresenta grande variação entre os diferentes estados da Federação (BRITO *et al.*, 2001; SZWARCOWALD & CARVALHO, 2001).

Em 2000, houve indício de declínio da infecção, com o registro de 15 mil novos casos. O primeiro semestre de 2001 confirmou a queda, embora os números só possam ser considerados definitivos após três anos de notificação (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2001)

O Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (julho à setembro de 2001) trouxe modificações significativas da hierarquização das categorias de exposição dos casos de AIDS, observando-se redução da participação das categorias “homo-bissexual”- de 27,4% para 23,4% - ao mesmo tempo que houve aumento do registro de casos nas categorias de exposição “heterossexual”- de 27,4% para 32,3% - e “uso de drogas injetáveis”- que passou de 18,1% para 20,6% no total de casos notificados. Entre menores de doze anos, a transmissão do vírus da mãe para o filho é responsável por 90% dos casos notificados (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2001)

O crescimento da incidência de doenças sexualmente transmissíveis (DST), sobretudo em mulheres jovens, conferiu ao Brasil o mais rápido aumento de casos de AIDS na população feminina descrito no mundo (LOPES *et al.*, 2001). A partir do eixo Rio - São Paulo, os casos de AIDS disseminaram-se para as demais regiões, já no final da década de oitenta. E as transformações do perfil da AIDS no Brasil devem-se, principalmente: à difusão geográfica da doença, a partir dos grandes centros urbanos em direção aos municípios de médio e pequeno porte do interior do País; ao aumento da transmissão heterossexual; ao persistente crescimento dos casos entre usuários de drogas injetáveis (UDI). Atualmente, a epidemia não mais se restringe aos grandes centros urbanos e já atinge 59% dos 5.507 municípios brasileiros (RIBEIRO *et al.*, 2000).

A escolaridade ainda é utilizada como variável padrão de situação sócio-econômica e o fenômeno de pauperização tem sido caracterizado pelo aumento de proporção de casos de AIDS em indivíduos com baixa escolaridade. A totalidade dos casos de AIDS com escolaridade conhecida, diagnosticados até 1982, apresentava nível superior ou médio; já em 1985, o percentual deste grupo alcançou 76% enquanto apenas 24% dos casos eram analfabetos ou cursaram os primeiros quatro anos do ensino fundamental (BRITO *et al.*, 2001).

Nos anos subseqüentes, houve tendência progressiva de aumento no registro de casos em indivíduos com menor grau de escolaridade, vendo-se que no biênio 1999/2000, entre os casos de escolaridade informada que, 74% eram analfabetos ou haviam completado o ensino fundamental, e apenas 26% apresentavam mais de 11 anos de escolaridade ou curso superior (BRITO *et al.*, 2001).

No início da epidemia, o segmento populacional constituído por homens que fazem sexo com outros homens (HSH), ou seja, homossexuais e bissexuais, foi o mais atingido. Em 1984, mais de 70% dos casos notificados eram referentes a homossexuais e bissexuais masculinos. Entretanto, houve estabilização nos anos posteriores, em todas as regiões do Brasil, devido, provavelmente, à relevante mobilização social e mudança de comportamento no sentido de práticas sexuais mais seguras. Esta subcategoria entre os casos notificados, corresponde atualmente, 1999/2000, a 16% dos casos (BRITO *et al.*, 2001; SZWARCOWALD & CARVALHO, 2000).

Segundo dados do “*Monitoring the AIDS Pandemic*” (MAP) e de BRITO *et al.* (2001) houve importante aumento da notificação na forma heterossexual de transmissão, de 6,6% em 1988, para 39,2%, em 1998. Isto tem contribuído, decisivamente, para o aumento de casos em mulheres, muito bem traduzido na progressiva redução da razão de sexo (dada pela razão entre os casos do sexo masculino e os casos do sexo feminino), no tempo e em todas as categorias de exposição. Os valores da razão passaram de 24:1, em 1985, para 6:1 em 1990, estando atualmente em 2:1, desde 1997. Entre as mulheres, 57% são donas de casa, em todos os níveis de escolaridade, entre os 20 e 39 anos de idade.

A proporção de mulheres infectadas pelo HIV cresce rapidamente em todo o mundo. De acordo com o Relatório Global do Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 12,2 milhões de mulheres estão vivendo com o vírus e com a própria síndrome da imunodeficiência humana, o que representa em torno de 41% de todos os adultos infectados (RIBEIRO *et al.*, 2000).

Segundo RIBEIRO *et al.* (2000), no Brasil, o primeiro caso de AIDS em mulher foi registrado em São Paulo, em 1983. Dois anos após foi registrado o primeiro caso de transmissão perinatal ou vertical. E, considerando que a faixa etária da maioria absoluta dos

casos de AIDS coincide com a idade reprodutiva, quando se tem um maior número de mulheres infectadas, conseqüentemente, a transmissão perinatal será maior.

Ressaltamos que a transmissão sexual do HIV do homem para a mulher é considerada quatro a oito vezes mais freqüente do que a transmissão da mulher para o homem. O que pode ser devido a razões biológicas e culturais. Dentre estas últimas podemos destacar a submissão da mulher ao sexo oposto, em grande parte do mundo, situações em que o sexo se faz acompanhar de violência ou é praticado comercialmente. Outros fatores considerados agravantes são as úlceras genitais, a relação anal, o parceiro em fase avançada da doença, o sangramento vaginal e a própria promiscuidade feminina (HADER *et al.*, 2001; NAUD *et al.*, 1993; ROSA *et al.*, 1999).

Em 1984 as subcategorias dos hemofílicos e dos indivíduos que receberam transfusão de sangue representavam 62% dos casos da categoria de exposição sanguínea, e em 1999/2000, representam apenas 0,9%. O que é explicado pelo controle de sangue e hemoderivados, principalmente com a disponibilidade de testes laboratoriais para detecção de anticorpos anti-HIV, a partir de 1986 (BRITO *et al.*, 2001). O seguimento de usuários de drogas injetáveis (UDI), em contrapartida, mantém-se em expansão em determinadas regiões geográficas, principalmente na região sul do Brasil. Em 1984, 37% dos casos por transmissão sanguínea eram atribuídos ao compartilhamento de agulhas e seringas, entre UDI. Essa categoria já representa, hoje, 99% dos casos de AIDS por transmissão sanguínea, constituindo problema de difícil controle (BRITO *et al.*, 2001 ; RACHID & SCHECHTER, 2000).

A distribuição dos casos de AIDS por categoria de exposição nas grandes regiões demonstra padrões regionais distintos. Há predomínio da transmissão sexual para ambos os sexos, com baixas proporções de casos registrados em UDI, nas regiões Norte e Nordeste. De modo diverso, no Sul e no Sudeste, a categoria UDI possui papel destacado, com percentuais semelhantes entre os casos de contaminação heterossexual e entre os usuários de drogas injetáveis (RACHID & SCHECHTER, 2000).

Os estudos epidemiológicos que permitem conhecer diferentes aspectos relacionados à distribuição e à disseminação da infecção pelo HIV são de fundamental importância para subsidiar os programas de prevenção e controle do HIV/AIDS. Considerando que a

vigilância epidemiológica da AIDS reflete uma situação de vários anos após a infecção ter ocorrido, em decorrência do longo período de latência até o desenvolvimento da doença, a vigilância do HIV é recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o principal método de coleta de dados para retratar uma situação atualizada da infecção (SZWARCWALD & CARVALHO, 2000). Ao conjunto de estudos transversais periódicos relativos ao HIV dá-se o nome de “Vigilância por Rede-Sentinela”. Resumidamente denominado de “Projeto-Sentinela”, refere-se à coleta sistemática de dados para estabelecer as tendências espaço-temporais da infecção por HIV em subgrupos populacionais específicos, denominados, por sua vez, de “Populações-Sentinela” (BRITO *et al.*, 2001).

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida é uma síndrome de evolução fatal causada pela infecção do HIV em células do sistema imunológico, provocando deficiência de imunidade celular e propiciando o aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias malignas (LEÃO *et al.*, 1997). O agente etiológico da AIDS é um retrovírus da subfamília lentivírus e foi isolado na França em 1983, por Barre *et al.* No Brasil o tipo mais freqüente é o 1 – HIV 1. Em 1986 um outro retrovírus, diferente do já então caracterizado, foi isolado de 2 pacientes com AIDS originários da África Ocidental, sendo denominado de vírus da imunodeficiência humana tipo 2 – o HIV 2 (DUARTE, 2000; SABINO & ALQUÉZAR, 2000).

O HIV-1 teve, inicialmente, três designações que se seguem: *Lymphadenopathy-associated virus (LVA)*, *Human T cell leukemia/lymphotropic virus type III (HTLV-III)* e *AIDS associated virus – ARV* (SABINO & ALQUÉZAR, 2000)

Os retrovírus são RNA vírus que através da enzima DNA-polimerase RNA-dependente (transcriptase reversa – RT), são capazes de copiar seu genoma de RNA em uma dupla fita de DNA e integrar-se ao genoma da célula hospedeira (SABINO & ALQUÉZAR, 2000).

O HIV é um vírus de 100 nm de diâmetro, envelopado, apresentando uma membrana lipídica em sua superfície, que se origina da membrana externa da célula do hospedeiro. Esta membrana lipídica apresenta duas glicoproteínas que são a gp 41 e a gp 120. Internamente a essa membrana, está a matriz protéica, formada pela proteína p17 e o capsídeo viral composto pela proteína p24. O material genético assim como o RNA

transportador e as enzimas necessárias para os primeiros eventos da replicação viral, encontram-se dentro do capsídeo viral (SABINO & ALQUEZAR, 2000).

O genoma do HIV contém nove genes e duas regiões denominadas *LTR* (*Long Terminal Repeats*), onde estão presentes elementos de controle para integração, transcrição e poliadenilação dos RNA mensageiros. Os genes podem ser divididos em dois grupos: aqueles que codificam as proteínas estruturais (gag, pol e env) e os que codificam proteínas não estruturais (tat, rev, nef, vif, vpu, vpr). Os genes gag, pol e env são responsáveis pela estrutura viral, codificando a matriz protéica, o capsídeo viral, as proteínas nucleares, as enzimas virais (transcriptase reversa, protease e integrase), além da codificação de uma proteína inicial de 16 Kd que dará origem à proteína de transmembrana (gp41 ou TM) e à proteína de superfície (SU gp 120). Os genes não estruturais são subdivididos em regulatórios (tat, rev) que são necessários para replicação viral *in vitro*, e em genes acessórios (vif, vpu, vpr e nef) que não são essenciais (SABINO & ALQUEZAR, 2000).

A infecção pelo HIV inicia-se com a entrada do vírus na célula, pela ligação da gp 120 com a molécula CD4. O vírus faz fusão com a membrana celular, sendo esta reação mediada pela gp 41. As moléculas CXCR4 e CCR5 são co-receptores do HIV nas células que não apresentam a molécula de CD4 em sua superfície. Após entrar na célula, o RNA viral é convertido em DNA, pela enzima transcriptase reversa e pela ribonuclease H. A dupla fita de DNA, assim formada, é integrada de forma randômica ao genoma do hospedeiro pela enzima integrase. Proteínas celulares e virais controlam a expressão gênica do HIV. Inicialmente, apenas as proteínas (tat/nef/rev) são sintetizadas, sendo a seguir sintetizadas as proteínas estruturais e o RNA genômico. A liberação do vírus se faz por brotamento e durante esta fase a enzima protease processa as proteínas precursoras do pol e gag, tornando a partícula viral madura e capaz de infectar uma nova célula (BIOLO *et al.*, 1999).

A replicação viral é um processo extremamente dinâmico e contínuo. Na fase aguda a carga viral é de aproximadamente cem mil a dez milhões de cópias / ml. Níveis esses que vão cair, aproximadamente, cem vezes após um período de oito a dez semanas, provavelmente, devido ao desenvolvimento de células T citotóxicas. Segue-se um período no qual o nível da carga viral mantém-se constante. Nesta fase, a quantidade de vírus presente no plasma correlaciona-se com a progressão pra AIDS. O nível basal de carga

viral de um indivíduo pode sofrer flutuação devido à infecção ou administração de vacinas. A replicação viral ocorre, principalmente nos órgãos linfóides, na região perifolicular dos centros germinativos. Pode-se detectar DNA viral em cerca de 30% dos linfócitos CD4 positivos presentes nesses órgãos, sendo que de 0,1% a 1% expressam RNA viral, sugerindo infecção ativa. A quantidade de vírus presente neste local pode chegar a ser cem vezes maior que no plasma sanguíneo (SABINO & ALQUEZAR, 2000).

Existem, ainda, muitas dúvidas a respeito do mecanismo pelo qual a infecção com os retrovírus HIV genotrópicos causa depleção de células T CD4⁺ e a subsequente imunodeficiência fatal. A integração do genoma viral na célula infectada, principalmente nas células T, é a causa da principal alteração da expressão do gene da célula hospedeira, causando disfunção e destruição tanto das células infectadas, quanto das células precursoras. É notável que o número de células viáveis infectadas pelo vírus é relativamente pequeno, apesar da grande quantidade de vírus e da altíssima taxa de replicação viral, variando entre 0,1% e 13,5% nas células mononucleares do sangue periférico, com a maioria destas células contendo provirus em forma latente ou defectiva. Devido a esta baixa frequência de células infectadas, a taxa de destruição e regeneração compensatória de células T com receptores CD4 de superfície é, inexplicavelmente, alta. Fato que permanece obscuro. A integração viral ao genoma da célula hospedeira, como explicado anteriormente, causa alterações que afetam tanto as células infectadas, quanto as células precursoras. Assim haverá diminuição da proliferação das células T antígeno-específicas, diminuição da síntese de citocinas e mudanças nos processos celulares básicos, como o ciclo de regulação celular, resultando em morte celular programada prematura (RIZZO, 2000).

A infecção viral causa mudanças na homeostase não imunológica com consequências no processo imunológico, como a elevação do nível de substância P, que por sua vez, aumenta a expressão do HIV nos monócitos. Atualmente não é possível avaliar a contribuição precisa de cada um desses fatores na destruição das células T com receptores CD4 e, conseqüentemente, na imunodeficiência da infecção pelo HIV (LEÃO et. al., 1997; RIZZO, 2000).

O diagnóstico da infecção pelo HIV é feito através de testes que detectam a presença de anticorpos anti HIV, desenvolvidos por aqueles que entraram em contato com o agente

causador da infecção e por ele foram infectados. Já o diagnóstico de AIDS é estabelecido a partir de determinados critérios clínicos e laboratoriais (RACHID E SCHECTER, 2000).

Os testes, atualmente, disponíveis para a detecção da infecção são: 1) ELISA que é o de mais fácil execução, de menor custo e com especificidade e sensibilidade superiores a 95%; 2) IMUNOFLUORESCÊNCIA que é de simples realização, porém de difícil standardização, com sensibilidade equivalente ao Western-Blot; 3) Western-Blot que permite a identificação de anticorpos específicos contra diferentes proteínas virais, seu valor preditivo positivo é, praticamente, de 100% quando há anticorpos contra, pelo menos, uma proteína de cada um dos três principais genes do HIV (RACHID & SCHECTER, 2000; SPRINZ *et al.* 1999).

É fundamental uma boa orientação dos pacientes antes e após a realização dos testes anti-HIV, incluindo aspectos clínicos da infecção, transmissão, práticas sexuais de maior e menor risco, prevenção, significado da “janela imunológica”, possíveis mudanças diante de um resultado positivo em relação à família, parceiros e trabalho. Nos casos com resultados negativos, recomendação de atitudes preventivas, ressaltando que o teste negativo não implica em imunidade à infecção. O sigilo médico deve ser absoluto, exceto para os parceiros sexuais, caso o próprio doente não o comunique. Cabe ainda ao profissional providenciar referências de locais para o acompanhamento clínico, psicológico e jurídico (SPRINZ *et al.*, 1999).

O HIV apresenta tropismo seletivo pelos linfócitos T auxiliares que possuem receptores específicos para os vírus, denominados CD4. Apesar de outras células do organismo também apresentarem CD4 (macrófagos, células do intestino delgado e do sistema nervoso), a fisiopatologia da síndrome fundamenta-se na redução do número de linfócitos T4, elementos básicos no sistema imunológico humano (NADLER, 1999). O mecanismo pelo qual o HIV promove a morte do linfócito não está completamente esclarecido. A replicação viral, conseqüentemente acometendo e destruindo novos linfócitos, compromete a defesa imunológica dos infectados. Este acometimento gradativo se traduz clínica e laboratorialmente por fases, conforme divulgado pelo Centro de Controle de Doenças (CDC), em 1986:

- Fase I : infecção aguda ou síndrome retroviral aguda

- Fase II : infecção assintomática com sorologia positiva ou soroconversão
- Fase III : período de latência clínica com ou sem linfadenopatia persistente
- Fase IV : doença manifesta com presença de infecções oportunistas ou infecção sintomática precoce pelo HIV
- AIDS

A fase IV era, previamente, conhecida como complexo relacionado à AIDS. E AIDS condição indicadora da própria síndrome de acordo com o critério do CDC de 1987, revisto em 1993, que inclui a contagem de CD4 abaixo de 200/ mm³ (MARQUES & MASUR, 2000; RACHID & SCHECHTER, 2000).

Já existem classificações mais modernas, mas que envolvem a contagem de linfócitos CD4, dificultando diagnóstico para aquele que não tem acesso a este exame.

Estuda-se em três grandes grupos as formas de transmissão do HIV: o primeiro considera a transmissão sexual (homossexual, heterossexual e bissexual); o segundo a exposição parenteral ou de mucosas a sangue, a hemoderivados, a instrumentos e tecidos contaminados pelo vírus; e o terceiro representado pela transmissão viral da mãe para o conceito, também chamada de transmissão vertical que pode ocorrer durante a gravidez, durante o parto e durante a amamentação. A forma sexual de transmissão responde pela maioria dos novos casos relatados, com uma predominância atual da via de transmissão heterossexual (DUARTE, 2000 ; FIRST REPORT OF AIDS, 2002).

BARTLETT (1998) afirmou que o intervalo desde a soroconversão até a morte, na ausência de tratamento, é de dez anos em média, mas com grande variação. As drogas antiretrovirais, a prevenção de infecções oportunistas nos portadores do HIV com uso de antibióticos, os profissionais mais experientes no acompanhamento dos doentes, têm permitido maior longevidade das pessoas acometidas pela infecção viral. Assim tornam-se relevantes o diagnóstico e o tratamento de doenças crônicas que podem ameaçar a qualidade de vida e a sobrevivência destes pacientes que outrora iam a óbito, antes que estes problemas se tornassem relevantes (RACHID & SCHECHTER, 2000). Este é o caso das lesões precursoras do câncer de colo uterino. Tal é a importância destas doenças genitais

nas portadoras do HIV, que o CDC/EUA considerou-as na classificação em 1993, como doença relacionada ao vírus da imunodeficiência humana, sendo que a mulher portadora de HIV e de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) que são lesões precursoras do câncer de colo uterino, é categorizada como estágio B, ou seja, condições que devem ser atribuídas ao HIV ou ter seu curso modificado pela infecção; enquanto que a portadora do câncer cervical é categorizada como portadora de AIDS (LEÃO, 1997; RACHID & SCHECHTER, 2000).

A elevada frequência do câncer de colo uterino observada mundialmente e o acesso da lesão às investigações clínicas e microscópicas explicam porque, desde o final do século XIX, esse capítulo da patologia do câncer tem sofrido inúmeras investigações epidemiológicas, biológicas e morfológicas (BERGERON, 1997). Assim, felizmente, houve como demonstrar que o câncer invasivo do colo uterino é precedido por uma sequência de modificações do epitélio original, que constituem as lesões pré-cancerosas. As técnicas citológicas, auxiliadas pela colposcopia, contribuíram para o conhecimento dessas lesões e propiciaram o seu tratamento com queda na taxa dos cânceres invasivos (BERGERON, 1997; STRATTON & CIACCO, 1994; WILLIAMS *et al.*, 2000).

As descrições histológicas dessas lesões, atualmente, visam otimizar a correlação entre a citologia, a histologia e a clínica. Para observarmos melhor a evolução das classificações das lesões pré-cancerosas do colo uterino, descreveremos em ordem cronológica, as diferentes classificações citológicas propostas (BERGERON, 1997).

Em 1943, PAPANICOLAOU & TRAUT propuseram uma classificação citológica que distingue cinco classes de esfregaços como veremos a seguir: classe I (com descrição de ausência de células atípicas ou anormais); classe II (descrição de citologia atípica sem evidência de malignidade); classe III (descrição de citologia sugestiva de malignidade, porém sem certeza); classe IV (descrição de citologia muito suspeita de malignidade); classe V (citologia conclusiva de malignidade). A notoriedade dos trabalhos dos autores teve um papel histórico no desenvolvimento do método citológico, com adoção universal dessa classificação durante várias décadas. Porém, tornou-se restrita, principalmente, por não estabelecer correlação entre as imagens citológicas e histológicas, entre outras críticas, devendo ser abandonada.

Em 1953, REAGAN et al. propuseram o termo hiperplasia atípica e posteriormente, displasia para descrever as atipias celulares do epitélio malpighiano ou metaplásico, menos marcadas que as atipias do carcinoma in situ. O conceito de dois tipos de lesões cervicais é introduzido: o carcinoma "in situ", precursor do carcinoma invasivo e a displasia compreendendo lesões de evolução imprevisível. Assim estabeleceu-se uma correlação entre as lesões citológicas e histológicas, com três graus de intensidade: displasia leve, moderada e severa. A crítica a esta classificação refere-se, principalmente, ao caráter subjetivo da avaliação do autor, dificultando o diagnóstico por diferentes patologistas.

Em 1967, RICHART insiste no potencial invasivo das lesões intra-epiteliais, qualquer que seja o fenótipo das anomalias celulares, e as reúne num só grupo, sob a denominação de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), com os graus de NIC I, NIC II e NIC III. Com esta classificação, todas as lesões passam a ser submetidas a um exame colposcópico (método desenvolvido por Hinselmann em 1925) e, eventualmente, a uma biópsia da lesão observada (procedimento relevante no diagnóstico de certeza do câncer, demonstrado por Meyer em 1930) a fim de tornar precisa sua natureza e prescrever o tratamento individualizado. Mas ainda não havia correlação entre a imagem colposcópica e o prognóstico clínico das alterações citológicas.

Um grupo de especialistas, no período de 1988 a 1991, nos Estados Unidos, propõe o sistema Bethesda. Esta classificação parece corresponder melhor às preocupações atuais, podendo ser modificada à luz de novos dados biológicos. O relatório citológico é um parecer médico que deve ser claramente redigido para o clínico que compreende: a) uma apreciação sobre a qualidade do esfregaço (colheita citológica); b) uma avaliação geral do diagnóstico, como os esfregaços dentro dos limites de normalidade ou esfregaço anormal; c) um diagnóstico descritivo para os esfregaços anormais (GOMPEL & KOSS, 1997).

Desta forma descreveremos os itens acima citados. Quanto à qualidade da colheita temos as seguintes conclusões: satisfatória; satisfatória, porém com reservas; não satisfatórias (para as quais temos diversas explicações).

Quanto ao diagnóstico geral podemos ter: esfregaços dentro dos limites da normalidade; modificações celulares benignas (diagnóstico descritivo); células epiteliais anormais (descrição do diagnóstico).

Quanto ao diagnóstico descritivo temos as seguintes alterações: 1) Modificações celulares benignas; infecções (causadas por protozoários, bactérias, fungos e vírus); 2) Alterações reacionais; 3) Anomalias de células epiteliais malpighianas que compreendem várias alterações: alterações de células escamosas com significado indeterminado conhecidas também pela designação de ASCUS que podem ser reacionais ou cancerosas; lesões de baixo grau ou NIC I ou displasia leve, inclusive lesões por HPV; lesões de alto grau ou NIC II e III ou displasia moderada e severa e carcinoma “in situ”); 4) Anomalias de células epiteliais glandulares endometriais e endocervicais que agrupam várias alterações: alterações benignas; alterações de células glandulares com significado indeterminado conhecidas também pela designação de AGUS que podem ser reacionais ou cancerosas; adenocarcinoma endocervical; adenocarcinoma endometrial; adenocarcinoma extra-uterino e sem outra precisão; 5) Outros tumores malignos (esclarecer qual); 6) Avaliação hormonal que considera idade e história clínica (GOMPEL & KOSS, 1997).

Numerosos estudos realizados no mundo inteiro revelam a existência de fatores que favorecem o desenvolvimento das lesões cervicais. Dentre estes fatores citamos: mulheres com início de vida sexual na adolescência, promiscuidade sexual, doenças sexualmente transmissíveis (DST), uso de tabaco, contraceptivos orais, “status” imunológico, citocinas e fatores de crescimento celular (GOMPEL & KOSS, 1997; SOUTHERN & HERRINGTON, 1998).

Dentre estes fatores o papilomavírus humano (HPV) tem sido identificado como o principal fator etiológico na carcinogênese cervical uterina, sendo descritos, até o momento, mais de cem tipos, dos quais, aproximadamente, 30 comprometem o trato genital humano (FARTHING *et.al.*, 1994; LORINCZ, 1996; NORONHA *et al.*, 1999; PINHEIRO & VILLA, 2001; SEDLACEK, 1999; SOUTHERN & HERRINGTON, 1998).

A detecção recorrente do DNA de HPV em lesões pré-neoplásicas e neoplásicas na genitália externa e no ânus, permitiu a segmentação dos tipos virais em duas categorias: o grupo de alto risco e o de baixo risco oncogênico (PONTES, 2001). Alguns autores consideram, também, os HPV de risco intermediário. O tipo 16 é o que aparece com maior frequência nas neoplasias de colo uterino (AYNAUD *et al.*, 1998).

Nos últimos vinte anos, a biologia molecular constituiu exame relevante para o diagnóstico do DNA-HPV no trato genital inferior, contribuindo para compreensão da gênese do câncer do colo e para o estudo de suas lesões precursoras (PONTES, 2001)

Segundo PONTES (2001), baseado nos princípios da hibridização molecular, Mullis, em 1983, idealizou a técnica de reação da polimerase em cadeia (PCR). Esta técnica permite considerável amplificação de um segmento específico de DNA por meio da síntese enzimática de milhões de cópias idênticas, partindo de amostras de concentração ínfima.

Ressaltamos que a concepção de alto, intermediário e de baixo risco é baseada em muitos estudos epidemiológicos de caso controle que tem mostrado uma associação consistente entre os papilomavírus de alto ou intermediário risco e as lesões cervicais de alto grau. Num desses estudos, aproximadamente 1000 peças de pacientes com câncer cervical invasivo, teve o DNA do vírus identificado em 93% dos tumores. O HPV 16 esteve presente em 50% dos espécimes; tipo 18 em 14%, o tipo 45 em 8% e o tipo 31 em 5%. Nos tumores de células escamosas o HPV 16 predominou (51%) mas o HPV 18 foi encontrado em 56% dos adenocarcinomas (AYNAUD *et al.*, 1998; DEL MISTRO & BIANCHI, 2001; MOSCICKI *et al.*, 2000).

Outro estudo contendo espécimes cervicais de 2627 mulheres, mostrou HPV presente em 79,3% das mulheres com neoplasia cervical definitiva e em 23,7% das pacientes revelou-se “atipia boderline”. Os tipos de baixo risco (6, 11, 42, 43, e 44) estiveram presentes em 20,2% das lesões de baixo grau, mas ausentes em todos os casos de câncer. O grupo de risco intermediário (31, 33, 35, 51, 52, 58) foi detectado em 23,8% das lesões de alto grau, todavia em 10,5% dos casos de câncer. O tipo 16 foi relacionado com 47% dos casos, tanto nos casos das lesões de alto grau (123 de 261) como nos casos de câncer (72 de 153) e os tipos 18, 45, e 56 foram encontrados em 26,8% dos carcinomas invasivos, mas somente em 6,5% dos casos das lesões de alto grau (SOUTHERN & HERRINGTON, 1998).

O HPV, particularmente os tipos 16 e 18 estão associados com o desenvolvimento do carcinoma de colo uterino de células escamosas em pacientes com infecção por HIV (ADIMORA & QUINILVAN, 1995; AHDIEH *et al.*, 2001)

A região E ("early") do genoma do HPV tem a capacidade de inativar as proteínas produzidas pelo gene tumoral supressor, como a p53, que normalmente está envolvida na regulação da proliferação celular e na prevenção da proliferação de clones de células mutantes (MELLORS, 2001). No entanto este fator, isoladamente, não é suficiente para causar o câncer cervical; outros carcinógenos e principalmente, alterações genéticas são necessárias para a progressão da doença (CLARK & CHETTY, 2002).

A maioria dos estudos sobre a prevalência de lesões vulvares e vaginais associadas à infecção por HPV em mulheres HIV positivas, sugere um aumento da prevalência tanto das condilomatoses quanto das neoplasias intraepiteliais vulvar e vaginal neste grupo (LOPES *et al.*, 2001).

O câncer cervical invasivo e suas lesões precursoras são as manifestações ginecológicas mais importantes da infecção pelo HIV. Mulheres infectadas por este vírus são, aproximadamente, cinco vezes mais propensas a desenvolver lesões escamosas intraepiteliais cervicais que precedem o câncer invasor. Este é encontrado cerca de três vezes mais freqüentemente, nas mulheres infectadas pelo HIV, quando comparadas a mulheres não infectadas na cidade de Nova York. Porém, esta associação precisa ser devidamente esclarecida (ELLERBROCK *et al.*, 2000; GOODMAN *et al.*, 1999; SIX *et al.*, 1998).

Além do tipo de papilomavírus humano envolvido, a imunidade do hospedeiro é fator importante para o desenvolvimento de uma neoplasia intraepitelial cervical e para sua progressão em direção ao câncer cervical, assim, é possível que a história natural das NIC seja diferente em pacientes com comprometimento do sistema imunológico. Em vários estudos este fator foi o mais fortemente associado à maior prevalência de NIC ou a um maior número de recidivas após tratamentos (AUGE *et al.*, 2000; ELLERBROCK *et al.*, 2000; GOODMAN *et al.*, 1999; HOCKE *et al.*, 1998; RUSSOMANO *et al.*, 2000).

Apesar dos mecanismos que facilitam a evolução das lesões pré-malignas do colo uterino em mulheres infectadas pelo HIV não estarem bem definidos, é possível que a imunodeficiência favoreça a replicação viral do HPV como sugeriu BRAUN, em 1994.

A infecção pelo HPV foi associada, não só a uma maior vulnerabilidade às neoplasias intra-epiteliais cervicais, mas também com uma mais rápida evolução nos graus das

neoplasias intra-epiteliais cervicais, provavelmente devido ao “status” de imunossupressão. As implicações dessas observações para o acompanhamento clínico são de que mulheres HIV positivas, mesmo sem infecção pelo HPV, mas que apresentam outros fatores de risco para o câncer cervical, devem ser submetidas a avaliações ginecológicas mais detalhadas (BRANCA *et al.*, 1995).

CALORE *et al.* (1998) demonstraram que a baixa idade e a imaturidade cervical, não só facilitam a infecção, como promovem a evolução mais agressiva das NIC, especialmente em adolescentes soropositivas para o HIV.

A deficiência do sistema imune deve-se a vários fatores: alteração imune local; produção linfocítica de citocinas; produção local e sistêmica de anticorpos; interação viral entre HPV e HIV; além de outros fatores, tais como a adesão molecular e os efeitos da infecção pelo HPV na expressão gênica do HIV. Estes fatores ainda necessitam de maiores esclarecimentos (CLARK & CHETTY, 2002).

Considera-se como portadora de imunodeficiência severa a paciente HIV positiva que apresente contagem laboratorial de CD4 (linfócitos com receptores CD4) menor que 200 células / mm³ (RUSSOMANO *et al.*, 2000).

Os tipos de HPV potencialmente oncogênicos associados com neoplasias intra-epiteliais além de outros tipos de HPV foram estatisticamente mais frequentes em pacientes com níveis de CD4 menores que 50 células / mm³. Outro estudo mostra que mulheres com CD4 menor que 200 células / mm³ tiveram uma incidência maior de displasias e câncer invasor do que pacientes com contagem de CD4 superior a 500 células / mm³ (AYNAUD *et al.*, 1998; BAKER, 1994).

Em estudo de uma série de 51 pacientes realizado por SOPRACORDEVOLÉ *et al.* (1996), observou-se não haver relação entre a contagem de células CD4 e as displasias cervicais. Concluiu-se que a expressão das lesões genitais relacionadas ao HPV é um complexo processo no qual os fatores de risco clássicos para as displasias têm importante influência, e no qual a influência do HIV tem que ser precisamente definida.

Nas mulheres da população em geral e naquelas infectadas pelo HIV com contagem de CD4 relativamente altas, as infecções latentes pelo HPV são, significativamente, mais comuns do que as infecções clínicas pelo HPV. Porém, com graus maiores de imunossupressão, essas manifestações se equivalem, o que corrobora a ocorrência de alterações na interação vírus-hospedeiro em mulheres HIV positivas, afetando a história natural das infecções por HPV (ELLERBROCK *et al.*, 2000).

Outro fator que tem sido responsabilizado pela maior incidência de infecção pelo HPV é a depleção das células de Langerhans do colo uterino em mulheres HIV soropositivas, alterando a imunidade local nestas pacientes. É importante assinalar que técnicas de biologia molecular admitem que o gene regulador "TAT", presente no RNA do HIV interage com o gene "E2" do papilomavírus humano para intensificar a replicação deste, independentemente da queda da imunidade (AUGE *et al.*, 2000; BARBERIS *et al.*, 1998).

Em geral, a resposta imunológica mediada por anticorpos confere proteção inicial às infecções virais, nas quais os linfócitos T citotóxicos dificultam o estabelecimento da infecção. As citocinas produzidas pelos linfócitos T "helper" 1 (Th1) e T "helper" 2 (Th2) modulam as respostas imunológicas celular e humoral, respectivamente. Enquanto que as citocinas produzidas por Th1, que são a interleucina 2 (IL-2) e o "interferon" γ (IFN- γ) aumentam a imunidade celular, a IL-4 e a IL-10 (citocinas produzidas por Th2) inibem a imunidade celular e estimulam a imunidade humoral. As citocinas produzidas por Th1 e Th2 são importantes cofatores na história natural do HPV relacionada com as doenças cervicais (CLARK & CHETTY, 2000; LEE *et al.*, 1999).

A infecção pelo HIV afeta de forma adversa a síntese de citocinas por Th1 e Th2, em mulheres com infecção ativa pelo HPV. A produção de maior quantidade de IFN- γ pode contribuir para estabilização da infecção pelo HIV. No entanto, esta maior produção é mais específica na presença de displasias cervicais nas mulheres que tem a concomitância das infecções por HPV e HIV, do que naquelas que são infectadas somente pelo HPV (LEE *et al.*, 1999).

Apesar de algumas questões ainda necessitarem de maior esclarecimento acerca da relação entre o HPV e o HIV, muitos estudos epidemiológicos demonstram,

consistentemente, a associação entre a infecção pelo HIV e o desenvolvimento de NIC induzida pelo HPV. Um estudo de BRAUN (1994) indicou que a infecção pelo HIV pode promover manifestação clínica, subclínica ou latente de infecção pelo HPV.

A citologia cervical parece ser adequada como rastreamento das NIC em mulheres HIV soropositivas. Mas a alta recorrência, assim como a multifocalidade das lesões, reforça a necessidade de avaliação cuidadosa do trato anogenital dessas mulheres, assim como um seguimento diferenciado (EL-ATTAR & EVANS, 1999).

Provavelmente em poucos anos, os tumores cervicais representarão a mais freqüente complicação ginecológica da infecção pelo HIV, como parte da progressão para AIDS. Dessa forma, revela-se como curial a cooperação multidisciplinar dos profissionais que acompanham estas pacientes, com o fito de que se desenvolvam programas efetivos de prevenção destas complicações (BOCCALON *et al.*, 1996).

Baseado no fato de que a avaliação citológica isolada freqüentemente falha ao atestar a presença das neoplasias intra-epiteliais cervicais, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) estabeleceu, em 1993, a necessidade de associação daquele exame à colposcopia. Em relação às pacientes HIV positivas com CD4 superior a 200 células / mm³, o ACOG preconiza a colpocitologia oncótica e a colposcopia a cada seis meses. Naquelas pacientes nas quais se diagnosticam valores inferiores ao mencionado, recomenda-se exame citológico a cada três meses e colposcopia a cada seis meses (AUGE *et al.*, 2000).

O CDC recomenda rastreamento citológico para as doenças do colo uterino em mulheres HIV positivas. A recomendação atual é de que se façam dois exames de colpocitologia oncótica no período de doze meses, contando do diagnóstico da infecção pelo HIV. Se não houver alterações, o acompanhamento anual demonstra-se adequado. Se houver alguma anormalidade citológica, a colposcopia torna-se imperativa (CLARK & CHETTY, 2002).

A imunodeficiência severa relacionada ao HIV propicia a ocorrência de lesões cervicais de alto grau. O tratamento antiretroviral pode reduzir este risco, provavelmente restaurando ou, no mínimo, preservando a função imunológica (DELMAS *et al.*, 2000).

A progressão morfológica do câncer cervical propicia uma oportunidade ideal para o estudo da carcinogênese. Apesar de vários progressos no estudo da patogênese molecular, esclarecimentos adicionais necessitam ser feitos nesta área. A relação entre HIV e câncer cervical e entre os vírus HIV e HPV é complexa e ainda requer muitas pesquisas nas mais variadas perspectivas, objetivando-se alcançar a patogênese do câncer viral (CLARCK & CHETTY, 2002).

Visando-se ampliar nossos conhecimentos relativos à possível interação dos vírus HIV e HPV na evolução das neoplasias intra-epiteliais cervicais, é que nos propusemos a realizar este trabalho, utilizando-se, para tanto, da colheita da colpocitologia oncótica, da colposcopia e do estudo anatomopatológico das biópsias genitais que foram realizadas nas mulheres incluídas nesta pesquisa.

2 – OBJETIVOS

2- Objetivos

2.1- Objetivo geral

Propõe-se, o presente estudo, a avaliar a frequência das neoplasias intra-epiteliais cervicais em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana através da realização da colpocitologia oncótica, da colposcopia e de biópsias de lesões cervicais caso estejam presentes, para a confirmação do diagnóstico histopatológico. Além de estabelecer um perfil epidemiológico dessas pacientes, através do qual possamos diferenciá-las quanto ao diagnóstico, segmento clínico, tratamento e prognóstico das lesões que precedem o câncer invasor de colo uterino, alcançando sua prevenção.

2.2- Objetivos específicos

Nossos objetivos específicos foram dentre outros, mais especificamente, relacionar o achado das lesões pré-neoplásicas cervicais com os níveis hematológicos de CD4 e avaliar se o acompanhamento clínico ginecológico das pacientes infectadas pelo HIV deva ser diferenciado, quanto à periodicidade e quanto à necessidade de exames complementares mais detalhados.

3.1 - Caso

Para

suporte

HIV 1

Univer

CA

estudo

1.1

2.1

3.1

4.1

5.1

6.1

7.1

8.1

9.1

10.1

11.1

12.1

13.1

14.1

15.1

16.1

17.1

18.1

19.1

20.1

3 – CASUÍSTICA E METODOLOGIA

3.1- Casuística

Foram estudadas 100 mulheres, na faixa etária de 20 a 55 anos, sendo 36 pacientes soropositivas (grupo de estudo) e 54 pacientes soronegativas (grupo controle) para os vírus HIV 1 e 2, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

Adotaram-se os seguintes parâmetros como critérios de inclusão para os dois grupos estudados:

1. diagnóstico de infecção pelo vírus HIV feito através de dois testes ELISA, complementados por teste Western blot, segundo padrão do Ministério da Saúde no Brasil, com resultado abrangendo um período máximo de seis meses.
2. vida sexual ativa
3. realização de exame colposcópico, independentemente do resultado da colpocitologia oncótica.
4. mulheres que não foram submetidas a tratamento cirúrgico de histerectomia total.
5. ausência de ciclo gravídico-puerperal.

O projeto de pesquisa apresentado foi aprovado pelo Comitê de Ética do Núcleo de Medicina Tropical (ANEXO 1).

Todas as pacientes foram informadas, detalhadamente, quanto aos objetivos da pesquisa e, a seguir, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2).

Os dados epidemiológicos pormenorizados encontram-se no ANEXO 3.

3.2- Metodologia

A metodologia aplicada nesta pesquisa, para alcançarmos os objetivos anteriormente citados, baseou-se na avaliação clínico-ginecológica das pacientes incluídas no trabalho, assim como nas análises citológica, colposcópica, anatomopatológica, laboratorial e estatística dos espécimens obtidos.

3.2.1- Avaliação Clínica

Todas as pacientes selecionadas foram atendidas no ambulatório de ginecologia geral da Universidade do Estado do Pará, através de livre demanda.

As pacientes, na primeira consulta, foram submetidas à propedêutica ginecológica que incluiu as etapas de anamnese dirigida, exame físico geral e específico, conforme ficha protocolo (ANEXO 3).

Na anamnese obtivemos dados referentes à queixa principal, aos antecedentes pessoais e familiares e aos hábitos de vida.

No exame físico geral enfatizamos coloração das mucosas escleróticas, presença de edema visível, frequência respiratória e orientação psíquica.

O exame físico específico foi iniciado através das inspeções estática e dinâmica das glândulas mamárias, seguiu-se palpação mamária utilizando as manobras de Volpeau e Blood Good e finalizou-se com a expressão do complexo aréolo-papilar, a fim de observarmos alguma descarga papilar.

Seguiu-se ao exame das mamas, o exame da parede abdominal através de palpação profunda e superficial de todo abdome, sendo a região hipogástrica mais detalhadamente observada.

Iniciou-se, então, o exame dos genitais externos com a inspeção do tecido epitelial de revestimento do monte pubiano, das faces interna e externa dos pequenos e grandes lábios e finalizando-se, este tempo, com a palpação da região inguinal, bilateralmente.

Para a avaliação dos genitais internos foi realizado toque vaginal combinado unidigital e/ou bidigital a fim de se verificar a estática cérvico-uterina observando-se posição, volume, superfície e mobilidade do corpo e colo uterino. Os anexos uterinos representados pelas tubas e pelos ovários também foram avaliados neste momento.

Ressaltamos que o tempo do exame físico supracitado foi realizado, sempre, após a colheita da colpocitologia oncótica, como descreveremos adiante.

3.2.2- Análise citológica

Para a seleção dos casos estudados, as pacientes se submeteram à colheita tríplex de WIED contendo amostras citológicas dos fôrnices vaginais, da ectocérvice e da endocérvice, utilizando-se espátula de madeira do tipo Ayre e escova de nylon tipo “cervi-brush” para canal endocervical.

O material obtido pela esfoliação do tecido genital foi estendido em lâminas de vidro de espessura constante de 1mm, previamente identificadas e, imediatamente, fixadas com bomba de aerossol a base de álcool isopropílico e polietileno glicol. As lâminas foram acondicionadas, individualmente, em caixas plásticas de tamanho próprio para cada lâmina, agrupadas em recipiente maior para em seguida serem encaminhadas ao Laboratório de Patologia da Universidade do Estado do Pará (UEPA) para processamento citológico, segundo a técnica de PAPANICOLLAOU modificada.

As principais etapas do método de coloração de PAPANICOLLAOU incluíram: fixação do esfregaço com álcool absoluto; coloração dos núcleos celulares com hematoxilina de HARRIS; coloração do citoplasma celular com orange G6 e EA-36; diafanização com xilol. Essas etapas intercalaram-se com soluções de álcool etílico em diversas proporções com a finalidade de hidratar e desidratar as células, além de retirar o excesso dos corantes no esfregaço.

Foram selecionados todos os resultados, exceto aqueles nos quais o material colhido foi insatisfatório para análise, repetindo-se a coleta. Destacamos que quando observávamos processo inflamatório vaginal ou cervical intenso, realizávamos prévio

tratamento de acordo com as características físicas do conteúdo vaginal e pela sintomatologia relatada pela paciente. Esta conduta foi tomada a fim de que obtivéssemos esfregaços satisfatórios e evitássemos diagnósticos falso-positivos.

O diagnóstico das alterações citológicas encontradas fez-se de acordo com a classificação de Bethesda obedecendo os critérios de qualidade do esfregaço, diagnóstico geral e diagnóstico descritivo da citologia cérvico-vaginal obtida.

3.2.3- Análise colposcópica

Após anamnese, exame físico e colheita da colpocitologia oncótica as pacientes foram submetidas à colposcopia para observação de achados anormais. Utilizamos vídeo-colposcópio das marcas DF VASCONCELOS E INAMI, ambos com cinco lentes objetivas de aumento, filtros de luz de coloração azul e verde e com estativas fixas às mesas ginecológicas.

A análise da colposcopia foi feita segundo a Terminologia Colposcópica estabelecida em Roma, na Itália, em 1990, que inclui: a) Achados colposcópicos normais (epitélio escamoso original, epitélio colunar, zona de transformação normal); b) Achados colposcópicos anormais (epitélio aceto-branco, pontilhado, mosaico, leucoplasia, zona iodo-negativa, vasos atípicos); c) Achados colposcópicos sugestivos de câncer invasor; d) Achados colposcópicos insatisfatórios; e) Achados vários.

A fim de caracterizarmos as zonas de transformação anormais procedemos à seguinte sequência, própria do exame colposcópico: a) limpeza prévia do conteúdo vaginal com soro fisiológico e uso de filtro verde para evidenciarmos alterações vasculares; b) embrocação do colo uterino e vagina com solução de ácido acético a 2% para destacarmos as áreas aceto-reativas, identificando, assim, áreas normais e os achados colposcópicos anormais; c) o exame é finalizado com o uso de solução iodo-iodetada de SCHILLER para destacar as áreas anormais e propiciar biópsias melhor dirigidas pela colposcopia.

Os achados anormais foram biopsiados utilizando pinças de GAYLOR-MEDINA com 3,5 e 5,0 mm de diâmetro. Sendo o material fixado em solução de formol a 10% e

encaminhado para estudo histopatológico e confirmação diagnóstica. Obtivemos, no mínimo, três fragmentos teciduais para análise.

3.2.4- Análise histopatológica

As amostras teciduais após fixadas foram encaminhadas ao laboratório do Departamento de Patologia da UEPA para processamento histopatológico.

Os espécimens foram desidratados com álcool etílico, diafanizados pelo xilol e, a seguir, impregnados por parafina líquida de terceiro banho. A seguir foram efetuados cortes histológicos com 5 micrômetros de espessura com aparelho tipo MINOT. Os cortes foram corados com hematoxilina-eosina, segundo a técnica de MICHALANY (1981), e montados entre lâmina e lamínula, selados com ethelan e observados a microscopia óptica.

3.2.5- Análise laboratorial

As pacientes do grupo de estudo foram submetidas a exames laboratoriais hematológicos para verificarmos contagem de células CD4 séricas, a fim de definirmos seu perfil imunológico no momento da avaliação ginecológica e relacioná-lo com as lesões encontradas.

3.2.6- Análise estatística

Para análise da significância estatística das variáveis foram calculados os Testes Qui-quadrado (χ^2) e Exato de Fisher com nível de significância $\alpha = 0,05$. Os testes foram feitos no *software* "BioEstat 2.0". Os resultados significativos foram destacados com um *.

4 – RESULTADOS

Estudamos 100 mulheres que foram divididas em dois grupos: 36 mulheres HIV soropositivas e 54 soronegativas.

A tabela 1 demonstra a distribuição das pacientes de conformidade com a idade cronológica em anos. Observou-se que a faixa etária de maior número de pacientes no grupo das HIV positivas foi a de 34 a 40 anos correspondendo 25% do total deste grupo.

No grupo controle, o maior número de pacientes situou-se entre 20 a 24 anos, correspondendo cerca de 22,22% do total desse grupo.

Ao analisarmos os dois grupos observamos que a faixa etária de 35 a 39 anos, englobou o maior número de pacientes perfazendo 17% do total das pacientes estudadas.

A tabela 2 demonstra que o grau de escolaridade de 33,33% das pacientes soropositivas está inserido no grupo de ensino fundamental incompleto, assim como 38,89% das pacientes do grupo controle situa-se no mesmo patamar do índice de escolaridade.

Quanto ao hábito do tabagismo observamos que 80% do total em ambos os grupos não fumavam (tabela 3).

Não houve diferença significativa do ponto de vista estatístico, incluindo as variáveis: idade, escolaridade e hábito do tabagismo.

Quando analisamos o uso de drogas ilícitas entre os grupos, observamos diferença estatística significativa , sendo $p < 0,05$ (Teste Exato de Fischer), visto que nenhuma paciente do grupo soronegativo referiu o uso de drogas ilícitas e 16,67% das pacientes HIV positivas confirmaram usá-las (tabela 4).

Com referência às pacientes soropositivas, 88,89% negaram ter recebido transfusão de hemoderivados, assim como 96,30% das pacientes do grupo controle também negaram (tabela 5).

Quanto ao início da vida sexual das pacientes, expresso de acordo com a idade cronológica das mesmas, observou-se que 60,92% do total dos dois grupos teve a coitarca antes dos 18 anos de idade (tabela 6).

Na tabela 7 observamos que 48,57% das pacientes do grupo HIV positivo, assim como 71,15% das soronegativas referiram número de parceiros sexuais que variaram de um a três.

Não houve diferença estatisticamente significativa na análise dos grupos quanto: à transfusão de hemoderivados, à coitarca, e ao número de parceiros sexuais.

A maioria das pacientes incluindo os dois grupos estudados negou sintomas, tanto de corrimento como de dor pélvica, observando-se um total de 52,22% e 68,89%, respectivamente, dos sintomas questionados (tabelas 8 e 9).

O relato de infecções sexualmente transmissíveis (IST) pregressas demonstrou resultado estatístico com diferença significativa ($p < 0,05$) quando se aplica o Teste Qui-quadrado, constatando-se que 55,56% do grupo de mulheres HIV positivas referiram IST pregressas, enquanto que 81,48% das pacientes do grupo controle negaram-nas (tabela 10).

A tabela 11 denota as alterações colpocitológicas sugestivas de infecção pelo papilomavirus humano e que as mesmas estavam ausentes em 64% do total de ambos os grupos.

Das colposcopias realizadas nas pacientes soropositivas, 58,33% apresentaram-se sem anormalidades e no grupo controle 66,67% também se apresentaram normais (tabela 12).

Inexistiu diferença estatística significativa nos grupos quando consideramos as citologias oncóticas cérvico-vaginais e as colposcopias realizadas.

A tabela 13 demonstra presença do papilomavirus humano (HPV) em 80% das biópsias realizadas nas pacientes soropositivas enquanto que esse percentual no grupo controle foi de 83,3%.

O uso do esquema antiretroviral (ARV) pelas pacientes soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana atingiu proporção de 91,67%, ou seja, apenas três pacientes de um total de 36 do grupo estudado não aderiram ao esquema ARV. Esta diferença foi estatisticamente significativa com $p < 0,05$ (Teste de Qui-quadrado). (tabela 14)

A tabela 15 ressalta a análise dos níveis de CD4 no grupo de pacientes HIV positivas demonstrando que 81,82% eram pacientes com níveis de CD4 acima de 200 células / mm³, ou seja, pacientes consideradas imunocompetentes. Este resultado se mostrou estatisticamente significativo com $p < 0,05$ (Teste do Qui-quadrado).

TABELA 1: Distribuição das pacientes de acordo com a idade cronológica no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO IDADE (em anos)	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
20 a 24	2	5.56	12	22.22	14	15.56
25 a 29	8	22.22	8	14.81	16	17.78
30 a 34	9	25.00	6	11.11	15	16.67
35 a 39	8	22.22	9	16.67	17	18.89
40 a 44	3	8.33	10	18.52	13	14.44
45 ou mais	6	16.67	9	16.67	15	16.67
TOTAL	36	40.00	54	60.00	90	100.0

n- número de casos

TABELA 2: Distribuição das pacientes de acordo com o nível de escolaridade no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO Escolaridade	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Analfabeta	0	0.00	1	1.85	1	1.11
Ens. Fund. Incompleto	12	33.33	21	38.89	33	36.67
Ens. Fund. Completo	2	5.56	8	14.81	10	11.11
Ens. Médio Incompleto	11	30.56	6	11.11	17	18.89
Ens. Médio Completo	10	27.78	15	27.78	25	27.78
Ens. Superior Incompleto	1	2.78	2	3.70	3	3.33
Ens. Superior Completo	0	0.00	1	1.85	1	1.11
TOTAL	36	40.00	54	60.00	90	100.0

n- número de casos

TABELA 3: Distribuição das pacientes de acordo com o hábito de tabagismo no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO TABAGISMO	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM	7	19.44	11	20.37	18	20.00
NÃO	29	80.56	43	79.63	72	80.00
TOTAL	36	40.00	54	60.00	90	100

n- número de casos

TABELA 4: Distribuição das pacientes de acordo com o uso de drogas ilícitas no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

USO DE DROGAS ILÍCITAS	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM*	6	16.67	0	0.00	6	6.67
NÃO	30	83.33	54	100.00	84	93.33
TOTAL	36	40.00	54	60.00	90	100

p* < 0.05 (Teste Exato de Fischer)

n- número de casos

TABELA 5: Distribuição das pacientes de acordo com o relato de transfusão de hemoderivados no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO Transfusão	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM	4	11.11	2	3.70	6	6.67
NÃO	32	88.89	52	96.30	84	93.33
TOTAL	36	40.00	54	60.00	90	100

n- número de casos

TABELA 6: Distribuição das pacientes de acordo com a idade cronológica de início da vida sexual no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO Coitarca (anos)	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Menor de 18	24	68.57	29	55.77	53	60.92
18 ou mais	11	31.43	23	44.23	34	39.08
TOTAL	35	40.23	52	59.77	87	100

Sem informação: 03 pac.

n- número de casos

TABELA 7: Distribuição das pacientes de acordo com o número de parceiros sexuais no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

Nº DE PARCEIROS	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
1 a 3	17	48.57	37	71.15	54	62.07
4 a 6	7	20.00	11	21.15	18	20.69
7 a 9	2	5.71	1	1.92	3	3.45
10 ou mais	9	25.71	3	5.77	12	13.79
TOTAL	35	40.23	52	59.77	87	100

n- número de casos

TABELA 8: Distribuição das pacientes de acordo com a queixa de corrimento vaginal no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO Corrimento	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM	17	47.22	26	48.15	43	47.78
NÃO	19	52.78	28	51.85	47	52.22
TOTAL	36	40.00	54	60.00	90	100

n-número de casos

TABELA 9: Distribuição das pacientes de acordo com a queixa de dor pélvica no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO Dor Pélvica	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM	12	33.33	16	29.63	28	31.11
NÃO	24	66.67	38	70.37	62	68.89
TOTAL	36	40.00	54	60.00	90	100

n- número de casos

TABELA 10: Distribuição das pacientes de acordo com o relato de doenças sexualmente transmissíveis (DST's) pregressas no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

DST's Pregressas	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM*	20	55.56	10	18.52	30	33.33
NÃO	16	44.44	44	81.48	60	66.67
TOTAL	36	40.00	54	60.00	90	100

$p^* < 0.05$ (Qui-Quadrado)

n- número de casos

TABELA 11: Distribuição das pacientes de acordo com as alterações celulares sugestivas de infecção pelo papilomavírus humano observadas na colpocitologia oncótica (PCCU) no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

NIC E/OU HPV NO PCCU	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
PRESENÇA	11	30.56	15	27.78	26	28.89
AUSÊNCIA	25	69.44	39	72.22	64	71.11
TOTAL	36	40.00	54	60.00	90	100

$p > 0.05$ (Qui-Quadrado)

n- número de casos

TABELA 12: Distribuição das pacientes de acordo com os resultados do exame colposcópico no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO COLPOSCOPIA	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	N	%
Normal	21	58.33	36	66.67	57	63.33
Anormal	15	41.67	18	33.33	33	36.67
TOTAL	36	40.00	54	60.00	90	100

$p > 0.05$ (Qui-Quadrado)

n- número de casos

TABELA 13: Distribuição das pacientes de acordo com as alterações celulares sugestivas de infecção pelo papilomavírus humano observadas nas biópsias genitais realizadas no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

NIC E/OU HPV NA BIÓPSIA	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
PRESENÇA	12	33.33	15	27.78	27	30.00
AUSÊNCIA	3	8.33	3	5.56	6	6.67
NÃO REALIZADAS	21	58.33	36	66.67	57	63.33
TOTAL	36	40.00	54	60.00	90	100.00

$p > 0.05$ (Qui-Quadrado)

n- número de casos

TABELA 14: Distribuição das pacientes HIV soropositivas de acordo com a utilização do esquema anti-retroviral (ARV), atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

ARV	n	%
SIM*	33	91.67
NÃO	3	8.33
TOTAL	36	100.0

p* < 0.05 (Qui-Quadrado)

n- número de casos

TABELA 15: Análise dos níveis de linfócitos CD4 no grupo de pacientes HIV soropositivas, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

CD 4	n	%
< = 200	6	18.18
> 200*	27	81.82
TOTAL	33	100.0

03 sem informação

p* < 0.05 (Qui-Quadrado)

n- número de casos

5 – DISCUSSÃO

Apesar dos avanços no conhecimento sobre a patogênese da infecção pelo HIV e do advento da terapia anti-retroviral potente, a epidemia de HIV/AIDS continua a crescer, de forma evidente na população feminina. A morbidade e a mortalidade relacionadas à epidemia têm tido impacto crescente entre os menos favorecidos socialmente e entre os mais jovens, estando as mulheres sempre extensivamente representadas nestes grupos (GRINSZTEJN, 2002).

A feminização da epidemia é um achado dominante da evolução desfavorável da doença no Brasil. De acordo com a UNAIDS o Brasil se encontra entre os quatro países do mundo com maior número de casos de AIDS notificados (BRITO et al., 2001; GRINSZTEJN, 2002).

Globamente, as mulheres representam atualmente 43% dos adultos vivendo com HIV/AIDS, sendo esta proporção crescente ao longo do tempo. A pandemia tende a uma paridade de gênero, ou seja, uma proporção de casos de 1:1 entre homens e mulheres vivendo com AIDS, determinando seu profundo impacto na saúde da mulher em todo o mundo (BRITO et al., 2001; GRINSZTEJN, 2002; HADER et al., 2001; LOPES et al., 2001).

Dentre as manifestações ginecológicas mais importantes nas mulheres com infecção pelo HIV, estão o câncer cérvico-uterino invasivo e suas lesões precursoras representadas pelas neoplasias intra-epiteliais cervicais de graus I, II, III (BELEC et al., 1996; ELLERBROCK et al., 2000; GOODMAN et al., 1999; SIX et al., 1998).

Várias pesquisas realizadas no mundo inteiro demonstram a existência de fatores predisponentes ao desenvolvimento das lesões cervicais, dentre as quais citam-se: coitarca precoce, promiscuidade sexual, infecções sexualmente transmissíveis, tabagismo, métodos hormonais de contracepção, "status" imunológico, citocinas e fatores de crescimento celular (AUBURN & CARTER, 2000; CALORE et al., 1995; GOMPEL & KOSS, 1997; SOUTHERN & HERRINGTON, 1998).

A maior incidência de doenças sexualmente transmissíveis, sobretudo em mulheres jovens conferiu ao Brasil o mais rápido aumento de casos de AIDS na população feminina descrito no mundo (LOPES et al., 2001).

A coitarca precoce é importante fator no desenvolvimento de lesões cérvico-uterinas, possibilitando maior multiplicidade de parceiros, e maior oportunidade de adquirir infecções sexualmente transmissíveis, incluindo AIDS (SOUTHERN & HERRINGTON, 1998).

Em nosso estudo constatamos que a maioria das pacientes em ambos os grupos tiveram sua vida sexual iniciada na adolescência. No grupo das soropositivas esta frequência alcançou 68,57%, ratificando a coitarca como comportamento de risco para infecção pelo HIV e para o aparecimento de lesões cervicais uterinas.

A multiplicidade de parceiros, incluindo sexo casual e sexo comercial tornam-se fortes modos de expressão sexual aumentando o risco de disseminação das infecções sexualmente transmissíveis (LOPES et al., 2001; PIPER et al., 1999; SANTOS et al., 2000; RICHARDSON, 2002; VERNON et al., 1999).

Em nossa análise verificamos que o número de parceiros referidos por ambos os grupos foi semelhante, sendo que a maioria das pacientes relatou número de parceiros que variou de um a três. Acreditamos que esta variável não influenciou nos resultados encontrados.

O nível de escolaridade é utilizado como variável padrão de situação sócio-econômica e o fenômeno de pauperização vem sendo caracterizado pelo aumento de proporção de casos de AIDS em indivíduos de baixa escolaridade, diferentemente do que ocorreu nos primeiros anos da pandemia, em que a maioria dos infectados tinha nível médio ou superior. Hoje 74% dos infectados são analfabetos ou haviam completado o ensino fundamental (BRITO et al., 2001).

A maioria das pacientes HIV positivas do nosso estudo teve como patamar de escolaridade o ensino fundamental incompleto, ratificando o que os estudos epidemiológicos vêm demonstrando, atualmente.

A faixa etária representada pela maioria das pacientes HIV positivas foi de 30 a 34 anos de idade, verificada em nosso estudo. Segundo dados do Ministério da Saúde no

Brasil, entre as mulheres acometidas a faixa etária mais representativa situa-se entre 20 e 39 anos (Boletim Epidemiológico AIDS, Brasil, 1980 a 2001).

O seguimento dos usuários de drogas injetáveis contaminados pelo HIV mantém-se em expansão. Correspondendo, hoje, a 99% dos casos de AIDS por transmissão sangüínea. Na década de 80 a transmissão sangüínea se dava nos indivíduos que se submetiam a transfusões de hemoderivados (BRITO et al., 2001; RACHID & SCHECHTER, 2000)

Nossos resultados quanto à utilização de drogas ilícitas obtiveram índices significativos, visto que todas as pacientes do grupo controle negaram tal comportamento de risco. No grupo das pacientes soropositivas seis pacientes referiram uso pregresso ou atual de drogas, administradas por vias diversas.

O resultado acima suscita a questão da veracidade de informações referidas pelas pacientes do grupo controle, pois julgamos ser pouco provável que num grupo de 54 mulheres inexistassem usuárias de drogas ilícitas ou que seus parceiros não o fizessem.

O papilomavirus humano (HPV) tem sido identificado como o principal fator etiológico no desenvolvimento do câncer cervical uterino (AHDIEH ET AL., 2001; BRAUN, 1994; BRANCA et al., 1995; CAPIELLO et al., 1997; GONÇALVES, 1998; UBERTI-FOPPA et al., 1998) .

Hoje sabemos da existência de, aproximadamente, trinta tipos de HPV descritos que comprometem o trato genital humano (FARTHING et al., 1994; LORINCZ, 1996; NORONHA et al., 1999; PINHEIRO & VILLA, 2001; SEDLACEK, 1999; SOUTHERN & HERRINGTON, 1998). Com detecção recorrente do DNA do HPV em lesões pré-neoplásicas e neoplásicas genitais foi possível a categorização dos tipos virais em grupo de alto risco e de baixo risco oncogênico (PONTES, 2001).

Os tipos de HPV 16 e 18 estão associados com o desenvolvimento do carcinoma de colo uterino de células escamosas em pacientes com infecção pelo HIV (AYNAUD et al., 1998; EL-ATTAR & EVANS, 1999).

Mulheres infectadas pelo HIV apresentam grande risco de desenvolverem lesões escamosas intra-epiteliais cervicais. Entretanto, pouco se sabe a respeito das causas de tal associação (ELLERBROCK et al., 2000).

Vários estudos demonstraram elevada prevalência e maior gravidade das infecções do trato genital inferior em mulheres infectadas pelo HIV (GRINSZTEJN, 2002). Estas infecções são especialmente importantes porque parte destas mulheres tem uma história de práticas sexuais de risco e história prévia de infecções sexualmente transmissíveis. Diversos trabalhos descrevem uma associação entre outras infecções genitais e o HIV, incluindo a sífilis, o herpes genital e o condiloma acuminado (GRINSZTEJN, 2002; EL-ATTAR & EVANS, 1999; CAPIELLO et al., 1997; DUARTE, 2000; LOPES et al., 2001; MANARA et al., 1999; WRIGHT & SUN, 1997).

Nosso estudo propôs-se analisar a frequência de neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) em mulheres soropositivas para o HIV, através da realização da colheita de colpocitologia oncótica, exame colposcópico e realização de biópsia genital. Este último exame foi realizado mediante colposcopias que demonstravam achados anormais. Obtivemos a contagem de células CD4, neste estudo, a fim de melhor observarmos o "status" imunológico das pacientes envolvidas correlacionando-o com os resultados obtidos.

No grupo controle foi realizado teste sorológico para o HIV 1 e 2, assim como todos os exames acima citados.

Nossos resultados demonstraram que a frequência de neoplasias intra-epiteliais cervicais foi semelhante entre os dois grupos estudados, 33,3% e 27,7%, respectivamente no grupo HIV soropositivo e no grupo controle.

Observamos também que mais do que 80% das pacientes HIV positivas apresentavam contagem de linfócitos CD4 acima de 200 células /mm³.

RUSSOMANO et al. (2000) descreve como portadora de imunodeficiência severa a paciente soropositiva para o HIV que apresente contagem laboratorial de CD4 menor que 200 células /mm³.

AYNAUD (1998) & BAKER (1994) mostraram em estudo que mulheres com CD4 menor que 200 células / mm³ tiveram uma incidência maior de displasias e câncer invasor do que pacientes com contagem de CD4 superior a 500 células / mm³.

A debilidade da resposta celular imune tanto da depleção induzida pelo HIV quanto por inibição iatrogênica da ativação de linfócitos CD4, influenciam na progressão das lesões cervicais induzidas pelo HPV (PETRY et al., 1994).

O papilomavirus humano e o HIV parecem ser cofatores importantes para o desenvolvimento de displasias cérvico-uterinas e carcinomas genitais. Indivíduos que são soropositivos para o HIV tem uma prevalência aumentada de infecções pelo HPV, uma mais rápida progressão das lesões pré-neoplásicas e um maior número de carcinomas invasivos. A presença do DNA viral em concomitância com o HIV e o potencial para transformação maligna também parece estar relacionado com o grau de imunossupressão. Indivíduos com CD4 abaixo de 200 células / mm³ apresentam elevado risco (CHOPRA & TYRING, 1997; DRAPKIN et al., 1997; PALEFSKY et al., 1999; VOLKOW et al., 2001).

HEARD et al.(1998) analisaram 300 mulheres HIV positivas e correlacionaram a infecção pelo HPV com o estado imunológico das mesmas. A análise de patologia cervical foi feita através de colpocitologia oncótica, de colposcopia e de biópsia do colo uterino quando esta foi necessária. Estudo semelhante ao que realizamos. Os autores acima citados observaram que as pacientes com CD4 menor que 200 células / mm³ apresentaram com mais frequência infecção por HPV de alto risco oncogênico. E concluíram que a imunossupressão favorece infecções cervicais por este tipo de HPV, clinicamente expresso pelas NIC em mulheres HIV positivas.

SOPRACORDEVOLLE et al.(1996) verificaram em uma série de 51 pacientes HIV positivas que não houve relação entre a contagem de CD4 com o grau de displasia encontrado. Isto sugere que a expressão do HPV quando associado à displasia é um complexo processo nos quais fatores de risco para neoplasias genitais estão relacionados , sendo que o papel do HIV precisa de melhor definição.

A alta incidência de infecções sexualmente transmissíveis (IST) sobretudo em mulheres jovens, conferiu ao Brasil o mais rápido aumento de casos de AIDS na população feminina descrito no mundo (LOPES et al., 2001). O que nosso estudo vem corroborar pois demonstrou que as infecções sexualmente transmissíveis foram mais freqüentes nas pacientes soropositivas demonstrando um comportamento de risco deste grupo em relação ao grupo controle.

Dentre estas foram citadas com maior freqüência: sífilis, gonorréia, tricomoníase, condilomatose e herpes genital. Em algumas pacientes foram identificadas clinicamente e através de exames laboratoriais.

CALORE et al. (1995) em estudo envolvendo 147 citologias cervico-vaginais de mulheres soropositivas, enfatiza a alta freqüência de NIC e HPV nas mesmas. Sendo possível que fatores imunológicos e a promiscuidade sexual estejam envolvidos neste fenômeno.

Quando uma doença sexualmente transmissível (DST) é diagnosticada, é de suma importância fazer a pesquisa de outras infecções concomitantes. Assim como o acometimento anorretal das mesmas, com objetivo de prevenir seqüelas graves. Indivíduos com infecção pelo HIV são mais susceptíveis às manifestações anais das DST e podem desenvolver lesões mais graves unicamente pela ação do HIV. Tratamentos diferenciados devem ser utilizados quando os comparamos com a população em geral (EL-ATTAR & EVANS, 1999).

GREENBLATT et al. (1999) sugerem que as mulheres infectadas pelo HIV quando comparadas às não infectadas, apresentam maior freqüência de infecções prévias do trato genital, menor atividade sexual após o diagnóstico da infecção pelo HIV e menor prevalência de IST agudas.

No Instituto Evandro Chagas, foi detectada uma prevalência de candidíase vulvovaginal de 20,9%, 18,2% de vaginose bacteriana, 9,8% de tricomoníase, 1% de cervicite gonocócica, 2,7% de infecção por *Clamídia* e 51,2% de infecção por HPV, sendo que destes 92% de alto risco oncogênico na coorte de mulheres infectadas pelo HIV na primeira avaliação ginecológica a que foram submetidas (GRINSZTEJN, 2002)

O estudo acima demonstra a alta prevalência de infecção genital pelo HPV em mulheres infectadas pelo HIV. No nosso estudo observamos alterações sugestivas de HPV na colpocitologia oncótica semelhantes nos dois grupos estudados porém com uma frequência de aproximadamente 30%. Quando realizamos biópsias genitais observamos as alterações sugestivas de HPV, também semelhantes nos dois grupos analisados com uma frequência em torno de 30%.

Um achado significativo do nosso estudo foi que a maioria das mulheres infectadas pelo HIV (91,67%) aderiu ao esquema anti-retroviral prescrito e acompanhado pelo Centro de Referência a AIDS em Belém. O que somado a uma imunidade preservada das pacientes infectadas, acreditamos terem sido os fatores preponderantes na frequência semelhante de neoplasias intra-epiteliais cervicais entre os dois grupos estudados.

Vários anti-retrovirais e combinações destas drogas são igualmente eficazes em homens e mulheres infectados pelo HIV, embora o perfil de toxicidade possa diferir (GRINSZTEJN, 2002).

O uso de agentes anti-retrovirais potentes e esquemas profiláticos efetivos contra patógenos oportunistas tem um profundo impacto na sobrevida de indivíduos infectados pelo HIV. Assim as mulheres infectadas têm uma maior sobrevida e podem desenvolver um precursor do câncer cervical em algum momento durante a evolução da infecção por HIV. Portanto é imperativo que essas mulheres participem de programas de triagem de câncer cervical (ELLERBROCK et al., 2000)

A terapia anti-retroviral pode resultar na redução da prevalência de neoplasias intra-epiteliais escamosas apesar de infecção persistente por HPV de alto risco oncogênico (VONAU & BOAG, 2000; CUBIE et al., 2000; GONÇALVES, 1998).

Segundo estudo francês citado por CUBIE et al. (2000) quanto à utilização da terapia anti-retroviral, verificou-se uma redução de 69% para 53% da prevalência das lesões precursoras do câncer de colo uterino, em um período de 5 meses de observação, incluindo regressão de lesões de alto grau para baixo grau e de baixo grau para a normalidade.

No estudo de ELLERBROCK et al. (2000) que incluiu um total de 328 mulheres infectadas pelo HIV e 325 mulheres não infectadas sem evidência de NIC, de acordo com o exame de colpocitologia oncótica ou colposcopia, observou-se que uma em cada cinco mulheres infectadas pelo HIV sem evidências de doença cervical, no início do estudo, desenvolveu lesões escamosas intra-epiteliais cervicais (NIC) confirmadas por biópsia dentro do período de três anos, enfatizando a importância de programas de triagem de câncer cervical nesta população.

Um total de 328 mulheres infectadas pelo HIV e 325 mulheres não infectadas sem evidência de NIC, de acordo com o exame de colpocitologia oncótica ou colposcopia foram analisadas no início do estudo supracitado.

As características de infecção pelo HPV nas mulheres infectadas pelo HIV levaram os CDC a recomendarem uma estratégia especial de rastreio do câncer cervical e suas lesões precursoras nesta população. Iniciando-se por avaliação ginecológica completa, incluindo colpocitologia oncótica e exame pélvico (BRANCA et al., 2001; GRINSZTEJN, 2002)

A colpocitologia oncótica cérvico-vaginal, no primeiro ano, deve ser obtida duas vezes, após o diagnóstico da infecção pelo HIV. Se os resultados forem normais, preconizam-se exames anuais. Os exames serão mais freqüentes em situações como: exames prévios anormais, infecção pelo HPV, após tratamento de NIC e contagem de células CD4 abaixo de 200 (GRINSZTEJN, 2002)

A colposcopia deverá ser indicada na presença de qualquer anormalidade na colpocitologia, e nas mesmas situações acima citadas. Devem ser feitas biópsias no momento da colposcopia para confirmar anormalidades citológicas e/ou áreas anormais visualizadas durante o exame. A vagina, a vulva e a região perianal também são avaliadas no momento da colposcopia (GRINSZTEJN, 2002; RUSSOMANO et al., 2000)

AUGE et al.(2000) acreditam que as recomendações do “American College of Obstetricians and Gynecologists”(ACOG) atendem às necessidades das pacientes HIV soropositivas com manifestações ginecológicas. Em 1993, o ACOG estabeleceu a necessidade da associação do exame colposcópico com a colpocitologia. Em relação às pacientes HIV positivas com contagem de linfócitos CD4 superior a 200/mm³, o ACOG

preconiza colpocitologia e exame colposcópico a cada seis meses. Naquelas em que os valores são inferiores ao mencionado, recomenda-se exame citológico a cada três meses e colposcopia a cada seis meses.

Apesar do resultado de nossa pesquisa ter demonstrado uma frequência de lesões precursoras do câncer de colo uterino semelhante entre pacientes soropositivas e soronegativas para o HIV, entendemos que a vigilância do trato genital inferior feminino de pacientes infectadas pelo HIV deva ser realizada com breves intervalos. E que este rastreamento seja feito sempre através da associação da colpocitologia oncótica e da colposcopia, visto que pode haver discrepância entre estes exames.

Não devemos deixar de questionar a integração entre saúde reprodutiva e prevenção primária e secundária das DST/AIDS, como nos adverte VILLELA (2001). As mulheres são grandes usuárias dos serviços de saúde, por demandas relativas à saúde sexual e reprodutiva, e isto é notório. Assim, esses espaços se tornam ideais para enfatizarmos medidas preventivas de saúde da mulher, redimensionando o olhar sobre o corpo feminino que se tornará mais que um aparelho reprodutivo (SANTOS et al., 2000)

CONCLUSÕES

- 1- Mulheres soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana com contagem de linfócitos CD4 acima de 200 células /mm³, em uso do esquema antiretroviral, apresentaram frequência de neoplasias intra-epiteliais cervicais semelhante a encontrada no grupo controle.
- 2- As infecções sexualmente transmissíveis, a coitarca precoce e o uso de drogas ilícitas apresentaram-se como fatores de risco preponderantes no grupo das soropositivas que, provavelmente, contribuíram para aquisição da infecção pelo HIV.
- 3- A infecção do trato genital inferior feminino pelo papilomavírus humano é o cofator mais importante para o desencadeamento das neoplasias intra-epiteliais cervicais, tanto em mulheres infectadas pelo HIV como em mulheres soronegativas.
- 4- A associação dos exames de colpocitologia oncótica cérvico-vaginal e da colposcopia ampliam o diagnóstico precoce das lesões precursoras do câncer uterino cervical e das infecções genitais do trato genital inferior feminino pelo HPV.
- 5- A sistematização do atendimento ginecológico à mulher soropositiva para o HIV deve ser diferenciado.

RESUMO

Dentre as manifestações ginecológicas mais importantes nas mulheres soropositivas para o HIV, estão o câncer do colo uterino e as neoplasias intra-epiteliais cervicais que lhe são as lesões precursoras. Neste estudo foram analisadas 36 mulheres soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana e 54 soronegativas, com a finalidade de analisar a frequência de lesões precursoras do câncer uterino cervical. Todas as pacientes foram submetidas ao exame clínico ginecológico, colheita de colpocitologia cérvico-vaginal, colposcopia e à biópsia genital quando o exame colposcópico revelava achados anormais. Nas pacientes soropositivas foram quantificados os linfócitos com receptores CD4 e verificado a aderência ao esquema antiretroviral. Os resultados demonstraram que a frequência das neoplasias intra-epiteliais cervicais foi semelhante nos dois grupos estudados. Observamos ainda que a maioria das pacientes soropositivas apresentavam contagem de CD4 acima de 200 células / mm³, ou seja eram consideradas imunocompetentes. E que trinta e três pacientes das trinta e seis estudadas eram aderentes ao esquema antiretroviral. Concluimos que as mulheres HIV soropositivas consideradas imunocompetentes e em uso de antiretrovirais apresentaram frequência de neoplasias intra-epiteliais cervico-uterinas semelhantes às mulheres soronegativas incluídas neste estudo. Observamos, ainda, que o HPV é importante cofator no desenvolvimento das neoplasias intra-epiteliais cervicais.

ABSTRACT

Cervical cancer and its precursor lesions are the most important gynecologic manifestations of human immunodeficiency virus infection. Thirty six women infected with human immunodeficiency virus (HIV) and fifty four uninfected were studied to evaluate the frequency by cervical squamous intraepithelial lesions (SILs), the precursors to invasive cervical cancer. All patients were interviewed and had a gynecologic examination including Papanicolaou (Pap) test and colposcopy. Biopsies were done on colposcopic abnormalities. The CD4 cell levels were assessed in HIV infected women and we asked about use of antiretroviral therapy on incidence of SILs, and almost all them used the drugs. The results showed that the frequency of SILs was similar in the two groups. The most of infected women had CD4 levels over than 200 cells/mm^3 . They were considered immunocompetent. And thirty three women from thirty six used antiretroviral therapy. In our study the women infected with human immunodeficiency virus, using antiretroviral therapy, with immunocompetent status, had the same frequency of SILs observed on uninfected women

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADIMORA, A. A.; QUINILVAN, E. B. Human papillomavirus infections. Recent findings on progression to cervical cancer. **Postgrad. Med.**, Carolina do Norte, v.98, n.3, p.115-6, 1995.

AHDIEH, L.; KLEIN, R. S.; BURK, R.; CU-UVIN, S.; SCHUMAN, P.; DUERR, A.; SAFACIAN, M.; ASTEMBORSKI, J.; DANIEL, R.; SHAH, K Prevalence, incidence and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus(HIV)-negative women. **J. Infect. Dis.**, Vancouver, v.184, n.6, p.682-90, 2001.

AUBURN, K. J.; CARTER, T. W. Treatment of human papillomavirus gynecologic infections. **Clin. Lab. Med.**, Nova York, v.20, n.2, p.407-22, 2000.

AUGE, A. P. F.; PIATO, S.; FRADE, A. B.; PAES, R. P.; MOURA, C. M. C.; SANTOS, A. D.; VAZ, A. Frequência de neoplasia intra-epitelial cervical em portadoras do vírus da imunodeficiência humana. **RBGO**, São Paulo, v.22, n.9, p.573-7, 2000.

AYNAUD, O.; PIRON, D.; BARRASSO, R.; POVEDA, J. Comparison of clinical, histological and virological symptoms of HPV in HIV-1 infected men and immunocompetent subjects. **Sex. Transm. Inf.**, França, v.74, p.32-4, 1998.

BAKER, D. A. Management of the female HIV-infected patient. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, Liverpool, v.10, n.8, p.935-8, 1994.

BARBERIS, M. C.; VAGO, L.; CECCHINI, G.; BRAMERIO, M.; BANFI, G.; D'AMICO, M.; CANNONE, M. Local impairment of immunoreactivity in HIV-infected women with HPV-related squamous intraepithelial lesions of the cervix. **Tumori**, Itália, v. 84, p.489-92, 1998.

BARTLETT, J.G. **Medical Management of HIV Infection**, Baltimore, 1998, Port City Press, 80p.

BELEC, L.; TÉVI-BÉNISSAN, C.; DUPRÉ, T.; MOHAMED, A. S.; PRAZUCK, T.; GILQUIN, J.; KANGA, J.; PILLOT, J. Comparison of cervicovaginal humoral immunity in clinically asymptomatic (CDC A1 and A2 category) patients with HIV-1 and HIV-2 infection. **J. Clin. Immunol.**, França, v.16, n.1, p.12-9, 1996.

BERGERON, C. Lesões pré-cancerosas malpighianas do colo uterino. In: GOMPEL, C.; ROSS, L. G. **Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas**, São Paulo, 1997, Editora Manole, p. 79-105.

BIOLO, A.; SELIGMAN, B.G.S.; SPRINZ, E. Fisiopatogenia e Evolução Natural da Doença: Fases da Infecção. In: SPRINZ, E.; FINKELSZTEJN, A. **Rotinas em HIV e AIDS**, Porto Alegre, 1999, Editora Artmed, p.25-9.

BOCCALON, M.; TIRELLI, U.; SOPRACORDEVOLE, F.; VACCHER, E. Intra-epithelial and invasive cervical neoplasia during HIV infection. **Eur. J. Cancer**, Itália, v.32^A, n.13, p.2212-7, 1996.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO (julho a setembro de 2001).Disponível em: www.aids.gov.br. Acessado em: 13 de julho de 2002.

BRANCA, M.; DELFINO, A.; ROSSI, A.; JACOMINI, G.; LEONCINI, L.; RITI, M. G.; MOROSINI, P. L. Cervical intra-epithelial neoplasia and human papilovirus related lesions of the genital tract in HIV positive women. **Eur. J. Gynecol. Oncol.**, Itália, v. 15, n.5, p.410-7, 1995.

BRANCA, M.; ROSSI, E.; ALDERISIO, M.; MIGLIORE, G.; MOROSINI, P. L.; VECCHIONE, A.; SOPRACORDEVOLE, F.; MUDU, P.; LEONCINI, L.; SYRJANEN, K. Performance of cytology and colposcopy in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV-positive and HIV-negative women. **Cytopathol.**, Itália, v.12, p.84-93, 2001.

BRAUN, L. Role of human immunodeficiency virus infection in the pathogenesis of human papillomavirus-associated cervical neoplásica. **Am. J. Pathol.**, Ilhas Rhode, v.144, n.2, p.209-14, 1994.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Rev. Soc.Bras.Med. Trop.**, Uberaba, v.34, n.2, p.1-9, 2001.

BRYAN, J. T.; STOLER, M. H.; TYRING, S. K.; McCLOWRY, T.; FIFE, K. H.; BROWN, D. R. High-grade dysplasia in genital wart from two patients infected with the human immunodeficiency virus. **J. Med. Virol.**, USA, v.54, p.69-73, 1998.

BYRNES, D. M.; ANTONI, M. H.; GOODKIN, K.; EFANTIS-POTTER, J.; ASTHANA, D.; SIMON, T.; MUNAJJ, J.; IRONSON, G.; FLETCHER, M. A. Stressful events, pessimism, natural killer cell cytotoxicity, and cytotoxic/suppressor T cells in HIV + black women at risk for cervical cancer. **Psycho. Med.**, USA, v.60, p.714-22, 1998.

CALORE, E. E.; CAVALIERE, M. J.; CALORE, N. M. P. – Squamous intraepithelial lesions in cervical smears of human immunodeficiency virus-seropositive adolescents. **Diag. Cytopathol.**, São Paulo, v.18, n.2, p.91-2, 1998.

CALORE, E. E.; CAVALIERE, M. J.; SHIRATA, N. K.; ARAÚJO, M. F. Papillomavirus in cervicovaginal smears of women infected with human immunodeficiency virus. **Rev. Paul. Med.**, São Paulo, v.113, n.6, p.1009-11, 1995.

CAPIELLO, G.; GARBUGLIA, A. R.; SALVI, R.; REZZA, G.; GIULIANI, M.; PEZZOTTI, P.; SULIGOI, B.; BRANCA, M.; MIGLIORE, G.; POMPONI, D. F.; D'UBALDO, C.; IPPOLITO, G.; GIACOMINI, G.; BENEDETTO, A. HIV infections increases the risk of squamous intra-epithelial lesions in women with HPV infection: an analysis of HPV genotypes. **Int. J. Cancer**, Itália, v.72, p.982-6, 1997.

CASOS DE AIDS EM INDIVÍDUOS DO SEXO FEMININO, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA E ANO DE DIAGNÓSTICO. **Boletim Epidemiológico AIDS**, Brasil, 1980 A 2001. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acessado em: 08 de julho de 2002.

CHIASSEON, M. A.; ELLERBROCK, T. V.; BUSH, T. J.; SUN, X.; WRIGHT, T. C. - Increased prevalence of vulvovaginal condyloma and vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. **Obstet. Gynecol.**, Nova York, v. 89, n. 5, p. 690-4, 1997.

CHOPRA, K. F.; TYRING S. K. The impact of the human immunodeficiency virus on the human papillomavirus epidemic. **Arch Dermatol**, USA, v. 133, n. 5, p. 629-33, maio 1997.

CLARK, B.; CHETTY, R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. **Mol. Pathol.**, África do Sul, v.55, n.1, p.19-24, 2002.

CUBIE, H. A.; SEAGAR A. L.; BEATTIE G. J.; MONAGHAN S.; WILLIAMS A. R. W. A longitudinal study of HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. **Sex Transm Infect**, Edinburgo, v. 76, n. 4, p. 257-261, 2000.

DARAI, E.; WALKER-COMBROUZE, F.; BÉNIFLA, J.; HÉNIN, D.; FELDMANN, G.; MADELENAT, P.; SCOAZEC, J. E-Cadherin and CD44 expression in cervical intraepithelial neoplasia: comparison between HIV-positive and HIV-negative women and correlation with HPV status. **Gynecol. Oncol.**, Paris, v.76, p.56-62, 1999.

DEL MISTRO, A. & BIANCHI, L. C. HPV-related neoplasias in HIV-infected individuals. **Eur. J. Cancer.**, Itália, v.37, p.1227-1235, 2001.

DELMAS, M. C.; LARSEN, C.; VAN BENTHEM, B.; HAMERS, F. F.; BERGERON, C.; POVEDA, J.; ANZEN, B.; VAN DEN MOEK, A.; MEIER, F.; PENA, J. M.; SAVONIUS, H.; SPERANDEO, D.; SULIGOI, B.; VERNAZZA, P.; BRUNET, J.; VINCENZI, I. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence, and regression. **AIDS**, França, v.14, n.12, p.1775-84, 2000.

DIANA, L. D.; CHEN, H.; AHMAD, F.; STEWART, D. - Knowledge about human papillomavirus among adolescents. **Obstet. Gynecol.**, Canadá, v.96, n.5, p.653-6, 2000.

DUARTE, G. Virus da Imunodeficiência Humana e Gravidez. In: Jr. W. B. **Doenças Sexualmente Transmissíveis**, São Paulo, 2000, Editora Atheneu, p. 207-216.

DRAPKIN A. L.; LIVINGSTON E. G.; DODGE R.; COOGAN A.C.; HERBERT W. N. Cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women in a southeastern US population. *South Med J*, United States, v. 90, n. 9, p. 893-6, setembro 1997.

EL-ATTAR, S. M.; EVANS, D. V. Anal warts, sexually transmitted diseases, and anorectal conditions associated with human immunodeficiency virus. **Off. Management Com. An Problem**, Oregon, v.26, n.1, p.81-99, 1999.

ELLERBROCK, T. V.; CHIASSON, M. A.; BUSH, T. J.; SUN, X.; SAWO, D.; BRUDNEY, K.; WRIGHT, T. C. Incidência de lesões escamosas intra-epiteliais cervicais em mulheres infectadas pelo HIV. **JAMA Brasil**, Brasil, v.4, n.5, p.3124-38, 2000.

FARTHING, A.; MASTERSON, P.; MASON, W. P.; VOUSDEN, K. H. Human papillomavirus detection by hybrid capture and its possible clinical use. **J. Clin. Pathol**, London, v.47, p.649-52, 1994.

FERENCZY, A. Viral testing for genital human papillomavirus infections: recent progress and clinical potentials. **Int. J. Gynecol. Cancer**, Quebec, v. 5, p.321-8, 1995.

FIRST REPORT OF AIDS. **JAMA**, 286:39-40, 2001. Disponível em: <http://www.ama-assn.org>. Acessado em 13 de julho de 2002.

GADELHA, A. J.; ACCÁCIO, N.; COSTA, R. L. B.; GALHARDO, M. C.; COTRIM, M. R.; SOUZA, R. V.; MORGADO, M.; MARZOCHI, K.; LOURENÇO, M. C.; ROLLA, V. C. Morbidity and Survival Advanced Aids in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 44, n.4, p. 179-186, july-august, 2002.

GASKINS, S. Issues for women with heterosexually transmitted HIV disease. **AIDS Patient Care STDS**, United States, v. 13, n. 2, p. 89-96, feb. 1999.

GOMPEL, C.; KOSS, L. G. **Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas**, São Paulo, 1997, Editora Manole Ltda., 200p.

GONÇALVES, M. A. G. **Prevalência da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e de neoplasia intra-epitelial genital em amostra de mulheres HIV positivas da cidade de Santos**, SP. São Paulo, 1998. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Epidemiologia.

GOODMAN, L.; CROKE, V.; RODMAN, A.; ALEXANDER, M. K. Cervical dysplasia in women with HIV. **HIV News**, USA, v.24, n.8, p.79-85, 1999.

GREENBLATT R. M.; FRUCHTER, R. G.; GERVASONI C. Lower genital tract infections among HIV-infected and high risk uninfected women: findings of the Women's Interagency HIV Study (WIHS). **Sex. Transm. Dis.**, v.26, n.3, p. 143-151. Março, 1999.

GRINZTEJN, B. G. J. Infecção pelo HIV na População Feminina. **Medicina hoje Mulher**. Rio de Janeiro, volume especial, p. 3-20, 2000.

HADER, S. L.; SMITH, D. K.; MOORE, J. S.; HOLMBERG, S. D. HIV infection in women in the United States: Status at the millennium. **JAMA**, Atlanta, v.285, p.1186-92, 2001.

HEARD, I.; SCHMITZ, V.; COSTAGLIOLA, D.; ORTH, G.; KAZATCHKINE, M. D. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, França, v.12, p.1459-64, 1998.

HOCKE, C.; LEROY, V.; MORLAT, P.; RIVEL, J.; DULUC, M. C.; BOULOGNE, N.; TANDONNET, B.; DUPON, M.; BRUN, J. L.; DABIS, F. Cervical dysplasia and human immunodeficiency virus infection in women: prevalence and associated factors. **Eur. J. Obstet. Gynecol Reprod. Biol.**, Japão, v.81, p.69-76, 1998.

HOLCOMB, K.; ABULAFIA, O.; MATTHEWS, R. P.; CHAPMAN, J. E.; BORGES, A.; LEE, Y. C.; BUHL, A. The significance of ASCUS cytology in HIV-positive women. **Gynecol. Oncol.**, São Francisco, v.75, 118-21, 1999.

KIMURA, M.; SATA, T.; KURATA, T.; MAEKURA, S.; SATOU, T.; AKIYAMA, H.; NAKAJIMA, S.; HASHIMOTO, S. Cervical intra-epithelial neoplásica (CIN) III of the uterine cervix in a young female associated with AIDS. **Pathol. Int.**, Osaka, v.46, p.161-4, 1996.

KLEVENS, R. M.; NEAL J. J. Morbidity and mortality Weekly Report Update: AIDS-United States, 2000. **JAMA**, USA, v. 288, n.6, p. 592-5, august, 2000.

KOBAYASHI, A.; DARRAGH, T.; HERNDIER, B.; ANASTOS, K; MINKOFF, H.; COHEN, M.; YOUNG, M.; LEVINE, A.; GRANT, L. A.; HYUN, W.; WEINBERG, V.; GREENBLATT, R.; SMITH-McCUNEK. Lymphoid follicles are generated in high-grade cervical dysplasi and have differing characteristics depending on HIV status. **Am. J. Pathol**, USA, v. 160, n.1, p. 151-64, jan 2002.

LEÃO, R. N. Q.; ISHAK, R.; VASCONCELOS, P. F. C.; MACEDO, O. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. In: LEÃO, R. N. Q. **Doenças Infecciosas e Parasitárias - Enfoque Amazônico**, Belém-Pará, 1997, Editora da UFPA, p. 423-444.

LEE, B.; FOLLEN, M.; TORTOLERO-LUNA, G.; ERIKSEN, N.; HELFGOTT, A.; HAMMILL, H.; SHEARER, W. T.; REUBEN, J. M. Synthesis of IFN- γ by CD8 T cells is preserved in HIV-infected women with HPV-related cervical squamous intraepithelial lesions. **Gynecol. Oncol.**, New York, v.75, p.379-86, 1999.

LOPES, F.; LATORRE, M. R. D. O.; PIGNATARI, A. C. C.; BUCHALLA, C. M. Prevalência de HIV, papilomavírus humano e sífilis na penitenciária feminina da capital de São Paulo, 1997-1998. **Cad. Saúde Pública**, São Paulo, v.17, n.6, p.1-14, 2001.

LORINCZ, A. Hybrid capture: a simple, sensitive method for the routine detection of HPV DNA. **JNCI**, USA, v.87, p.796-802, 1996.

MACIAG, P. C. & VILLA L. L. Genetic susceptibility to HPV infection and cervical cancer. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, São Paulo, v.32, n.7, p.915-22, 1999.

MAIMAN, M. Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. **J. Nat Cancer Inst. Monogr.**, New York, v.23, p.43-9, 1998.

MAIMAN, M.; FRUCHTER, R. G.; SEDLIS, A.; FELDMAN, J.; CHEN, P.; BURK, R. D.; MINKOFF, H. Prevalence, risk factors, and accuracy of cytologic screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. **Gynecol. Oncol.**, New York, v.68. p.233-9, 1998.

MARANA, H. R. C.; DUARTE, G.; QUINTANA, S. M. Fatores de risco para recidiva após tratamento de lesões provocadas pelo HPV no trato genital feminino. **Rev. bras. ginecol. obstet.**, São Paulo, v. 21, n. 4, p. 201-5, maio 1999.

MARQUES, A. R.; MASUR, H; Manifestações Clínicas. In: VERONESI. R.; FOCACCIA, R.; LOMAR, A. V. **Retrovíroses Humanas-HIV/AIDS**. São Paulo, 2000, Editora Atheneu, p. 123-8.

MELLORS, R. C. Pathogenesis of HIV infection and AIDS. Disponível em: <http://www.edcenter.med.cornell.edu>. Acessado em 13 de julho de 2002.

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT THE GLOBAL HIV AND AIDS EPIDEMIC, 2001. Disponível em <http://www.jama.ama-assn.org>. Acessado em 13 de julho de 2002.

MOSCICKI, A.; ELLENBERG, J. H.; VERMUND, S. H.; HOLLAND, C. A.; DARRAGH, T.; CROWLEY-NOWICK, P. A.; LEVIN, L.; WILSON, C. M. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med**, New York, v.154, p.127-34, feb 2000.

NADLER, J. Etiopatogenia da AIDS, In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Patologia Geral**, Rio de Janeiro, 1999, Editora Atheneu, p. 83-97.

NAUD, P.; MATOS, U. C.; HAMMES, L.; VETTORAZZI, J. Infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Rev. HCPA**, Rio Grande do Sul, v.20, n.2, p.138-42, 2000.

NAUD, P.; SPRINZ, B.; DIEHL, C. F.; CHAVES, E.; BISOTTO, M.; TIM, A.; ZACHIA, S.; GOMES, T. Perfil Sexual das Mulheres HIV Positivas no Ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Rev. HCPA & Fac. Med. Univ. Fed. Rio Grande do Sul**, Rio Grande do Sul, v. 13, n.2, p. 77-9, ag. 1993.

NORONHA, V.; MELLO, W.; VILLA, L.; BRITO, A.; MACÊDO, R.; BISI, F.; MOTA, R.; SASSAMOTO, K.; MONTEIRO, T.; LINHARES, A. Papilomavírus humano associado a lesões de cérvix uterina. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Belém, v.32, n.3, p.1-11, 1999.

PALEFSKY, J. M.; MINKOFF, H.; KALISH, L. A.; LEVINE, A.; SACKS, H. S.; GARCIA, P.; YOUNG, M.; MELNICK, S.; MIOTTI, P.; BURK, R. Cervicovaginal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV) – Positive and High-Risk HIV-Negative Women. **J. Nat. Cancer Inst**, Califórnia, v.91, n.3, p.226-34, 1999.

PAPANICOLAOU, G.N. & TRAUT, H.F. Diagnosis of uterine câncer by the vaginal smear. **Common Wealth Fund**, New York, 1943.

PETRY, K. U.; SCHEFFEL D.; BODE U.; GABRYSIK T.; KÖCHEL H.; KUPSCH E.; GLAUBITZ M.; NIERSET S.; KÜHNLE H.; SCHEDEL I. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int J Cancer*, Germany, v. 57, n. 6, p. 836-40, 1994.

PETRY, K. U.; BOHMER, G.; IFTNER, T.; FLEMMING, P.; STOLL, M.; SCHMIDT, R. E. Human papillomavirus testing in primary screening for cervical cancer of human immunodeficiency virus-infected women, 1990-1998. **Gynecol. Oncol.**, USA, v.75, p.427-31, 1999.

PEYTON, C. L.; SCHIFFMAN, M.; LORINCZ, A. T.; HUNT, W. C.; MIELZYNSKA, I.; BRATTI, C.; EATON, S.; HILDESHEIM, A.; MORERA, L. A.; RODRIGUEZ, A. C.; HERRERO, R.; SHERMAN, M. E.; WHEELER, C. M. Comparison of PCR and hybrid

capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. **J. Clin. Microbiol.**, Novo México, v.36, n.11, p.3248-54, 1998.

PILCHER, C. D.; ERON, J. J.; VEMAZZA, P. L.; BATTEGAY, M.; YERLY, S.; VOM, S.; PERRIN, L. Sexual transmission during the incubation period of primary HIV infection. **JAMA**, USA, v. 286, n.14, p.1-4, 2001.

PINHEIRO, N. A. & VILLA, L. L. Low frequency of p53 mutations in cervical carcinomas among Brazilian women. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, São Paulo, v.34, n.6, p.727-33, 2001.

PIPER, M. A.; SEVERIN, S. T.; WIKTOR, S. Z.; UNGER, E. R.; GHYS, P. D.; MILLER, D. L.; HOROWITZ, I. R.; GREENBERG, A. E.; REEVES, W. C.; VERNON, S. D. Association of human papillomavirus with HIV and CD4 cell count in women with high or low numbers of Sex partners. **Sex. Trasm. Inf.**, Atlanta, v.75, p.253-7, 1999.

PONTES, V. B. **Expressão da P27 em Carcinoma Espinocelular do Colo Uterino segundo o Estadiamento Clínico e Grau de Diferenciação Histológica**. São Paulo, 2001. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

RACHID, M; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/AIDS**. Rio de Janeiro, 2000, Editora Revinter Ltda, 189 p.

REAGAN, J. W., SEIDEMANN, I. L., SARACUSAY. Cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of uterine cervix. **Cancer**, USA, v. 6, p. 224-235, 1953.

REZZA, G.; GIULIANI, M.; SERRAINO, D.; BRANCA, M.; BENEDETTO, A.; GARBUGLIA, A.; IPPOLITO, G.; FRANCESCHI, S. Risk factors for cervical presence of human papillomavirus DNA among women at risk for HIV infection. **Epidemiol. Infect.**, Itália, v.121, p.173-7, 1998.

RIBEIRO, A. F.; VERAS, M. A. S. M.; GUERRA, M. A. T. Epidemiologia. In: VENORESI, R.; FOCACCIA, R.; LOMAR, A. V. **Retrovíruses Humanas-HIV/AIDS**. São Paulo 2000, Ed. Atheneu, p. 27-45.

RICHARDSON, B.A. Nonoxynol-9 as a Vaginal Microbicide for Prevention of Sexually Transmitted Infections: It's Time to Move on. **JAMA**, Washington, v. 287, p. 1171-2, march 6, 2002.

RICHART, R.M. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. **Clin Obstet Gynecol.**, USA, v. 10, p. 748-784, 1967.

RIZZO, L.V. Imunodeficiência da Infecção pelo HIV e AIDS. In: VERONESI, R.; FOCACCIA R.; LOMAR, A.V. **Retrovíroses Humanas – HIV/AIDS**, São Paulo, 2000, Editora Atheneu, p. 17-25.

ROSA, A. I. V.; CHAVES, E. M.; MATURANA, M. A. LARANJEIRA, M. G. F.; NAUD, P. HIV na Mulher. In: SPRINZ, E.; FINKELSZTEJN, A. **Rotinas em HIV e AIDS**, Porto Alegre, 1999, Editora Artmed, p. 99-110.

RUCHE, G.; YOU, B.; MENSAH-ADO, I.; BERGERON, C.; MONTCHO, C.; RAMON, R.; TOURÉ-COULIBALY, K.; WELFFENS-EKRA, C.; DABIS, F.; ORTH, G. Human Papillomavirus and human immunodeficiency virus infections: relation with cervical dysplasia-neoplasia in african women. **Int. J. Cancer**, Paris, v.76, p.480-6, 1998.

RUSSOMANO, F.; ALDO, R.; CAMARGO, M. J.; GRINSZTEIN, B., BARBOSA, G. C. Prevalência do HIV em portadores de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau. **DST j. bras. doenças sex. transm.**, Rio de Janeiro, v.13, n. 2, p. 37-39, 2001.

RUSSOMANO, F.; REIS, A.; CAMARGO, M. J.; GRINSZTEJN, B. Neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) em mulheres portadoras do HIV. **Femina**, São Paulo, v.28, n.8, p.425-8, 2000.

SABINO, E. C.; SAÉZ-ALQUÉZAR, A. Etiologia e Subtipos do HIV. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R.; LOMAR, A. V. **Retrovíroses Humanas – HIV/AIDS**, São Paulo, 2000, Editora Atheneu, p. 1-11.

SANJOSE, S.; VALLS, I.; CANADAS, M. P.; LLOVERAS, B.; QUINTANA, M. J.; SHAH, K. V.; BOSCH, F. X. Infección por los virus del papiloma humano y de la inmunodeficiencia humana como factores de riesgo para el cáncer de cuello en mujeres reclusas. **Me. Clin.**, Barcelona, v.115, n.3, p.81-4, 2000.

SANTOS, A. M.; FERNANDES, ANTONIO D.G.; BAHAMONDES L.G.; CUPERTINO C. V. Conhecimento, atitudes e práticas de mulheres brasileiras atendidas pela rede básica de saúde com relação às doenças de transmissão sexual. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, supl.1, 2000.

SANTOS, M. T. F. Achados citomorfológicos em mulheres HIV positivas correlacionados com os achados laboratoriais de linfócitos CD4+. **Poa**, São Paulo, s. n., p. 36, 2001.

SATO, S.; MARUTA, J.; ITO, K.; KONNO, R.; YAJIMA, A.; SASAKI, H. Prognostic features of cervical dysplasia associated with specific types of HPV DNA and cytologic features characteristics of HPV infection in dysplasia. **Acta Cytol**, Japan, v. 42, n. 6, p. 1377-81, 1998.

SEDLACEK, T. V. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. **Clin. Obstet. Gynecol.**, Philadelphia, v.42, n.2, p.206-20, 1999.

SPRINS, E.; VACCARI, A.R.; JR, E.M.; FINKELSZTEJN, A. Manejo Ambulatorial da Pessoa HIV+: Consulta Inicial e Acompanhamento, Profilaxia e Imunizações. In: SPRINZ, E.; FINKELSZTEJN, A. **Rotinas em HIV e AIDS**, Porto Alegre, 1999, Editora Artmed, p. 34-39.

SIX, C.; HERAD, I.; BERGERON, C.; ORTH, G.; POVEDA, J. D.; ZAGURY, P.; CESBRON, P.; CRENN-HÉBERT, C.; PRADINAUD, R.; SOBESKY, M.; MARTY, C.; BABUT, M. L.; MALKIN, J. E.; ODIER, A.; FRIDMANN, S.; AUBERT, J. P.; BRUNET, J. B.; VINCENZI, I. Comparative prevalence, incidence and short-term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. **AIDS**, França, v.12, n.9, p.1047-55, 1998.

SOPRACORDEVOLLE, F.; CAMPAGNUTTA, E.; PARIN, A.; VACCHER, E.; VOLPE, R.; SCARABELLI, C. Squamous intraepithelial cervical lesions in human immunodeficiency virus-seropositive women. **J. Reprod. Med**, Italy, v. 41, n.8, p.586-90, 1996.

SOUTHERN, S. A. & HERRINGTON, C. S. Molecular events in uterine cervical cancer. **Sex. Trasm. Inf.**, Liverpool, v. 74, p.101-9, 1998.

SPTIZER, M. Lower Genital Tract Intraepithelial Neoplasia in HIV-Infected Women: Guidelines for Evaluation and Management. **Obstetrical and Gynecological Survey**, NewYork, v. 54, n. 2, p.131-7, 1999.

STRATTON, P.; CIACCOK, H. Cervical neoplasia in the patient with HIV infection. **Curr. Opin. Obstet. Gynecol.**, USA, v.6, n.1, p.86-91, 1994.

SUN, X.; KUHN, L.; ELLERBROCK, T. V.; CHIASSON, M. A.; BUSH, T. J.; WRIGHT Jr, T. C. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. **New Eng. J. Med.**, New York, v.337, n.19, p.1343-9, 1997

SZWARCWALD, C. L. & CARVALHO, M. F. Estimativa do número de indivíduos de 15 a 49 anos infectados pelo HIV, Brasil, 2000. **Departamento de Informações em Saúde/CICT, Fundação Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro.

TAKYI, B. K. AIDS-related knowledge and risks and contraceptive practices in Ghana: the early 1990s. **Afr J Reprod Health**, Nigeria, v.4, n.1, p. 13-27, Apr.2000.

TEMMERMAN, M.; TYNDALL, M. W.; KIDULA, N.; CLAEYS, P.; MUCHIRI, L.; QUINT, W. Risk factors for human papillomavirus and cervical precancerous lesions, and the role of concurrent HIV-1 infection. **Int. J. Nat. Gynecol. Obstet.**, Itália, v. 65, p.171-81, 1999.

THE 20th YEAR OF AIDS: a time to re-energize prevention. **JAMA** , v.50, p.444-5, 2001. Disponível em: <http://www.ama-assn.org>. Acessado em 13 de julho de 2002.

THE GLOBAL HIV AND AIDS EPIDEMIC. **JAMA**, v. 50, p.434-9, 2001. Disponível em: <http://www.ama-assn.org>. Acessado em 13 de julho de 2002.

UBERTI-FOPPA, C.; ORIGONI, M.; MAILLARD, M.; FERRARI, D.; CIUFFREDA, D.; MASTRORILLI, E.; LAZZARIN, A.; LILLO, F. Evaluation of the detection of human papillomavirus genotypes in cervical specimens by hybrid capture as screening for precancerous lesions in HIV-positive women. **J. Med. Virol**, Itália, v.56, p.133-7, 1998.

VERNON, S. D.; UNGER, E. R.; PIPER, M. A.; SEVERIN, S. T.; WIKTOR, S. Z.; GHYS, P. D.; MILLER, D. L.; HOROWITZ, I. R.; GREENBERG, A. E.; REEVES, W. C. HIV and human papillomavirus as independent risk factors for cervical neoplasia in women with high or low numbers of sex partners. **Sex Transm. Inf**, Atlanta, v.75, p. 258-60, 1999.

VILLELA, W. Jornal da FEBRASGO. Rio de Janeiro, ano 8, n. 2, p. 12-13, março 2001

VOLKOW, P.; RUBI, S.; LIZANO, M.; CARRILLO, A.; VILAR-COMPTE, D.; GARCIA-CARRANCA, A.; SOTELO, R.; GARCIA, B.; SIERRA-MADERO, J.; MOHAR, A. High prevalence of oncogenic human papillomavirus in the genital tract of women with human immunodeficiency virus. **Gynecol. Oncol**, México, v.82, p.27-31, 2001.

VONAU, B.; BOAG, F. HIV-positive women and cervical screening. **Int. J. STD AIDS**, London, v. 11, p. 767-773, 2000.

WILLIAMS, F. S.; ROURE, R. M.; TILL, M.; VOGLER, M.; DEL PRIORE, G. Treatment of cervical carcinoma in situ in HIV positive women. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, New York, v. 71, p. 135-9, 2000.

WOMACK, S. D.; CHIRENJE, Z. M.; GAFFIKIN, L.; BLUMENTHAL, P. D.; MCGRATH, J. A.; CHIPATO, T.; NGWALLE, S.; MUNJOMA, M.; SHAH, K. V. HPV-based cervical cancer screening in a population at high risk for HIV infection. **Int. J. Cancer**, Baltimore, v. 85, p. 206-10, 2000.

WRIGHT, T. C.; SUN, X. W. Infecção pelo Papilomavírus Anogenital e neoplasia nas mulheres imunodeficientes. In: LORINCZ, A. T.; REIA, R. **HPV**, Rio de Janeiro, 1997, Editora Interlivros edições Ltda., 163p.

YATES, M. E.; STELLATO R. K.; JOHANNES C. B.; AVIS, N. E. The importance of AIDS-related knowledge for mid-life and older women. **AIDS Educ. Prev.**, v. 11, n. 3, p. 224-31, USA, jun 1999.

ZARCONE, R.; BELLINI, P.; CARFORA, M.; LONGO, M.; MONARCA, M.; TOMASILLO, G.; LIZZA, R. Incidenza della CIN in donne HIV-positive. **Minerva Ginecol.**, v. 50, p. 181-3, Napoli, 1998.

ZARCONE, R.; CORCIONE, M.; MONARCA, M.; CARRAFIELLO, C.; VULLO, G. Neoplasia intraepiteliale cervicale Nostra esperienza di trattamento. **Minerva Ginecol.**, v. 50, p. 173-6, Napoli, 1998.

ZIOL, M.; TOMASO, C.; BIAGGI, A.; TEPPER, M.; PIQUET, P.; CARBILLON, L.; UZAN, M.; GUETTIER, C. Virological and biological characteristics of cervical intraepithelial neoplasia grade I with marked koilocytotic atypia. **Human Pathol.**, v. 29, n. 10, p. 1068-73, França, october 1998.

FONTES CONSULTADAS

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas - Projeto NBR 6023: Fev/2002

ROTHER E. T. & BRAGA M. E. R. **Como elaborar sua tese: estrutura e referências**,
São Paulo, 2001, x, 86 p.

ANEXOS

Carta do Comitê de Ética (ANEXO 1)



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
CURSO DE MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS**

Av. Generalíssimo Deodoro, 92 - Umarizal - CEP 66075-970 - Belém (PA) - Fones (091) 241-4681 / 241-0032

Processo nº 46/2002-CEP

Projeto de Pesquisa: Freqüências das Neoplasias Intra-epiteliais Cérvico-uterinas em Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana.

Pesquisador Responsável: Valéria Nascimento da Gama Azevedo

Data de entrada: 02/09/2002

Data do Parecer: 18/10/2002

Parecer: APROVADO

Comentários: Conforme Parecer datado de 10/09/2001, emitido por este CEP, verificou-se que foram atendidas todas as adequações recomendadas ao Projeto de Pesquisa "**Freqüências das Neoplasias Intra-epiteliais Cérvico-uterinas em Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana**" protocolo nº 046/2002-CEP.

De acordo com as normas estabelecidas na Resolução 196/96 do CNS, esta Comissão de Ética manifesta-se por **aprová-lo**.

Belém, 18 de outubro de 2002


Prof.ª Maria da Conceição Nascimento Pinheiro

Coordenadora do CEP/NMT/UFGA.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****PROJETO: FREQUÊNCIA DAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS CERVICAIS EM
PACIENTES HIV POSITIVAS**

Você participará, se assim o desejar, de um estudo para verificarmos a frequência de lesões de colo uterino que, se não forem tratadas a tempo, podem se transformar num câncer de colo uterino. Para alcançarmos este objetivo você será submetida a um exame físico ginecológico completo, colheita de preventivo, realização de colposcopia (exame preventivo do câncer de colo no qual visualizamos colo do útero, vagina e vulva de forma mais detalhada).

Caso descobrirmos alguma anormalidade, deveremos realizar biópsia genital para esclarecimento diagnóstico. Este procedimento pode levar a um sangramento genital discreto e, esporadicamente, a um sangramento de maior quantidade. Para evitarmos tal complicação será utilizado um tampão de gaze via vaginal que só deverá ser retirado após 3 horas da realização do procedimento. É aconselhável que não se mantenham atividades sexuais por um período mínimo de 3 dias.

O achado anormal só poderá ser totalmente esclarecido após análise do tecido retirado, pelo médico patologista. Solicitaremos também um exame de sangue para verificarmos a presença do vírus da AIDS no seu organismo, pois várias pesquisas no mundo mostram que mulheres portadoras do vírus da AIDS têm mais chance de apresentar lesões de colo que podem evoluir mais rapidamente para o câncer de colo de útero.

Após o resultado do exame histopatológico (exame do tecido retirado) será tomada a conduta necessária, com posterior encaminhamento para o tratamento mais adequado para cada caso.

Você é livre para participar e/ou para retirar-se da pesquisa a qualquer momento, sem haver qualquer forma de represália.

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Nome:

End:

Fone:

Reg.Conselho:

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame.

Belém, ____/____/____

Assinatura do sujeito da pesquisa ou do responsável

FICHA CLÍNICA DA MULHER (ANEXO 3)

PRONTUÁRIO

Data: _____

NOME _____

PROF. _____

ENDER. _____

CIDADE _____ UF _____ CEP _____ FONE _____

IDADE _____ DNASC _____

ESCOLARIDADE _____

ESTADO CIVIL/ UNIÃO _____

COR _____

NATURAL _____

QUEIXA _____

HPMA _____

ISDA:

Cardiovascular _____

Gastrointestinal _____

Urinário _____

Respiratório _____

Neurológico _____

AF:

Cardiovascular _____

Endócrino/Metabólico _____

Câncer _____

Infecção _____

Outros _____

AP:

Clínicos _____

Cirurgias _____

Tabagismo/Etilismo _____

Medicações _____

Outros _____

AM: Menarca _____ Ciclos _____ Dum _____

Dismenorréia: S/N _____ TPM: S/N _____ Menopausa: cir. / nat. _____

AS: Coitarca _____ N° parceiros _____ Anticoncepção _____

Libido/ Orgasmo _____

Ultimo PCCU _____ Corrimento _____ Cauterização _____

DST: Sífilis, gonorréia, herpes genital, condiloma, tricomoniase, úlceras genitais? Parceiro? _____

AO: G _____ P _____ A _____ / 1° parto _____ / Ultimo _____

Amamentação _____ Puerpério _____

EXAME FÍSICO:

- 1) GERAL
- 2) MAMAS :
 - INSPEÇÃO
 - PALPAÇÃO
- 3) ABDOME:
 - INSPEÇÃO
 - PALPAÇÃO
- 4) COLHEITA DE COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA
- 5) VULVOSCOPIA, VAGINOSCOPIA E COLPOSCOPIA
- 6) TOQUE VAGINAL COMBINADO

TABELA 16: Distribuição das pacientes de acordo com o número de gestações observado no grupo das HIV positivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO GESTAÇÕES	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	freq	%	freq	%	freq	%
Nenhuma	3	8,33	8	14,81	11	12,22
Até 03	20	55,56	25	46,30	45	50,00
04 a 06	11	30,56	10	18,52	21	23,33
07 ou mais	2	5,56	11	20,37	13	14,44
TOTAL	36	40,00	54	60,00	90	100

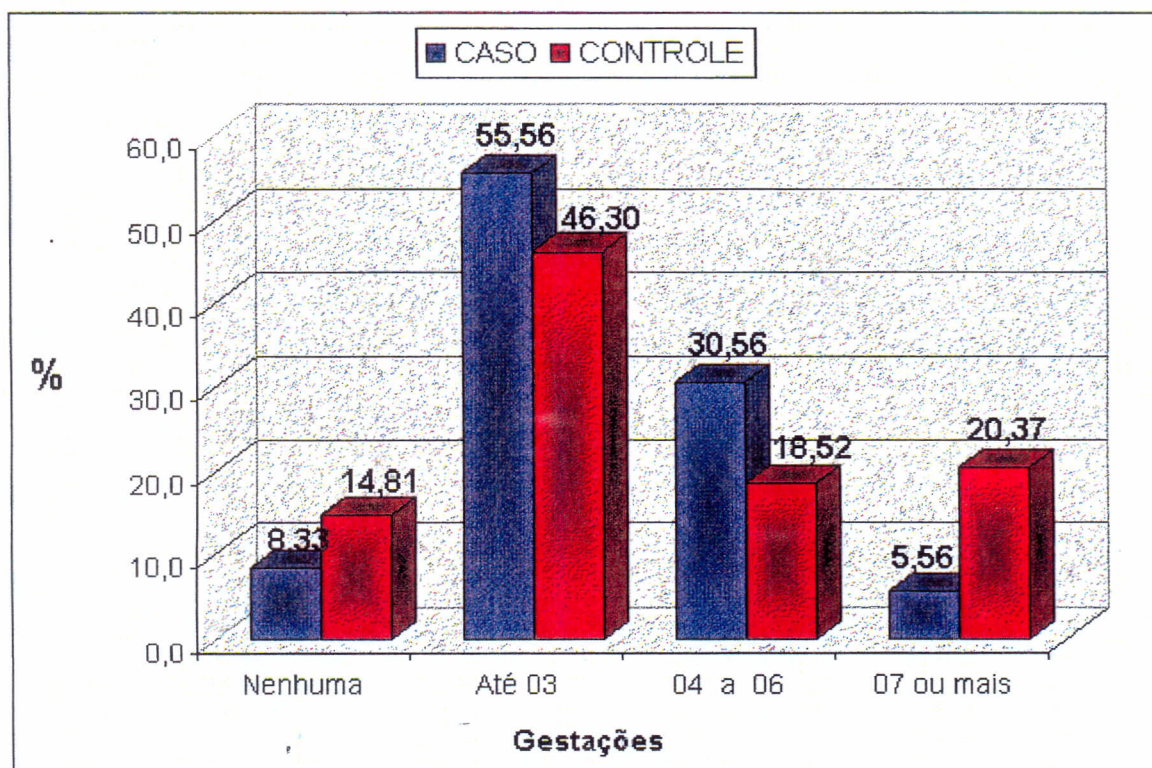


TABELA 17: Distribuição das pacientes de acordo com a paridade observada no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO PARIDADE	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	freq	%	freq	%	freq	%
Nenhuma	6	16,67	9	16,67	15	16,67
Até 03	22	61,11	30	55,56	52	57,78
04 a 06	7	19,44	11	20,37	18	20,00
07 ou mais	1	2,78	4	7,41	5	5,56
TOTAL	36	40,00	54	60,00	90	100

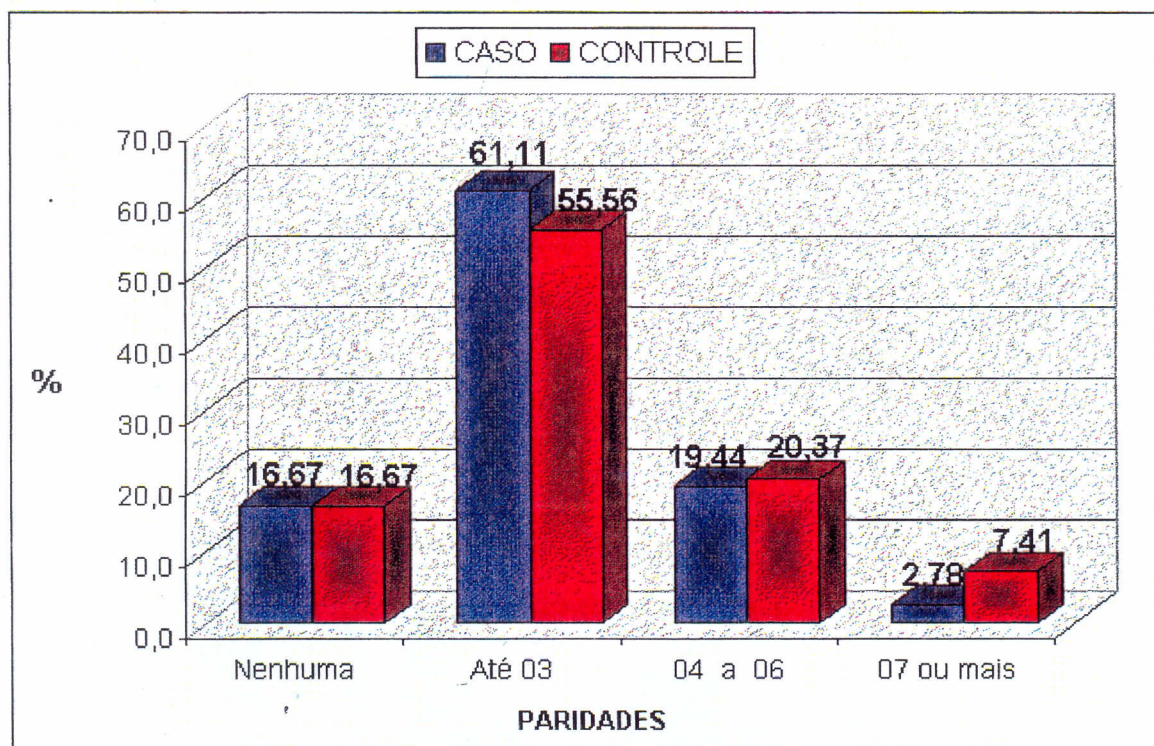


TABELA 18: Distribuição das pacientes de acordo com o número de abortamentos observados nas pacientes HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO ABORTOS	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	freq	%	freq	%	Freq	%
Nenhum	18	50,00	37	68,52	55	61,11
Um	10	27,78	10	18,52	20	22,22
Dois	6	16,67	3	5,56	9	10,00
Três ou mais	2	5,56	4	7,41	6	6,67
TOTAL	36	40,00	54	60,00	90	100

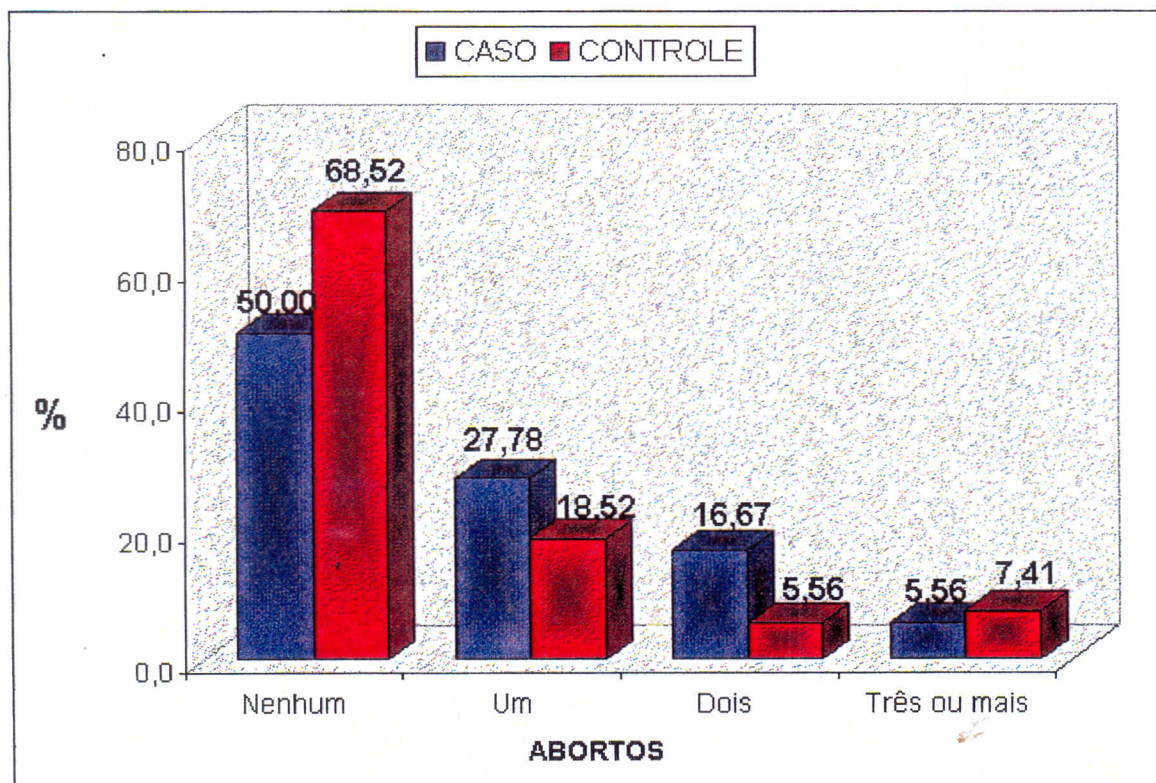


TABELA 19: Distribuição das pacientes de acordo com de acordo com os sintomas ginecológicos mais comuns relatados pelas pacientes do grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

SINAIS E SINTOMAS		GRUPO HIV +		GRUPO CONTROLE	
		freq	%	freq	%
Dor Pélvica	SIM	12	33,33	16	29,63
	NÃO	24	66,67	38	70,37
Corrimento	SIM	17	47,22	26	48,15
	NÃO	19	52,78	28	51,85
Alteração Menstrual	SIM	8	22,22	8	14,81
	NÃO	28	77,78	46	85,19
Outras	SIM	7	19,44	18	33,33
	NÃO	29	80,56	36	66,67

TABELA 20: Distribuição das pacientes de acordo com a análise da colpocitologia oncótica, segundo a classificação de Bethesda, obtida no grupo das HIV soropositivas e no grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO PCCU	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	freq	%	freq	%	freq	%
Normal	2	5,56	0	0,00	2	2,22
Inflamatório	21	58,33	36	66,67	57	63,33
ASCUS	4	11,11	3	5,56	7	7,78
Baixo grau	5	13,89	9	16,67	14	15,56
Alto grau	4	11,11	5	9,26	9	10,00
CA invasor	0	0,00	1	1,85	1	1,11
TOTAL	36	40,00	54	60,00	90	100

$p > 0.05$ (Qui-Quadrado)

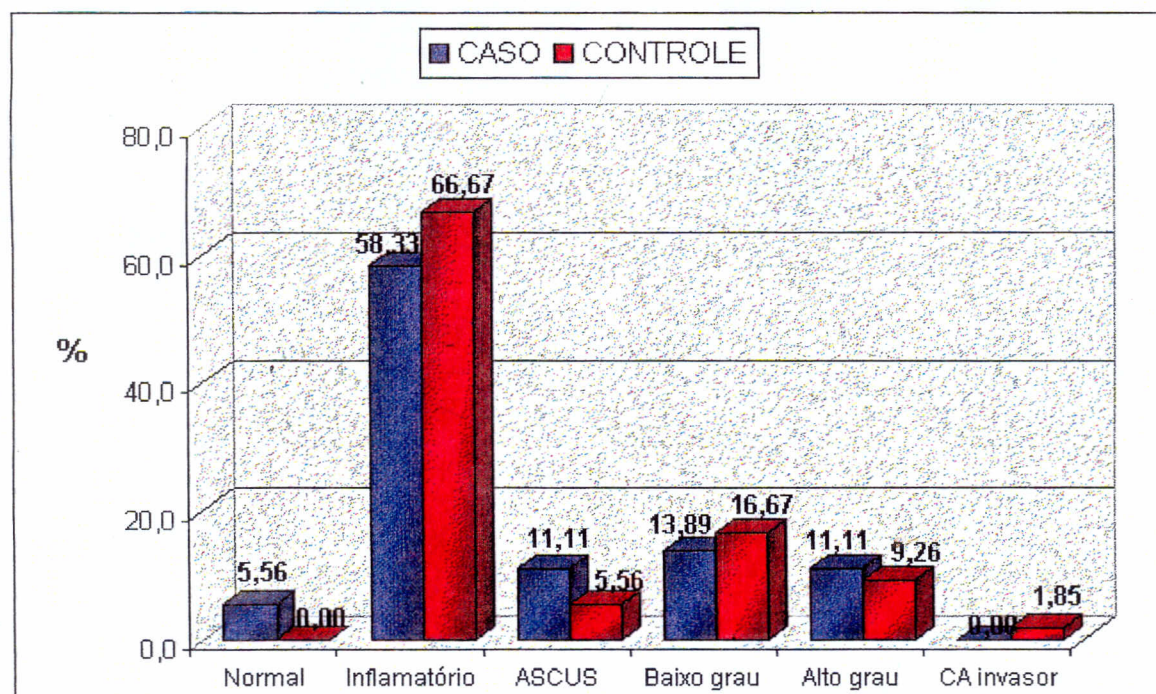


TABELA 21: Distribuição das pacientes de acordo com a opção de uso de contraceptivos feito pelo grupo das HIV soropositivas e pelo grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

GRUPO Contraceptivo	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	freq	%	freq	%	freq	%
SIM	18	50,00	33	61,11	51	56,67
NÃO	18	50,00	21	38,89	39	43,33
TOTAL	36	40,00	54	60,00	90	100

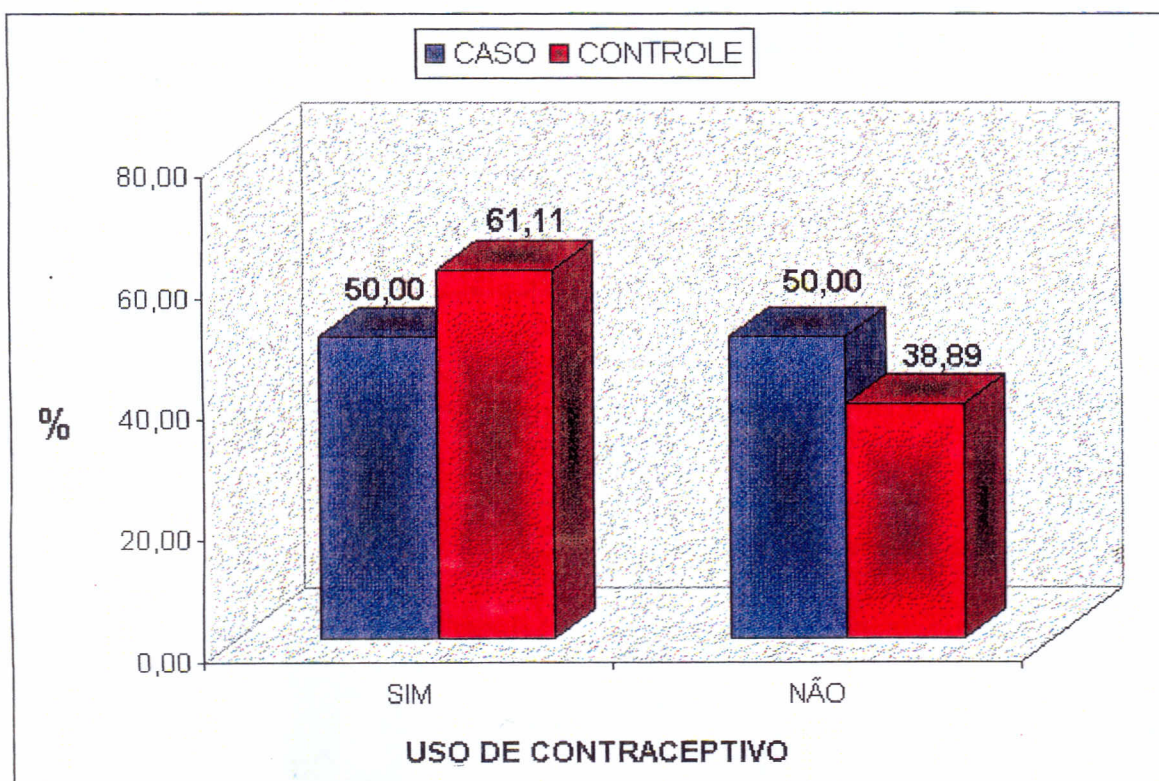


TABELA 22 : Distribuição das pacientes de acordo com o tipo de método contraceptivo utilizado pelo grupo das HIV soropositivas e pelo grupo controle, atendidas no ambulatório de ginecologia geral do Centro de Saúde-Escola da Universidade do Estado do Pará, no período de janeiro a outubro de 2002.

MÉTODO CONTRACEPTIVO	HIV +		CONTROLE		TOTAL	
	freq	%	freq	%	freq	%
Nenhum	18	50,00	21	38,89	39	43,33
Hormônio oral	0	0,00	7	12,96	7	7,78
Hormônio injetável	0	0,00	3	5,56	3	3,33
Laqueadura	9	25,00	18	33,33	27	30,00
Preservativo	9	25,00	4	7,41	13	14,44
Vasectomia	0	0,00	1	1,85	1	1,11
TOTAL	36	40,00	54	60,00	90	100,00

