

ÂNGELA BORGES DE CARVALHO CAMPOS

**Detecção de HPV e presença de HIV vaginal
em mulheres infectadas por HIV**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. ELIANA AMARAL

**Unicamp
2007**

ÂNGELA BORGES DE CARVALHO CAMPOS

**Detecção de HPV e presença de HIV vaginal
em mulheres infectadas por HIV**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. ELIANA AMARAL

**Unicamp
2007**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C157d Campos, Ângela Borges de Carvalho
Detecção de HPV e presença de HIV vaginal em
mulheres infectadas por HIV / Ângela Borges de
Carvalho Campos. Campinas, SP: [s.n.], 2007.

Orientadora: Eliana Amaral
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.




1. HIV (Vírus). 2. Carga viral. 3. Papilomavirus
humano. 4. AIDS (Doença). 5. Vagina – Câncer.
I. Amaral, Eliana. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: ÂNGELA BORGES DE CARVALHO CAMPOS

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. ELIANA AMARAL

Membros:

1. 
2. 
3. 

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 14/08/2007

*Ao Ronny, à Isadora e à Heloise,
que compartilharam comigo cada etapa desse trabalho.*

Agradecimentos

À Prof^a. Dr^a. Eliana Amaral, pelo seu trabalho, que em muito excedeu ao trabalho de uma orientadora; pela sua forma de exercer a docência, sempre preocupada em levar cada aluno a produzir o seu melhor; de médica que alia o conhecimento científico a uma relação de proximidade com as pacientes; de pessoa que sabe ouvir, compreender e superar dificuldades.

À Prof^a. Dr^a. Sophie Derchain, por ter me acolhido nessa instituição, por sua atitude sempre amiga e incentivadora, por seu exemplo como médica, professora e pesquisadora, sempre comprometida com a integridade e com a ética e por sua contribuição na qualificação.

Aos Profs. Drs. Helaine Milanez e Luis Otávio Sarian, pela participação e acertadas sugestões para qualificar este trabalho.

À enfermeira Marina Vilarroel, pela seriedade com que encara a pesquisa, pelo carinho que dispensa às pacientes e pelas funções que desempenhou como auxiliar na execução deste projeto.

À equipe de enfermagem do Ambulatório de Infecções Genitais II, que auxiliou sempre prontamente na coleta dos dados.

À Priscila Portugal, que, de forma tão eficiente e companheira, cuidou de todas as amostras e realizou as bacterioscopias, sempre disposta a resolver os mais variados problemas operacionais que foram surgindo.

Aos Profs. Drs. José Eduardo Levi e Marcos Nolasco, não apenas por disponibilizarem seus laboratórios, mas também pelo envolvimento pessoal, ajudando a aprimorar

o projeto, resolver os diferentes percalços com presteza e disposição e discutir os resultados encontrados com toda a bagagem de seus campos de conhecimento.

À Elizabeth Campos e à Denise Pitta, pelo apoio técnico incondicional na realização dos testes de Captura Híbrida e tipagem de HPV.

À Karina, pela dedicação nos finais de tantas sextas-feiras, após uma semana de atividades como aluna de graduação da Medicina, para que as citometrias de fluxo fossem realizadas.

À Sirlei, pela imensa boa vontade e paciência com os trabalhos estatísticos.

Ao Fábio Murback, pela estruturação do banco de dados e ao Neil e à Evaine por toda a colaboração na parte de informática.

À Andréa Rossi, pelo constante apoio, pela disposição em ouvir e acompanhar cada dificuldade (e por tantas hospedagens!).

À Cláudia Prata, pelas traduções (sempre urgentes!) dos resumos para o inglês.

À bibliotecária Wanda, pela prontidão em providenciar os textos científicos.

À Márcia Alice, em nome do CEMICAMP, pelo apoio administrativo que permitiu a tranquilidade necessária para cuidarmos dos aspectos técnicos do projeto.

À ASTEC, em particular à Rosário, pelo apoio técnico na versão final desta dissertação.

Aos alunos do 6º ano e residentes, que colaboraram de forma tão despreendida para que conseguíssemos admitir o máximo de voluntárias possível, enquanto ofereciam um atendimento cuidadoso e acolhedor às pacientes.

A todas as voluntárias deste estudo, que nos ensinaram muito com os resultados dos exames, mas muito mais com suas histórias de vida.

Ao Anderson, companheiro de tantas viagens MG-SP.

Agradecimentos Institucionais

*Ao Programa Nacional de DST e AIDS
pelo apoio financeiro à realização desta pesquisa
(CSV 085/2006 – Contrato SA – 2942/2006).*

*Ao CAISM (Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher),
e ao CEMICAMP (Centro de Pesquisas Materno-Infantis de Campinas),
que propiciaram a infra-estrutura necessária ao desenvolvimento deste projeto.*

***“Cada ponto do caminho é um ponto de chegada.
Nietzsche se ria dos turistas que subiam as montanhas, suando e bufando:
o que eles queriam era chegar ao alto da montanha.
Cegos pela estupidez,
não viam que cada lugar da caminhada estava cheio de beleza.”***

(Rubem Alves)

*

“A coisa não está nem na partida nem na chegada; está é na travessia.”

(Guimarães Rosa)

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	x
Resumo	xi
Summary	xiii
1. Introdução	15
2. Objetivos	19
2.1. Objetivo geral	19
2.2. Objetivos específicos	19
3. Publicações	20
3.1. Artigo 1	21
3.2. Artigo 2	47
4. Discussão	67
5. Conclusões	74
6. Referências Bibliográficas	75
7. Bibliografia de Normatizações	87
8. Anexos	88
8.1. Anexo 1 – Ficha de coleta de dados	88
8.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	90
8.3. Anexo 3 – Aprovação CEP	91

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

- ASCUS** – Alterações em células escamosas de significado indeterminado
- CAISM** – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- CH II** – Captura Híbrida II
- HIV** – Vírus da imunodeficiência humana
- HPV** – *Papillomavirus humano*
- IL** – Interleucina
- IMC (BMI)** – Índice de massa corporal
- IP** – Inibidor de protease
- NIA** – Neoplasia intra-epitelial anal
- NIC** – Neoplasia intra-epitelial cervical
- LIE-AG** – Lesão intra-epitelial de alto grau
- LIE-BG** – Lesão intra-epitelial de baixo grau
- RNA** – Ácido ribonucléico
- TARV** – Terapia anti-retroviral
- TH1** – Linfócito *T Helper 1*
- TH2** – Linfócito *T Helper 2*
- TNF** – Fator de necrose tumoral
- Unicamp** – Universidade Estadual de Campinas

Resumo

OBJETIVO: Estudar os fatores associados à detecção de HPV e HIV na vagina, incluindo sua correlação. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo de corte transversal em mulheres infectadas por HIV. Excluíram-se gestantes e aquelas com antecedente de histerectomia, em uso de medicações vaginais nas últimas 48h, que tiveram relação sexual desprotegida havia menos de 72h ou com sangramento genital. Utilizou-se amostra endocervical para realização de teste de Captura Híbrida II® (HPV por CH II) para detecção de HPV (alto e baixo risco), clamídia e gonococo. Os tipos de HPV foram identificados por Linear Array®, Roche, após amplificação do DNA viral. Colheu-se lavado vaginal para determinação de RNA-HIV livre (utilizando-se 10 mL de solução salina). As cargas virais vaginal e plasmática de HIV foram mensuradas utilizando-se o kit HIV Monitor v1.5 Cobas Amplicor®. Calcularam-se as razões de prevalência e respectivos intervalos de confiança a 95%. **RESULTADOS:** Entre as 201 mulheres, das quais 73,6% em uso de TARV identificou-se o HPV de alto ou baixo risco pela CH II em 37,3% delas. O RNA-HIV livre foi detectável no lavado vaginal em 9% dos casos. Houve maior detecção de HPV por CH II com HIV plasmático detectável, menores valores de linfócitos T CD4, uso de contraceptivo combinado e tabagismo,

mas não houve associação com RNA-HIV vaginal. O HPV pela CH II também foi mais prevalente quando havia alteração citológica e colposcópica, mas não ectopia, ulceração genital, monilíase ou vaginose bacteriana. Em mais de 80% das amostras, detectou-se algum tipo de HPV (em média, três tipos). Os tipos mais prevalentes foram HPV 62 (24,9%), 6 (19,4%), 53 (17,4%), 51 (14,9%), 61 (13,9%), 16 (12,9%) e HPV 84 (11,4%). HPV 53, 51 e 16 (alto risco) e HPV 84 (indeterminado) foram associados à maior detecção pela CH II. A presença de mais de três tipos de HPV foi o único fator que aumentou a prevalência de HPV por CH II na análise multivariada. Não usar TARV, carga viral plasmática detectável, CD4 reduzido e vaginose bacteriana aumentaram a prevalência de RNA-HIV vaginal, mas carga viral plasmática foi a única variável significativa na análise multivariada. **Conclusão:** O HPV foi detectável em 37,5% dos casos, quando se usou CH II, e em 80% dos casos quando se usou tipagem por Linear Array®. Ter RNA HIV vaginal detectável não aumentou a prevalência da detecção de HPV. A prevalência de RNA HIV vaginal foi 9%, bem abaixo dos valores da literatura e associada à carga viral plasmática.

Summary

Aim: To study factors associated to HPV and HIV vaginal viral load, including their correlation. **Methods:** This is a cross-sectional study with HIV- infected women. Those who were pregnant, had undergone hysterectomy, using vaginal medication within the last 48 hours, had had unprotected sex less than 72 hours before, or had genital bleeding were excluded. An endocervical sample was used for Hybrid Capture II (HPV by HC II) to detect HPV (high and low risk), *Chlamydia trachomatis* and *N. gonorrhoeae*. HPV types were identified by Linear Array (Roche), after viral DNA amplification. A cervico-vaginal lavage sample was obtained to determine free RNA-HIV load, using 10 mL of sterile normal saline. HIV vaginal and plasmatic viral loads were measured by HIV Monitor V 1.5 Cobas Amplicor. Prevalence ratios and respective 95% confidence intervals were calculated. **RESULTS:** Out of 201 women, 73.6% using ARV, 37.3% of women were identified with high or low risk HPV by HC II. Free HIV-RNA was detectable in cervical vaginal lavage of 9% of the cases. Higher HPV prevalence was associated with plasmatic HIV, lower T CD4 lymphocytes, combined hormonal contraceptives and cigarette smoking, but not with vaginal HIV-RNA. HPV by HC II was more prevalent in cases of cytologic or colposcopic abnormalities, but

not ectopy, genital ulcerations, candidiasis or bacterial vaginosis. In over 80% of the samples, some type of HPV was detected (on average 3 types). The most prevalent types were HPV 62 (24.9%), 6 (19.4%), 53 (17.4%), 51 (14.9%), 61 (13.9%), 16 (12.9%) and 84 (11.4%). HPV 53, 51 and 16 (high risk) and 84 (undetermined) were associated to higher detection by HC II. The presence of more than three HPV types was the only factor which increased the prevalence of HPV by HC II in multivariate analysis. Using no ART, reduced CD4, plasma HIV viral load, and bacterial vaginosis increased the prevalence of vaginal HIV-RNA, but plasmatic viral load was the only significant variable in the multivariate analysis. **CONCLUSIONS:** HPV by HC II was detected in 37.5% of samples, and in 80% of the cases when Linear Array typing was used. Having detectable vaginal RNA-HIV has not increased the prevalence of HPV detection. The prevalence of vaginal RNA-HIV was 9%, well below the values found in the medical literature and associated to plasmatic viral load.

1. Introdução

Na sua terceira década, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tornou-se uma infecção crônica. Houve uma importante modificação do perfil epidemiológico da população acometida e a infecção, antes predominante entre homens homossexuais e habitantes de grandes centros, atualmente é encontrada nas camadas sócio-econômicas mais carentes, em pequenos núcleos urbanos, sendo quase metade dos infectados, do sexo feminino (UNAIDS, 2006).

A atenção integral à saúde destas mulheres engloba aspectos como gravidez, contracepção, climatério, infecções genitais e transmissão sexual. Como estas situações clínicas apresentam particularidades neste grupo de mulheres, trazem desafios específicos e requerem abordagem diferenciada.

Entre estes desafios, está o fenômeno da compartimentalização. A carga viral plasmática é um parâmetro amplamente utilizado no acompanhamento da resposta terapêutica aos anti-retrovirais. Vários estudos mostraram relação positiva entre a carga viral plasmática de HIV e a presença de HIV na vagina. (Hart et al., 1999; Kovacs et al., 1999). Porém, correlação positiva não exclui a possibilidade

de se encontrar HIV no trato genital de mulheres com carga viral plasmática indetectável (Debiaggi et al., 2001). Spinillo et al. (2001) também encontraram replicação de HIV na vagina independente da carga viral plasmática e da contagem de CD4. Shaheen et al. (1999) detectaram diferentes variantes genotípicas de HIV-1 em lavado cérvico-vaginal e sangue. A compartimentalização em mulheres grávidas já levantou a questão da utilidade da quantificação da carga viral vaginal de HIV para orientar a decisão a respeito da via de parto, em substituição à carga viral plasmática, rotineiramente utilizada (Garcia-Bujalance et al., 2004).

Os fatores associados com a excreção genital de HIV no trato genital feminino incluem, dentre outros, contagem de CD4, carga viral de HIV plasmática, ulcerações genitais ou outras doenças sexualmente transmissíveis e o uso de contraceptivos hormonais (Coombs, 2003). A presença de ectopia cervical foi associada com maior risco de transmissão heterossexual de HIV e a inflamação cervical associou-se com excreção aumentada de HIV cervical (Heard, 2004). Assim, é necessário aprofundar os conhecimentos sobre a carga viral vaginal de HIV e suas possíveis repercussões em situações como a gravidez, a transmissão vertical, a transmissão heterossexual e as co-infecções genitais.

Dentre estas últimas, destaca-se a infecção pelo *Papillomavirus humano* (HPV), de elevada frequência nestas mulheres (Wright et al., 1994; Ellerbrock et al., 2000). De um modo geral, a maior parte das infecções pelo HPV são assintomáticas e o *clearance* viral ocorre espontaneamente em meses ou anos (Ho, 1998). Entretanto, estas infecções também podem resultar em uma variedade de lesões como condilomas, lesões intra-epiteliais escamosas de baixo e alto grau

e carcinoma. Sabe-se que a persistência da infecção é um dos fatores mais importantes na progressão das lesões (Bosch, 1995; Kjaer, 2002).

Mais de cem tipos de HPV são conhecidos e cerca de 40 infectam o trato genital. Entre os tipos que não se associam ao câncer, considerados de baixo risco, destacam-se os HPV 6 e 11. Entre os tipos de alto risco, que se associam ao câncer, estão os HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82. Os tipos 26, 53, 66 são considerados de provável alto risco (Munoz, 2003).

Estudos mostram que os mecanismos imunológicos do indivíduo agem no sentido de controlar a infecção por HPV e promover o seu *clearance*. Indivíduos com comprometimento do sistema imunológico, como aqueles infectados pelo HIV, são mais susceptíveis às infecções por HPV e à sua persistência, com uma progressão mais rápida para formas mais graves, pior resposta aos tratamentos e maiores índices de recidiva (Ellerbrock, 2000; Ahdieh, 2001; Levi, 2002; Heard et al., 2004; Spinillo, 2006). A infecção pregressa por HPV também pode ser reativada, o que contribui em parte para uma maior incidência da infecção pelo HPV nas mulheres infectadas pelo HIV (Strickler et al., 2005).

Por outro lado, a história natural da infecção pelo HIV modificou-se profundamente com o uso dos medicamentos anti-retrovirais. O uso da terapia anti-retroviral (TARV) melhora os parâmetros mensuráveis de imunocompetência, com aumento da contagem de linfócitos T CD4, diminuição da carga viral plasmática de HIV e da incidência de infecções oportunistas, resultando em aumento da sobrevivência dos indivíduos infectados. Mas os estudos que avaliam o efeito da

TARV sobre a incidência, regressão e resposta ao tratamento de lesões causadas pelo HPV têm resultados conflitantes. Num trabalho de revisão, identificou-se impacto positivo da TARV em apenas metade dos 18 estudos sobre os efeitos da TARV nas doenças cervicais e anais HPV-induzidas (Heard et al., 2004).

Embora haja associação significativa entre a carga viral de HIV genital e o diagnóstico de neoplasia cervical (Spinillo et al., 2006) e a imunodeficiência produzida pelo HIV seja um fator de risco bastante conhecido, a relação entre a excreção genital de HIV e a neoplasia intra-epitelial cervical tem sido pouco estudada. Sabe-se que o *clearance* do HPV pode ser até 4 a 10 vezes mais freqüente em mulheres não-infectadas pelo HIV do que nas infectadas, o que está inversamente associado à contagem de células CD4 (Ahdieh, 2000; Ellerbrock, 2000). A alteração da resposta imune e da produção de citocinas decorrentes da infecção pode justificar a associação entre HIV genital e neoplasia cervical (Zara, 2005; Nicol, 2007). Por exemplo, as proteínas *tat* do HIV podem potencializar a expressão dos oncogenes E6 e E7 do HPV (Vernon, 1993).

Portanto, estudar a possível associação entre as cargas virais de HPV e HIV na vagina e suas relações com outras co-infecções vaginais, uso de TARV, contagem de CD4, é uma tentativa de entender melhor por que as infecções pelo HPV continuam sendo um problema mais expressivo nas mulheres HIV positivas e de buscar meios para o controle mais efetivo desta complicação ginecológica.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar se existe associação entre a presença de HIV e de HPV no ambiente vaginal em mulheres infectadas pelo HIV e identificar os fatores que podem confundir esta associação.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar a taxa de detecção de HPV em mulheres infectadas por HIV utilizando Captura Híbrida II e PCR.
- Avaliar a influência da carga viral vaginal de HIV, carga viral plasmática de HIV, valor de células T CD4, idade, uso de terapia anti-retroviral, co-infecções vaginais, anticoncepção hormonal, manifestação do HPV sobre a detecção de HPV por CH II.
- Analisar a associação do tipo específico do HPV, a multiplicidade de tipos e a detecção de HPV.
- Identificar os fatores relacionados à presença de RNA-HIV livre na vagina.

3. Publicações

Artigo 1 - Infecção por HPV em mulheres infectadas pelo HIV

A ser enviado para Oncology Gynecology

Artigo 2 - Carga viral vaginal de HIV em mulheres brasileiras infectadas pelo HIV

Artigo enviado para a Revista da Associação Médica Brasileira

3.1. Artigo 1

Infecção por HPV em mulheres infectadas pelo HIV

HPV infection among HIV-infected women

Autores: Campos A, Amaral E, Levi JE, Pitta D, Campos E, Nolasco M, Siani SM, Derchain S.

A ser enviado para Oncology Gynecology

Financiamento: Programa Nacional de DST/AIDS, UNESCO (AS-2942/2006)

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a detecção de HPV e fatores associados em mulheres infectadas por HIV. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo de corte transversal entre mulheres infectadas por HIV. Excluíram-se gestantes, aquelas com antecedente de histerectomia, em uso de medicações vaginais nas últimas 48h, que tiveram relação sexual desprotegida havia menos de 72h ou com sangramento genital. Utilizou-se amostra endocervical para realização de teste de Captura Híbrida II® - Digene (CH II) para detecção inicial de HPV de baixo e alto risco, clamídia e gonococo. Posteriormente, os tipos de HPV foram identificados por Linear Array®, Roche, após amplificação do DNA viral. Colheu-se lavado vaginal para determinação da carga de RNA-HIV livre, utilizando-se 10 mL de solução salina. As cargas virais vaginal e plasmática de HIV foram mensuradas utilizando-se o kit HIV Monitor v1.5 Cobas AmpliCor®, Roche. Calcularam-se as razões de prevalência e respectivos intervalos de confiança a 95%. Realizou-se análise multivariada para identificar os fatores mais relevantes, selecionando-se aqueles que tiveram $p < 0,20$ na análise bivariada. **RESULTADOS:** Em 201 mulheres, 73,6% em uso de TARV, 37,3% de mulheres apresentavam HPV de alto ou baixo risco por CH II. Houve maior detecção de HPV por CH II quando o HIV plasmático era detectável, com menores valores de linfócitos T CD4, uso de contraceptivo combinado e tabagismo, mas não com HIV vaginal detectável (9%). Alterações citológicas e colposcópicas, mas não ectopia, ulceração genital, monilíase ou vaginose bacteriana, aumentaram a detecção de HPV por CH II. Havia algum tipo de HPV pelo PCR em 80,4% das amostras. Os HPV mais prevalentes foram HPV 62, 6, 53, 51, 61, 16 e 84. Os HPV 53, 51 e 16 (alto risco) e HPV 84 (indeterminado) se associaram à

detecção de HPV pela CH II. A presença de mais de três tipos de HPV foi o único fator que aumentou a prevalência de positividade de HPV pelo CH II na análise multivariada.

CONCLUSÕES: Detectou-se HPV pelo CH II em 37,3% dos casos, mas 80% das mulheres tiveram algum tipo identificado após amplificação. RNA HIV livre vaginal não aumentou a prevalência de HPV vaginal. Ter mais de três tipos de HPV aumentou a detecção de HPV por CH II.

ABSTRACT

Aim: To evaluate HPV detection and associated factors among HIV-infected women.

Methods: This is a cross-sectional study with HIV- infected women. Those who were pregnant, had undergone hysterectomy, using vaginal medication within the last 48 hours, had had unprotected sex less than 72 hours before, or had genital bleeding were excluded. An endocervical sample was used for Hybrid Capture II - Digene (HC II) for initial HPV detection (high and low risk), *Chlamydia trachomatis* and *N. gonorrhoeae*. Afterwards, HPV types were identified by Linear Array (Roche), after viral DNA amplification. A cervico-vaginal lavage sample was obtained to determine free RNA-HIV load, using 10 mL of sterile normal saline. HIV vaginal and plasmatic viral loads were measured by HIV Monitor V 1.5 Cobas Amplicor, Roche. Prevalence ratios and respective 95% confidence intervals were calculated. A multivariate analysis was carried out to identify the most relevant factors and to select those which were $p < 0,20$ in the bivariate analysis. **RESULTS:** Out of 201 women, 73,6% using ARV, 37,3% of women were identified with HPV by HC II (high or low risk). There were higher rates of detection of HPV by HC II with detectable plasmatic HIV, lower T CD4 lymphocytes, combined hormonal contraceptive use and cigarette smoking, but not with detectable vaginal HIV (9%). Cytologic or colposcopic abnormalities, but not ectopy, genital ulcerations, candidiasis or bacterial vaginosis, increased HPV detection by HC II. There were at least one type of HPV by PCR in 80.4% of the samples. The most prevalent HPV were HPV 62, 6, 53, 51, 61, 16, and 84. HPV 53, 51 and 16 (high risk) and HPV 84 (undetermined) were associated to HPV detection by HC II. The presence of more than three HPV types was the only factor which increased the prevalence of HPV by HC

II in the multivariate analysis. **CONCLUSIONS:** HPV by HC II was detected in 37.3% of the volunteers, but 80% of the women had some type identified after amplification. Free vaginal HIV-RNA has not increased the prevalence of detectable vaginal HPV. Having more than three HPV types has increased HPV detection by HC II.

INTRODUÇÃO

A atenção integral à saúde das mulheres infectadas pelo HIV engloba aspectos como gravidez, contracepção, concepção, climatério, infecções genitais e transmissão sexual para parceiros não-infectados. Como estas situações clínicas apresentam particularidades nestas mulheres, requerem uma abordagem diferenciada.

Alguns estudos mostraram correlação entre a carga viral de HIV plasmática e vaginal (1,2). Porém, essa correlação não exclui a possibilidade de se encontrar HIV no trato genital de mulheres com carga viral plasmática indetectável (3,4). Este fenômeno é conhecido como compartimentalização da infecção. A presença de vírus na vagina de gestantes com carga viral indetectável no plasma levantou a questão da necessidade de se avaliar carga viral vaginal na decisão sobre via de parto (5).

A compartimentalização também foi demonstrada pelo achado de diferentes variantes genótípicas de HIV-1 em lavado cérvico-vaginal e sangue (6). Assim, tornou-se necessário aprofundar os conhecimentos sobre carga viral vaginal do HIV e suas possíveis repercussões em situações como a gravidez, a transmissão vertical, a transmissão heterossexual e as co-infecções do trato genital.

Dentre as co-infecções de importância ginecológica em mulheres infectadas pelo HIV, destaca-se a infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Indivíduos com comprometimento do sistema imunológico, como os infectados pelo HIV, são mais susceptíveis a estas infecções, sua persistência e conseqüências, com progressão mais rápida para formas graves, pior resposta aos tratamentos e maiores índices de recidiva (7,8,9,10). Os efeitos da terapia anti-retroviral (TARV) sobre a resposta ao tratamento das neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) são conflitantes. Num trabalho de revisão,

encontraram-se nove estudos nos quais se mostrou impacto positivo da TARV sobre essas infecções, mas em outros oito estudos, isso não foi demonstrado (11).

A técnica de Captura Híbrida II (CH II) tem sido utilizada para detecção de infecção por HPV, fornecendo resultado quantitativo. Utiliza duas sondas que identificam diferentes grupos de risco oncogênico. A sonda “A” identifica vírus de baixo risco oncogênico (HPV 6,11,42,43,44) e a sonda “B” identifica vírus de alto risco (HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,53,56,58,59 e 68). É a única técnica aprovada pelo *Food and Drug Administration* para identificação de infecção pelo HPV. Entretanto, técnicas com amplificação viral por PCR são utilizadas em pesquisa, com identificação de muitos outros tipos virais (12). Entre estas, tem se destacado o Linear Array®, com resultado qualitativo. Ainda não há estudos específicos sobre seu desempenho em mulheres infectadas por HIV, portadoras de múltiplos tipos virais, e o significado de ser portador de um tipo viral para o qual o potencial oncogênico nesta população é pouco claro.

Pode ser que as alterações imunológicas locais associadas à presença de HIV na vagina aumentem probabilidade de haver reativação do HPV ou sua ação induzindo lesões intra-epiteliais, mesmo com tipos menos oncogênicos. Ou pode haver interação entre os vírus, HIV e HPV no meio vaginal, modulando as manifestações locais reciprocamente. Neste estudo, identificamos os fatores epidemiológicos, ginecológicos e clínicos, incluindo HIV vaginal, que estão associados à presença de HPV detectado por CH II e comparamos a detecção de HPV por CH II e Linear Array.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de corte transversal, no qual foram incluídas 201 mulheres infectadas pelo HIV que compareceram para consulta ginecológica no

CAISM/UNICAMP. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O tamanho amostral foi baseado na prevalência de HPV por teste de Captura Híbrida II entre mulheres infectadas pelo HIV de São Paulo (9), 64,5%, e na detecção de HIV em amostra vaginal de mulheres sob terapia anti-retroviral, de 32% (4). Supondo uma diferença de 20 pontos percentuais na detecção de HPV por Captura em mulheres com e sem HIV vaginal, $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,20$, o tamanho amostral seria 180 casos.

Foram convidadas a participar todas as mulheres infectadas pelo HIV não-gestantes, que não fossem hysterectomizadas. Mulheres que informavam relação sexual desprotegida nos três dias anteriores à consulta, que se referiam a sangramento genital, uso de medicações vaginais nas 48h prévias ou apresentavam sangue no muco durante o exame ginecológico, foram excluídas.

Todas as voluntárias foram submetidas a exame ginecológico incluindo coleta de material por lavado cérvico-vaginal para dosagem da carga viral do HIV. Foram instilados e aspirados 10mL de soro fisiológico, utilizando-se seringa estéril, sem tocar no colo uterino ou vagina (13). Este lavado foi submetido à centrifugação de 3.000 g, 10min, 4° C. O sobrenadante foi distribuído em quatro alíquotas de 200 μ L, armazenadas em freezer -70°C, sendo transportadas posteriormente para o laboratório de referência. A carga viral vaginal de HIV foi identificada como a quantidade de cópias de RNA do vírus livre no sobrenadante, usando-se o kit – HIV Monitor v.1.5, Cobas Amplicor®, Roche, com limite de detecção de 50 cópias/mL.

A amostra cervical para detecção de HPV foi colhida com escova endocervical apropriada. Este material foi utilizado para realização de Teste de Captura Híbrida II

para HPV (alto e baixo risco) clamídia e gonococo (positivo se maior que 1URL). Posteriormente, realizou-se a tipagem do HPV utilizando-se o Linear Array® - Roche (12), para todas as amostras. As cargas virais plasmáticas e vaginais do HIV foram realizadas pela mesma técnica. A dosagem de linfócitos T CD4 foi realizada por citometria de fluxo. Também foi coletada amostra para citologia oncológica cervical e realizada colposcopia, observação de paredes vaginais com lugol e de vulva, períneo e região perianal, com ácido acético 5%. A presença de vaginose bacteriana e candidíase foi avaliada pela bacterioscopia corada pelo Gram, aplicando-se o índice de Nugent, para vaginose bacteriana.

Os dados foram analisados comparando-se proporções através do teste de Qui-Quadrado, teste exato de Fisher e as médias utilizando-se o teste de Mann Whitney. Foi calculada a razão de prevalência para presença de HPV pela CH II para as variáveis clínicas, ginecológicas e associadas aos tipos de HPV, com intervalo de confiança de 95%. Realizou-se análise multivariada selecionando-se variáveis cujo valores de p na análise bruta foi menor que 0,20.

RESULTADOS

Foram incluídas 201 mulheres, com idade média entre 35-38 anos, infectadas há 7 anos, sob TARV há 6 anos, com índice de massa corpórea (IMC) em torno de 24 Kg/m² – Tabela 1. Um total de 37,3% das mulheres tinha HPV (alto ou baixo risco) identificado pela Captura Híbrida. A carga viral de HIV na vagina foi detectável em 18 voluntárias (9%) e a carga viral no plasma foi detectável em 80 delas (40%) – Tabela 2.

Não houve diferença entre a idade média, IMC, tempo de infecção e uso de TARV, mas houve menor média de T CD4 absoluto e número médio de tipos de HPV

quando havia HPV pela CH II na amostra cervical – Tabela 1. Carga viral vaginal de HIV, uso de TARV ou de anticoncepcional progestogênico não se associaram com detecção de HPV pela CH II, mas HIV detectável no plasma, uso de contracepção hormonal combinada e tabagismo estiveram associados à maior prevalência de HPV pela CH II – Tabela 2.

Houve também maior prevalência de HPV pela CH II entre as voluntárias com citologia oncológica e colposcopia anormais, lesões identificadas na biópsia de colo uterino e área iodo negativa na vagina, mas não entre as com ectopia ou vaginose bacteriana - tabela 3. Nenhum caso de gonococo foi identificado. Houve apenas um caso positivo para clamídia e este foi em uma voluntária sem HPV pela CH II.

Detectou-se HPV por PCR (Linear Array) em 80,4% das mulheres estudadas. Foram mais prevalentes os tipos 62, 6, 53, 51, 61, 16 e 84, sendo que houve casos de se encontrar até 9 tipos numa única amostra. Os tipos de baixo risco, incluindo HPV 62, não se associaram com detecção de HPV pela CH II, mas essa associação foi observada com os HPV de alto risco (53, 51, 16, 18 e 84) - Tabela 4. Pouco mais da metade dos casos que tinha tipagem com ao menos um tipo identificável pela CH II teve, de fato, amostra positiva para HPV pela CH II. Por outro lado, houve 25% de detecção para tipos que não seriam detectáveis pela CH II – Tabela 4.

A tabela 5 mostra distribuição percentual dos tipos encontrados em, pelo menos, cinco amostras e sua relação com identificação prevista pelo CH II. Apenas cinco dos 10 tipos mais prevalentes seriam identificados, sendo quatro de alto risco (incluindo HPV 16) ou intermediário e HPV 6, de baixo risco.

Encontraram-se 20 citologias oncológicas alteradas, sendo 13 ASCUS, três NIC 1 e quatro NIC 2, com variadas taxas de detecção pela CH II, número de tipos e

tipos específicos – Tabela 6. Entre 12 biópsias de colo uterino, todas com HPV detectável pela CH II, encontraram-se duas NIC 3, duas NIC 2, quatro NIC 1, um condiloma, duas cervicites crônicas e um caso com material inadequado.

DISCUSSÃO

Neste estudo, a presença de vírus HIV livre na vagina não esteve associada à carga viral detectável do HPV por CH II. Tivemos metade da prevalência de HPV pela CH II prevista pelo estudo no qual se baseou o cálculo do tamanho amostral (14), assim como 9% de prevalência de HIV vaginal, correspondendo a um terço daquela encontrada no estudo de referência (3). Estes achados restringiram o poder da amostra em identificar associações. Pode ser que reflitam as boas condições clínicas e de acesso a cuidados desta população, com TARV e serviços clínicos disponíveis, num grupo em que cerca de 75% utilizavam TARV com múltiplas drogas em diferentes combinações.

Embora a imunodeficiência produzida pelo HIV seja um fator de risco conhecido para neoplasia cervical, a relação entre a eliminação genital de HIV e a neoplasia intra-epitelial cervical foi pouco estudada até o momento. A resposta imune celular é importante no controle da infecção pelo HPV. A resposta dos linfócitos T- *helper 1* (TH1), com produção de fator de necrose tumoral α contribui no clearance do vírus, enquanto a resposta dos linfócitos T- *helper 2* (TH2), com interleucina-6, tem efeito sinérgico com HPV oncogênico. Estudos de biópsias com NIC de mulheres HIV positivas mostraram aumento de infiltrados de linfócitos e macrófagos comparados com biópsia em mulheres HIV negativas (15).

Também o nível de citocinas circulantes está alterado na infecção pelo HIV (16,17). As citocinas produzidas pelos macrófagos infectados pelo HIV podem

influenciar o nível de expressão das oncoproteínas E6 e E7 do HPV (18). As proteínas *tat* do HIV podem potencializar a expressão dos oncogenes E6 e E7 do HPV (19).

Quatro mecanismos têm sido propostos para explicar por que há propensão da infecção por HPV progredir nas mulheres com HIV: 1- pode ser que a resposta inicial esperada ao HPV (tipo TH1) seja substituída pela resposta TH2, com aumento de IL-4 e 10 e diminuição de IL-2, TNF α ; 2- o HPV, assim como o HIV, depletam as células apresentadoras de antígeno, células de Langerhans e macrófagos do estroma cervical e epitélio; 3- a proteína E7 do HPV 16 parece inibir a resposta do hospedeiro ao vírus; 4- a proteína *tat* do HIV, combinada com a proteína E2 do HPV16, pode transativar P97 do HPV16 promovendo a transformação em células de carcinoma. Parece improvável que o HIV e o HPV tenham interação molecular direta, porque não infectam os mesmos tipos celulares. O HPV está restrito às células epiteliais cervicais e vaginais predominando na zona de transformação, nunca identificadas como persistentemente infectadas por HIV. Este último, por sua vez, infecta macrófagos, que são mais abundantes no tecido endocervical da zona de transformação e na sub-mucosa, ao redor dos vasos (17). Não estudamos parâmetros imunológicos ou resposta inflamatória local.

Observamos a multiplicidade de tipos de HPV infectando as mulheres portadoras de HIV, já descrita anteriormente (9,20,21). Na nossa casuística, as alterações celulares cervicais foram pouco prevalentes, mas o HPV 62, de risco indeterminado, foi o mais encontrado. Além disso, quase 50% das mulheres com HPV eram portadoras de tipos de alto risco diferentes do 16/18. É importante ressaltar que a infecção por múltiplos tipos parece estar associada à maior prevalência de neoplasia intra-epitelial e persistência da infecção (22). A infecção por HPV 16/18 tem maior carga viral quando há co-infecção com outros tipos (23). No entanto, esta casuística não permite avaliar estas associações.

Nas pacientes portadoras do HIV, o HPV 16 não é o mais freqüente nem mesmo entre os casos com lesões de alto grau ou células carcinomatosas, embora sua prevalência aumente com a gravidade da lesão (21). Num estudo na Zâmbia, identificaram-se os tipos de alto risco 52 (37,2%), 58 (24,1%), 53 (20,7%), seguidos de HPV 16 (17,2%) e 18 (13,1%) em mulheres com lesões intra-epiteliais de alto grau ou células de carcinoma escamoso na citologia (20).

A persistência da infecção pelo HPV é um fator determinante das alterações celulares. Koshiol et al. observaram que o tempo médio de duração da infecção por HPV foi um pouco maior nas mulheres com HIV (24). No entanto, a infecção pelo HPV 16 foi mais curta no grupo infectado pelo HIV do que no grupo não infectado, o que pode ser mais uma evidência da diferença do comportamento biológico dos vários tipos de HPV em indivíduos HIV- positivos. Há maior risco de lesões intra-epiteliais de alto grau quando existe infecção por HPV 16, 31 e 33 na população geral (25).

Estudos recentes mostram que a vacina quadrivalente reduz a incidência de lesões ano-genitais associadas ao HPV em mulheres jovens (26, 27, 28). No entanto, a vacina se dirige a tipos que não são os mais comuns nas mulheres com HIV. Isso deixa clara a restrita eficácia da vacina para HPV em adolescentes e adultas jovens infectadas por HIV, com suas infecções múltiplas e sem predominância de HPV 16.

Outra importante questão levantada pelo perfil de tipos de HPV encontrado refere-se à classificação como alto e baixo risco oncogênico. Estudos mostram que tipos de baixo risco, como 11, 53 e 61 foram detectados muito mais freqüentemente em mulheres portadoras de HIV com lesões de alto grau do que nas mulheres com essas mesmas lesões, mas não portadoras do HIV, sugerindo que tipos de baixo potencial oncogênico podem ter um comportamento diferente nas mulheres infectadas pelo HIV (29).

Por algum tempo, acreditou-se que os diferentes tipos de HPV competiam para infectar o trato genital e que, portanto, a eliminação de um tipo facilitaria a infecção por outros. Entretanto, o achado de maior risco de aquisição de outro tipo, quando já existe infecção prévia, mostra que pode ser o oposto. Se a co-infecção confere benefício de sobrevivência mútua, a eliminação de um tipo poderia ter efeitos benéficos inesperados na história natural dos outros (30). Finalmente, também uma relação antagônica entre tipos de HPV pode existir. Foi observado menor risco de lesões neoplásicas entre mulheres infectadas pelo HPV 6 e 16 do que nas infectadas somente pelo HPV 16, o que sugere um possível efeito inibidor do HPV 16 pelo HPV 6 (31).

Apesar da elevada prevalência de infecção por HPV identificada pelo PCR e tipagem viral (75%), não pudemos observar nenhuma correlação entre tipos, sua multiplicidade e alterações celulares escamosas. Talvez isso tenha sido restrito pelo tamanho da amostra em face da reduzida prevalência (10%) de alterações citológicas identificadas. No entanto, Spinillo *et al.* (10) encontraram associação entre neoplasia intra-epitelial em biópsia cervical e presença de RNA-HIV livre em lavado vaginal.

Poderia ser interessante desenvolver marcadores de carga viral e de integração do DNA para os tipos mais prevalentes de HPV de alto risco nas mulheres HIV (+). A imunodepressão do HIV pode exercer um papel no desenvolvimento das lesões permitindo um alto nível de replicação do HPV, com maior integração do seu genoma. Embora o HIV não tenha se associado à grande taxa de integração do HPV 16, isso pode diferir nos outros tipos (32). Os papéis de co-fator do HIV e outros HPV no processo de integração podem ter importantes implicações no controle das lesões neoplásicas.

Cerca de metade dos casos com alguns ou vários tipos de HPV pelo PCR não tinham HPV detectável pela CH II. Esta diferença pode significar a real ausência de

carga viral nestes casos ou apenas a limitação da CH II, que identifica carga viral para certos tipos de HPV, mas não todos aqueles que são identificáveis pelas tiras utilizadas. Entretanto, o significado do predomínio de HPV 62, presente em um quarto de nossa amostra, classificado como HPV de risco oncológico intermediário, é desconhecido.

Pode ser que o PCR esteja identificando muitos casos que não terão maior risco de alterações celulares futuras. Mas também pode ser que a classificação utilizada para alto e baixo risco não represente o comportamento biológico destes vírus em mulheres com HIV. Estudos têm mostrado que, em mulheres infectadas pelo HIV, os vírus de baixo risco podem ter comportamento diferente, associando-se a lesões de alto grau (21). Novos estudos são necessários nesta direção. Portanto, não se pode afirmar se é útil identificar a presença das múltiplas infecções por HPV nas mulheres HIV (+). Permanece a necessidade de acompanhamento ginecológico com triagem citológica e colposcópica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M, Wright TC, Schinazi RF, Evans-Strickfaden T et al. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis.* 1999;179(4):871-82.
2. Kovacs A, Chan LS, Chen ZC, Meyer WA 3rd, Muderspach L, Young M, Anastos K, Levine AM. HIV-1 RNA in plasma and genital tract secretions in women infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999 1;22(2):124-31.
3. Debiaggi M, Zara F, Spinillo A, De Santolo A, Maserati R, Bruno R et al. Viral excretion in cervicovaginal secretions of HIV-1-infected women receiving antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(2):91-6.
4. Spinillo A, Debiaggi M, Zara F, Santolo A, Polatti F, Filice G. Human immunodeficiency virus type 1-related nucleic acids and papillomavirus DNA in cervicovaginal secretions of immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol.* 2001;97:999-04.
5. Garcia-Bujalance S, Ruiz G, De Guevara CL, Pena JM, Bates I, Vazquez JJ et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA loads in cervicovaginal secretions in pregnant women and relationship between viral loads in the genital tract and blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(2):111-5.
6. Shaheen F, Sison AV, Mcintosh L, Mukhart M, Pomerantz RJ. Analysis of HIV-1 in the cervicovaginal secretions and blood of pregnant and nonpregnant women. *J Hum Virol.* 1999; 2:154-166.

7. Ellerbrock TV; Chiasson MA, Bus TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA*, 2000; 283:1031-7.
8. Ahdieh L, Munoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA, Shah K. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol* 2000;151(12):1148-57.
9. Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol*. 2004;92(1):225-31.
10. Spinillo A, Zara F, Gardella B, Preti E, Gaia G, Maserati R. Cervical intraepithelial neoplasia and cervicovaginal shedding of human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 Pt 1):314-20.
11. Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antivir Ther*. 2004; 9:13-22.
12. Coutlee F, Rouleau D, Petignat P, Ghattas G, Kornegay JR, Schlag P et al. Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGM1 primers and the Linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol*. 2006;44(6):1998-2006.
13. Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, Wright DJ, Cohn J, Landay A et al. Determinants of vaginal shedding in the genital tract of women. *Lancet*. 2001;358(9293) :1593-601.

14. Levi JE, Fink MCS, Canto CLM, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 6(03):129-134, 2002.
15. Wright TC Jr. , Subbarao S, Ellerbrock TV, Lennox JL, Evans Strickfaden T, Smith DG, et al. Human immunodeficiency virus 1 expression in the female genital tract in association with cervical inflammation and ulceration. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:279-85.
16. Zara F, Nappi RE, Berra R, Migliavacca R, Maserati R, Spinillo A. Markers of local immunity in cervico-vaginal secretions of HIV infected women: implications for HIV shedding. *Sex Transm Infect*. 2004;80(2):108-128.
17. Nicol AF, Estevez AS, Nuovo GJ, Grinsztejn B, Tristao A, Russomano FB, Lapa E Silva JR, De Oliveira MP, Pirmez C. Immune factors involved in the cervical immune response in the HIV/HPV co-infection. *J Clin Pathol*. 2007; [Epub ahead of print].
18. Nuovo GJ, Forde A, MacConnell P, Fahrenwald R. In situ detection of PCR-amplified HIV-1 nucleic acids and tumor necrosis factor cDNA in cervical tissues. *Am J Pathol*.1993;143(1):40-8.
19. Vernon SD, Hart CE, Reeves WC, Icenogle JP. The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription. *Virus Res*. 1993;27(2):133-45.
20. Sahasrabudde VV, Mwanahamuntu MH, Vermund SH, Huh WK, Lyon MD, Stringer JS et al. Prevalence and distribution of HPV genotypes among HIV-infected women in Zambia. *Br J Cancer*. 2007;96(9):1480-3. Epub 2007 Apr

21. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S; HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*. 2006;20(18):2337-44.
22. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-8.
23. Ylitalo N, Josefsson A, Melbye M, Sorensen P, Frisch M, Andersen PK et al. A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ. *Cancer Res*. 2000;60(21):6027-32.
24. Koshiol JE, Schroeder JC, Jamieson DJ, Marshall SW, Duerr A, Heilig CM et al. Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Cancer*. 2006;119(7):1623-9.
25. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Hansson BG et al. HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: A population-based prospective study. *Br J Cancer*. 2007 Jun 5 [Epub ahead of print].
26. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369(9574):1693-702.
27. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356 (19):1928-43.

28. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-27.
29. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005;337 (1):76-84.
30. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(1):11-22.
31. Sillins I, Wang Z, Avall-Lundqvist E et al. Serological evidence for protection by human papillomavirus (HPV) type 6 infection against HPV 16 cervical carcinogenesis. *J Gen Virol.* 1999; 80:2931-6.
32. Rousseau MN, Costes V, Konate I, Nagot N, Foulongne V, Ouedraogo A et al. Viral load and genomic integration of HPV 16 in cervical samples from HIV-1-infected and uninfected women in Burkina Faso. *J Med Virol.* 2007;79(6):766-770.

Tabela 1. Características das mulheres HIV (+) com e sem HPV pela CH II

	Positivo		Negativo		P*
	média	DP	média	DP	
Idade	35,95	8,44	38,53	9,07	0,0829
IMC	23,66	3,9	24,59	4,48	0,4534
Tempo infecção	6,92	4,79	7,6	4,07	0,2181
Tempo de TARV	6,57	4,55	6,57	3,45	0,8749
CD4 absoluto	350,07	255,09	542,42	301,94	<0,0001
Tipos HPV	3,77	2,05	1,58	1,69	<0,0001

* Teste de Mann-Whitney

Tabela 2. Razão de prevalência da identificação do HPV (CH II), segundo características clínicas e tabagismo em mulheres HIV (+)

	Total (%)	HPV CHII		RP	IC 95%
		positivo	negativo		
Carga viral vaginal HIV					
Detectável	9,0	6	12	0,88	0,45-1,73
Indetectável	91,0	69	113	1,00	
Carga viral plasmática HIV					
Detectável	40,0	39	41	1,67	1,17-2,39
Indetectável	60,0	35	85	1,00	
TARV					
Não usa	26,4	21	32	1,09	0,73-1,61
Usa	73,6	54	94	1,00	
Uso TARV com IP					
Não usa TARV	26,4	32	21	1,00	
Usa TARV sem IP	35,8	51	21	1,17	0,90-1,53
Usa TARV com IP	37,8	43	33	0,94	0,70-1,26
Antic. combinado					
Não	85,1	57	114	1,00	
Sim	14,9	18	12	1,80	1,25-2,58
Antic. progestágeno					
Não	88,1	69	108	1,00	
Sim	11,9	6	18	0,64	0,31-1,31
Tabagismo					
Não	80,1	54	107	1,00	
Sim	19,9	21	19	1,57	1,09-2,26

* teste exato de Fisher

Tabela 3. Razão de prevalência de detecção do HPV (CH II), segundo achados ginecológicos em mulheres HIV (+)

	Total (%)	HPV pela CH II		RP	IC 95%
		positivo N	negativo N		
Citologia oncológica					
Alterada	10,6	19	2	2,88	2,22-3,72
Normal	89,4	56	122	1,00	
Colposcopia alterada					
Sim	13,8	18	9	2,04	1,44-2,87
Não	86,2	55	113	1,00	
Alteração biópsia colo					
Não	94,0	64	124	1,00	
Sim	6,0	11	1	2,69	2,07-3,50
Condiloma					
Não	96,0	69	124	1,00	
Sim	4,0	6	2	2,10	1,35-3,27
Quantidade de tipos#					
Até 3	3,8	38	110	1,00	
Mais de 3	96,2	37	14	2,83	2,05-3,90
HPV 62					
Não	75,1	53	98	1,00	
Sim	24,9	22	28	1,25	0,86-1,83
HPV 6					
Não	80,6	57	105	1,00	
Sim	19,4	18	21	1,31	0,88-1,95
HPV 53					
Não	82,6	56	110	1,00	
Sim	17,4	19	16	1,61	1,11-2,33
HPV 51					
Não	85,1	56	115	1,00	
Sim	14,9	19	11	1,93	1,37-2,74
HPV 16					
Não	85,6	58	114	1,00	
Sim	24,4	17	12	1,74	1,20-2,52

* teste exato de Fisher

Análise multivariada: mais de três tipos – RP = 1,97 (1,21- 3,21)

Tabela 4. Tipos de HPV encontrados em pelo menos cinco mulheres HIV (+) e sua correlação com HPV pela CH II

Tipos HPV	n	%	Risco Oncológico	Identificável pela CH II
62	50	24,9	Intermediário	Não
6	39	19,4	Baixo	Sim
53	35	17,4	Provável alto	Não
51	30	14,9	Alto	Sim
61	28	13,9	Baixo	Não
16	29	14,4	Alto	Sim
84	23	11,4	Indeterminado	Não
35	17	8,5	Alto	Sim
58	17	8,5	Alto	Sim
6108	17	8,5	Baixo	Não
31	16	8,0	Alto	Sim
18	15	7,5	Alto	Sim
66	15	7,5	Provável alto	Não
54	14	7,0	Baixo	Não
39	12	6,0	Alto	Sim
33	10	5,0	Alto	Sim
55	10	5,0	Indeterminado	Não
70	10	5,0	Baixo	Não
81	10	5,0	Baixo	Não
71	9	4,5	Indeterminado	Não
52	8	4,0	Alto	Sim
45	7	3,5	Alto	Sim
68	7	3,5	Alto	Sim
83	7	3,5	Indeterminado	Não
42	6	3,0	Baixo	Sim
56	6	3,0	Alto	Sim
73	5	2,5	Provável Alto	Não

Tabela 5. Associação entre presença de HPV detectável pela CH II e sua identificação por tipagem

Algum tipo detectavel pela CH II	HPV CH II		Total
	positivo	negativo	
Detectável	65	56	121
Não-detectavel	10	29	39
Total	75	85	160

p = 0,0022

Tabela 6. Descrição dos 21 casos com citologia oncológica alterada

Caso	CO	RNA HIV Vaginal	RNA HIV Plasmático	HPV CHII AR	HPV CHII BR	Tipos HPV	TARV	CD4
001	ASCUS	< 50	6600	3,14	negativo	6,16,84,CP6108	Sim	391
020	NIC2	1080	52800	1516,69	1,06	35,62,81	Sim	75
037	ASCUS	< 50	5600	1334,13	negativo	55,52	Sim	347
059	NIC1	< 50	801	21,55	342,72	16,35,53,62,67,84, CP6108	Sim	199
061	ASCUS	< 50	25900	270,80	72,21	11,31,52,35,66	não	419
074	NIC2	< 50	57	1641,69	327,44	42,45,51,59,62,71,CP6108	Sim	ign
087	ASCUS	< 50	< 50	negativo	negativo	51,62	Sim	955
097	NIC1	< 50	203000	178,69	192,62	6,16,42,58,61,66,73	Sim	73
099	NIC2	1330	495000	1848,13	1,95	18,31,45,53,68,73	Sim	182
100	ASCUS	< 50	9690	82,08	negativo	16,35,62,82	não	1123
101	ASCUS	< 50	< 50	1,76	negativo	53,IS39	Sim	564
103	ASCUS	< 50	72400	105,85	negativo	16,18,53,61	Sim	267
106	ASCUS	< 50	2090	8,89	negativo	16,35,62,82	Sim	307
126	ASCUS	12600	266000	3,81	negativo	18,40,56,61,73	Sim	42
146	NIC1	< 50	< 50	1558,66	negativo	51,56,61	Sim	146
152	ASCUS	< 50	3540	negativo	64	11,18,35,54,61,62,83,84	Sim	108
173	ASCUS	< 50	< 50	468,67	negativo	16, 51, 52, 53, 70, 84	não	31
179	ASCUS	< 50	7030	1552,93	negativo	58,66	Sim	133
197	ASCUS	< 50	< 50	negativo	negativo	61	Sim	ign
199	NIC2	< 50	< 50	75,09	negativo	31	não	230

3.2. Artigo 2



ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

São Paulo, 04 de julho de 2007.

Ilm. Sra.
Dra. Eliana Amaral

Comunicamos que em 04 de julho de 2007 recebemos o artigo intitulado **“Carga viral vaginal de HIV em mulheres brasileiras infectadas pelo HIV”**, protocolado sob o n.º 6777, de sua autoria, e que o mesmo será analisado pelo Conselho Editorial da Revista da Associação Médica Brasileira para possível publicação.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Bruno Caramelli
Editor da Revista da Associação
Médica Brasileira

Carga viral vaginal de HIV em mulheres brasileiras infectadas pelo HIV

HIV vaginal viral load in Brazilian HIV-infected women

Autores: Campos A¹, Amaral E¹, Levi JE², Portugal P¹, Villarroel M¹, Nolasco M¹, Siani SM¹.

¹Unicamp

Caixa Postal 6081

Campinas SP - Brasil

CEP 13083-881

²Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical - USP

Artigo enviado para a Revista da Associação Médica Brasileira

Financiamento: Programa Nacional de DST/AIDS, UNESCO (AS-2942/2006)

RESUMO

Objetivo: Avaliar os fatores associados à presença de RNA-HIV na vagina. **Métodos:** Estudo de corte transversal, em mulheres infectadas por HIV, excluindo-se aquelas com antecedente de histerectomia, em uso de medicações vaginais nas últimas 48h, as que se referiram à relação sexual desprotegida havia menos de 72h ou com sangramento genital e as gestantes. Após consentimento, coletou-se amostra sanguínea para contagem de linfócitos T CD4 e carga viral plasmática de HIV, além de lavado vaginal com 10mL de solução salina para quantificação de RNA-HIV livre, que foi posteriormente centrifugado, aliquoteado e armazenado em freezer -70°C. Utilizou-se o kit HIV Monitor v1.5 Cobas Amplicor®, Roche para as mensurações de carga viral de RNA-HIV livre. Foi pesquisados a presença de HPV de alto e baixo risco, clamídia e gonococo por Captura Híbrida II®, Digene, em amostra endocervical. Colheu-se swab vaginal para bacterioscopia com coloração de Gram, utilizando-se os critérios de Nugent. **Resultado:** Entre as 200 mulheres estudadas, 73,5% usavam terapia anti-retroviral (TARV) com drogas múltiplas. O RNA-HIV foi detectável no lavado vaginal de 18 delas (9%), mas em apenas uma daquelas que tinham carga viral plasmática indetectável (0,5%). A prevalência de HIV vaginal foi 24 vezes maior naquelas em que HIV plasmático era detectável. Carga viral plasmática de HIV, não usar TARV, CD4 reduzido e vaginose bacteriana aumentaram a prevalência de RNA-HIV vaginal, mas apenas a carga viral plasmática se manteve significativa na análise multivariada. **Conclusão:** A prevalência de RNA-HIV vaginal foi de 9% e a carga viral plasmática, especialmente acima de 1500 cópias/mL, aumentou este risco na análise multivariada. Entretanto, as infecções locais, incluindo a presença de HPV, não alteraram a prevalência de RNA-HIV vaginal.

Unitermos: HIV, vagina, carga viral, transmissão heterossexual

ABSTRACT

Aim: To evaluate the factors associated with the presence of free RNA-HIV in the vagina. **Methods:** Cross-sectional study with HIV-infected women excluding those who had undergone hysterectomy, using vaginal medication within the last 48 hours, had had unprotected sex less than 72 hours before, had genital bleeding or were pregnant were excluded. After signing an informed consent, blood samples were obtained for T CD4 lymphocytes count and plasmatic viral load, in addition to cervico-vaginal lavage using 10mL of sterile normal saline to quantify free HIV-RNA, after being centrifuged, aliquoted and stored at - 70°C. The kit HIV Monitor v1.5 Cobas Amplicor, Roche was used to measure HIV-RNA viral load and Hybrid Capture test, Digene to detect HPV (high and low risk), *chlamydia trachomatis* and *N. gonorrhoeae* in endocervical sample. Vaginal swab for bacterioscopy by Gram method, evaluated according to Nugent criteria was obtained. **Results:** 200 women were studied, 73,5% using HAART. The RNA-HIV was detectable in the vaginal lavage of 18 of them (9%), but in only one of those who had undetectable plasmatic viral load (0.5%). The vaginal prevalence of HIV was 24 times higher in those where plasmatic HIV was detectable. Plasma viral load, no HAART use, reduced CD4 and bacterial vaginosis had increased the prevalence of vaginal HIV-RNA, but only the former remained significant in the multivariate analysis. **Conclusion:** The prevalence of vaginal HIV-RNA was 9% and plasmatic viral load equal or higher than 1500 copies/mL increased this risk in multivariate analysis. However, local infections, including HPV, have not changed the prevalence of vaginal HIV- RNA.

Keywords: HIV, vagina, viral load, heterosexual transmission

INTRODUÇÃO

Estudos mostraram relação positiva entre a carga viral de HIV plasmática e vaginal em mulheres não grávidas (1, 2). Porém, esta correlação positiva não exclui a possibilidade de se encontrar HIV no trato genital feminino mesmo quando a carga viral plasmática é indetectável (3-5). Este fenômeno é conhecido como compartimentalização.

Sabe-se que a introdução da terapia anti-retroviral (TARV) reduziu em 80-98% a transmissão heterossexual entre casais discordantes (6-7). A presença de HIV no trato genital independente da sua detecção no plasma pode ser um fator importante a ser considerado nas mensagens preventivas para casais concordantes ou discordantes. Embora o uso consistente de condom seja recomendada expectativa de se evitar a exposição a novas *quasi*-espécies de HIV ou vírus resistente de um dos parceiros, mesmo entre casais concordantes, sabe-se que há uma adesão inconsistente dos casais a esta recomendação. Portanto, poderia ser muito importante incluir a avaliação de carga viral vaginal na qualificação dos cuidados buscando reduzir a transmissão sexual.

Tem sido utilizado o ponto de corte de 1000 cópias/mL para identificar carga viral plasmática baixa o suficiente para permitir parto por via obstétrica (8). Também se afirma que 1500 cópias possa ser o ponto-de-corte para identificar um grupo de menor risco de transmissão sexual (9). Entretanto, não há dados suficientes para definir a carga viral vaginal que se pode considerar de baixo risco para transmissão vertical e horizontal.

Também já se identificou RNA-HIV vaginal quando a carga plasmática era indetectável em gestantes infectadas pelo HIV (10). Assim, a compartimentalização do HIV pode ter uma importância considerável na definição de via de parto, particularmente perante protocolos que recomendam oferecer parto vaginal para as mulheres HIV (+) com carga viral plasmática abaixo de 1000 cópias (8, 11).

Estes achados sugerem ser necessário explorar melhor o comportamento biológico da carga viral vaginal em mulheres infectadas pelo HIV e os fatores a ela relacionados. Neste estudo, avaliamos os fatores associados à detecção de RNA-HIV livre em lavado-vaginal de mulheres não grávidas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de corte transversal, no qual foram estudadas 200 mulheres infectadas pelo HIV que compareceram para consulta ginecológica de rotina no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Estes dados derivam da análise secundária de um estudo sobre a correlação entre a detecção de HPV e HIV, para o qual se calculou o tamanho amostral de 180 casos, considerando a prevalência estimada de HPV por Captura Híbrida II de 64,5% (12) e 32% de HIV em amostra vaginal para mulheres sob terapia anti-retroviral (4), sendo $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,20$.

Foram convidadas a participar todas as mulheres infectadas pelo HIV não grávidas sem antecedente de histerectomia. Excluíram-se aquelas que informavam relação sexual desprotegida nos três dias anteriores à consulta e que se referiram a sangramento genital e uso de medicações vaginais nas 48h prévias.

Todas as voluntárias foram submetidas à coleta de amostras de sangue para contagem de linfócitos T CD4 e carga viral plasmática de HIV e exame ginecológico. Foi colhido um lavado cérvico-vaginal para dosagem da carga viral do HIV, após de instilação de 10mL de

soro fisiológico (13). Posteriormente, este lavado foi submetido à centrifugação de 3.000g, 10min, 4°C. O sobrenadante foi distribuído em quatro alíquotas de 200µL, armazenado em freezer -70°C e oportunamente transportado para o laboratório de referência. A carga viral vaginal de HIV foi identificada como a quantidade de cópias de RNA do vírus livre no sobrenadante, utilizando kit HIV Monitor v.1.5, Cobas Amplicor, Roche®, com limite de detecção de 50 cópias/mL. A carga viral plasmática do HIV foi realizada pela mesma técnica e laboratório. Quantificaram-se os linfócitos T CD4 por citometria de fluxo.

Foi realizado teste de Captura Híbrida II (CH II) para HPV clamídia e gonococo em amostra endocervical e posterior tipagem do HPV com Linear Array - Roche® (14) após amplificação do DNA. Foi coletada amostra ecto e endocervical para citologia oncológica do colo uterino. A presença de vaginose bacteriana e candidíase foram avaliadas pela bacterioscopia, corada pelo Gram, associada ao índice de Nugent.

As médias de idade, índice de massa corpórea (IMC), tempo de diagnóstico e TARV e valor CD4 foram comparadas utilizando-se o teste Mann Whitney. Foi calculada a razão de prevalência de carga viral vaginal de RNA-HIV livre com intervalo de confiança de 95% para as variáveis potencialmente associadas, incluindo carga viral plasmática de HIV, uso de TARV e TARV com inibidor de protease, uso de anticoncepcional combinado ou de progestógeno, alteração na colpocitologia oncológica, detecção de HPV por Captura Híbrida, detecção HPV por PCR, monilíase, vaginose bacteriana, infecções vaginais. Posteriormente, realizou-se análise multivariada por regressão logística, incluindo variáveis com $p < 0,20$ na análise bivariada e utilizando a carga viral plasmática abaixo de 1500 como ponto de corte (9).

RESULTADOS

Os dois grupos de mulheres, com e sem HIV vaginal detectável, eram comparáveis em relação à média de idade, assim como índice de massa corpórea (IMC), tempo de infecção e de uso de TARV, mas o valor do CD4 foi menor quando havia HIV vaginal (Tabela 1).

Apenas 9% das amostras tinham RNA-HIV livre vaginal, embora 39,7% das mulheres tivessem HIV detectável no plasma. Apenas uma voluntária com HIV indetectável plasmático tinha HIV vaginal (tabela 2). A correlação entre HIV plasmático e vaginal foi significativa, mas baixa ($r=0,34$, $p<0,0001$).

Além do HIV plasmático, não utilizar TARV, presença de vaginose bacteriana e de infecção por HPV 62 (baixo risco oncológico) aumentaram a prevalência de HIV vaginal, mas não a presença de HPV por CH II, múltiplos tipos de HPV (mais que três) ou tipos oncogênicos. Na análise multivariada, ter carga viral HIV plasmática igual ou maior que 1500 cél/mm³ foi a única variável que permaneceu associada à presença de HIV vaginal (Tabela 2).

A tabela 3 mostra todos os casos com HIV vaginal. Pode-se observar que, entre as que usavam TARV, as cargas virais eram elevadas, utilizavam esquemas de resgate e tinham infecção conhecida há mais de 10 anos.

DISCUSSÃO

Neste estudo, apenas 9% das mulheres tinham RNA-HIV no lavado cérvico-vaginal, com a maioria utilizando TARV potente e CD4 médio de 464 cél/mm³. Esta prevalência foi menor do que os 26% de RNA-HIV em lavado cérvico-vaginal entre 268 mulheres americanas no estudo WIHS (13). Entretanto, o perfil epidemiológico e clínico das duas

populações é muito diferente, sendo que, no estudo americano, mais de 50% eram profissionais do sexo, com elevada prevalência de história de infecções genitais prévias.

Encontramos quase um quarto da prevalência de HIV vaginal relatada por outros autores (4). Isso contribuiu para se observar uma correlação baixa entre as cargas virais de HIV, mas não impediu de verificar o importante papel da carga viral plasmática na detecção do HIV vaginal. Como outros autores, também observamos que a carga viral vaginal do HIV é menor que a plasmática (15). Observamos o fenômeno de compartimentalização em um caso, no qual havia carga viral de HIV detectável na vagina, apesar de carga viral plasmática indetectável. Kovacs et al. (13) também encontraram eliminação viral vaginal do HIV entre mulheres com carga viral plasmática abaixo do limite de detecção do teste, 500 cópias/mL. Se tivéssemos utilizado teste com este limite, teríamos três casos a menos. A diversidade e evolução das *quasi*-espécies do HIV livre na secreção vaginal diferem do que se encontra naquela encontrada no plasma e esta dinâmica esteve associada a mudanças dos níveis de CD4 (16). Esta é mais uma característica da compartimentalização viral, com comportamentos diferenciados do HIV no sangue e no meio cérvico-vaginal.

Além da carga viral plasmática, a redução de CD4, não usar TARV e a presença de vaginose bacteriana se associaram à presença de RNA-HIV livre vaginal na análise bivariada. Como neste estudo, Kovacs et al. (13) não identificaram nenhum fator de risco para HIV vaginal, exceto carga viral plasmática, após controle de CD4, TARV e vírus plasmático.

O aumento do risco de eliminação do HIV segundo método anticoncepcional não está claramente definido na literatura. Neste estudo, não encontramos tal associação, embora o poder da amostra tenha sido limitado. Este também foi o achado de Kovacs et al. (13). Wang et al. (17) mostraram que o início de contracepção hormonal aumenta o DNA-HIV, não infectante, mas não aumenta o RNA-HIV genital, potencialmente infectante.

Muito se tem estudado também a variação do HIV vaginal com ciclo menstrual. Benki et al. (18) mostraram que os níveis de RNA-HIV em secreção cervical são maiores no período pré-menstrual, aumentando o risco de transmissão sexual. Não controlamos os resultados por fase do ciclo menstrual.

Sabidamente, processos inflamatórios na vagina aumentam a detecção de RNA-HIV e isso inclui doenças de transmissão sexual, vaginose bacteriana ou lesões cervicais sob tratamento (19). Mas os processos inflamatórios sub-clínicos são tão importantes que citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias aumentadas se associam com maior eliminação viral do HIV. A presença de lesões intra-epiteliais, o não uso de TARV, infecção vaginal e maior concentração de citocinas em secreção cérvico-vaginal aumentaram a eliminação vaginal de HIV no estudo de Zara et al. (20). Em nossa amostra, a vaginose bacteriana triplicou a prevalência de HIV vaginal na análise bivariada.

Cummins et al. (21) concluíram que os fatores imunológicos vaginais são mais importantes para a eliminação vaginal do HIV do que a carga viral plasmática ou outros determinantes sistêmicos. Levi et al. (22) encontraram redução da densidade de células de Langerhans em mulheres com RNA-HIV vaginal, o que sugere um comprometimento da resposta imunológica celular para infecções locais como HPV. Não estudamos citocinas ou quimiocinas, ou componentes celulares de resposta inflamatória.

Não encontramos associação das infecções por diferentes tipos ou multiplicidade de tipos de HPV associada à presença de RNA-HIV vaginal. Chama a atenção que o HPV mais prevalente nestas mulheres foi HPV 62 (risco intermediário), presente em 25% das amostras, o qual duplicou a prevalência de HIV vaginal. Talvez as alterações imunológicas locais que facilitam a detecção do HIV vaginal sejam mais associadas à detecção de HPV de risco oncológico mais baixo. A multiplicidade, mas não o predomínio de HPV

de alto risco, foi marcante na população estudada. Ainda, a resposta imunológica do tipo TH1, com produção de TNF α contribui para o clearance do HPV, enquanto a resposta TH2, com IL-6 e IL-10, pode favorecer persistência e progressão de lesões epiteliais induzidas por este vírus (23). Assim, a resposta imunológica local que propicia a presença do HIV parece ser aquela relacionada aos HPVs classificados como de menor risco oncológico, mais dependentes da resposta tipo Th1, humoral.

Tivemos prevalência de HIV vaginal bem menor do que aquela descrita pela literatura, mesmo considerando estudos com amostras e técnicas laboratoriais similares. Isso talvez se explique pelas condições gerais de saúde e cuidados desta população, com idade média de 37 anos, com IMC adequado, valores elevados de CD4, elevado percentual de uso de TARV iniciada um ano após o diagnóstico da infecção. A presença, mas não a quantidade de sangue na amostra, é um fator importante na positividade dos exames de detecção de HIV vaginal (13). No entanto, apesar da elevada identificação de sangue em lavado, apenas 5% do RNA-HIV deve ser de origem sangüínea (1). Neste estudo, não fizemos avaliação da contaminação por sangue, mas não se deve esperar que tenha ocorrido superestimativa do RNA-HIV vaginal pelos antecedentes de literatura referidos.

Os aspectos técnicos da avaliação laboratorial de eliminação genital do HIV têm sido muito debatidos. O uso de lavado é menos traumático, reduzindo a possibilidade de contaminação por sangue, com grande volume de material para estudo, comparado à coleta de amostra por *swab* (24, 4). Outra opção é recorrer aos recursos utilizados para coleta de lágrima ou saliva, como um papel de filtro especial ou uma pequena esponja. Reduz-se a chance de contaminação por sangue, mas se obtém uma amostra bastante restrita em volume (25). Kovacs et al. (13) mostraram que há 46,4% de positividade para RNA-HIV em amostra colhida com swab endocervical, 26% em lavado com solução

fisiológica e 6% DNA-HIV por cultura em amostra endocervical. Conclui que a cultura é um método pouco sensível e que não deve ser utilizado.

Ainda o DNA-HIV em secreção cérvico-vaginal identifica células infectadas, mas não a presença de vírus, enquanto o RNA-HIV ligado à célula ou livre marca a replicação viral in vivo, sendo o RNA livre representativo do vírus infectante. No lavado, há células do colo uterino, vagina, útero, além de muitas células epiteliais e granulócitos e alguns macrófagos e linfócitos. Estas últimas e as células de Langerhans e estromais são aquelas que sabidamente se infectam pelo HIV. Encontra-se RNA livre e associado a células em amostras de lavado (2). Estes fatos justificam nossa opção por quantificar RNA-HIV livre em lavado cérvico-vaginal em nosso estudo.

Sabe-se que o início da terapia anti-retroviral está associado à redução da eliminação viral do HIV (26). Em nosso estudo, apenas cinco de 147 mulheres usando TARV tinham RNA-HIV vaginal. No entanto, eram usuárias de TARV de longa data. Observou-se que mulheres que usavam TARV com inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa tinham o dobro de eliminação viral do RNA-HIV cervical do que aquelas que usavam inibidores da protease (27). Talvez as drogas tenham uma ação diferenciada nos diferentes tecidos, permitindo eliminação viral do HIV variável no trato genital. O impacto dos esquemas com inibidores da protease na prevalência de HIV vaginal não foi observada em nossa amostra, mas o poder de identificar tais diferenças é reduzido pela baixa prevalência de HIV vaginal.

De qualquer modo, reforçado pelos achados deste estudo, é possível afirmar que o uso de TARV mostra-se como uma potente intervenção para redução de vírus livre, infectante, no meio vaginal. É necessário aprofundar os estudos para compreender as alterações imunológicas locais associadas, visando aprimorar tais intervenções.

REFERÊNCIAS

1. Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M, Wright TC, Schinazi RF, Evans-Strickfaden T et al. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis.* 1999;179(4):871-82.
2. Kovacs A, Chan LS, Chen ZC, Meyer WA 3rd, Muderspach L, Young M et al. HIV-1 RNA in plasma and genital tract secretions in women infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999; 1;22(2):124-31.
3. Debiaggi M, Zara F, Spinillo A, De Santolo A, Maserati R, Bruno R et al. Viral excretion in cervicovaginal secretions of HIV-1-infected women receiving antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(2):91-6.
4. Spinillo A, Debiaggi M, Zara F, De Santolo A, Polatti F, Filice G. Human immunodeficiency virus type 1-related nucleic acids and papillomavirus DNA in cervicovaginal secretions of immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol.* 2001;97(6):999-1004.
5. Andreoletti L, Chomont N, Gresenguet G, Matta M, de Dieu Longo J, Carreno MP et al. Independent levels of cell-free and cell-associated human immunodeficiency virus-1 in genital-tract secretions of clinically asymptomatic, treatment-naive African women. *J Infect Dis.* 2003;188(4):549-54.
6. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40(1):96-101.

7. Malamba SS, Mermin JH, Bunnell R, Mubangizi J, Kalule J, Marum E et al. Couples at risk: HIV-1 concordance and discordance among sexual partners receiving voluntary counseling and testing in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39(5):576-80.
8. Brasil. Programa Nacional de DST/AIDS. Consenso: Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes –2006 [<http://www.aids.gov.br/main.asp?View={62902F1A-FEB4-406E-8934-C8FE401615D2}>]. Acessado em 08 de junho de 2007.
9. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 30;342(13):921-9.
10. Garcia-Bujalance S, Ruiz G, De Guevara CL, Pena JM, Bates I, Vazquez JJ et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA loads in cervicovaginal secretions in pregnant women and relationship between viral loads in the genital tract and blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(2):111-5. Epub 2004 Jan 20.
11. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. October 12, 2006 1-65. Available at [<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>]. Acessado em 08 de junho de 2007.

12. Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol.* 2004;92(1):225-31.
13. Kovacs A, Wasserman S S, Burns D, Wright D J, Cohn J, Landay A, et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *The Lancet.* 2001;358: 1593-64.
14. Coutlee F, Rouleau D, Petignat P, Ghattas G, Kornegay JR, Schlag P et al. Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGM1 primers and the Linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol.* 2006;44(6):1998-2006.
15. Cu-Uvin S, Snyder B, Harwell JI, Hogan J, Chibwesa C, Hanley D, Ingersoll J, Kurpewski J, Mayer KH, Caliendo AM. Association between paired plasma and cervicovaginal lavage fluid HIV-1 RNA levels during 36 months. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(5):584-7.
16. Sullivan ST, Mandava U, Evans-Strickfaden T, Lennox JL, Ellerbrock TV, Hart CE. Diversity, divergence, and evolution of cell-free human immunodeficiency virus type 1 in vaginal secretions and blood of chronically infected women: associations with immune status. *J Virol.* 2005; 79(15):9799-809.
17. Wang CC, McClelland RS, Overbaugh J, Reilly M, Panteleeff DD, Mandaliya K, Chohan B, Lavreys L, Ndinya-Achola J, Kreiss JK. The effect of hormonal contraception on genital tract shedding of HIV-1. *AIDS.* 2004;18(2):205-9.

18. Benki S, Mostad SB, Richardson BA, Mandaliya K, Kreiss JK, Overbaugh J. Cyclic shedding of HIV-1 RNA in cervical secretions during the menstrual cycle. *J Infect Dis.* 2004;189(12):2192-201.
19. Wright TC Jr, Subbarao S, Ellerbrock TV, Lennox JL, Evans-Strickfaden T, Smith DG, Hart CE. Human immunodeficiency virus 1 expression in the female genital tract in association with cervical inflammation and ulceration. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 84(3):279-85.
20. Zara F, Nappi RE, Brerra R, Migliavacca R, Maserati R, Spinillo A. Markers of local immunity in cervico-vaginal secretions of HIV infected women: implications for HIV shedding. *Sex Transm Infect.* 2004;80(2):108-12.
21. Cummins JE, Christensen L, Lennox JL, Bush TJ, Wu Z, Malamud D, Evans-Strickfaden T, Siddig A, Caliendo AM, Hart CE, Dezzutti CS. Mucosal innate immune factors in the female genital tract are associated with vaginal HIV-1 shedding independent of plasma viral load. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006;22(8):788-95.
22. Levi G, Feldman J, Holman S, Salarieh A, Strickler HD, Alter S, Minkoff H. Relationship between HIV viral load and Langerhans cells of the cervical epithelium. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31(2):178-84.
23. Nicol AF, Estevez AS, Nuovo GJ, Grinsztejn B, Tristao A, Russomano FB, Lapa E Silva JR, Deoliveira MP, Pirmez C. Immune factors involved in the cervical immune response in the HIV/HPV co-infection. *J Clin Pathol.* 2007; [Epub ahead of print]

24. Ghys PD, Fransen K, Diallo MO, Ettiegne-Traore V, Coulibaly IM, Yeboue KM, Kalish ML, Maurice C, Whitaker JP, Greenberg AE, Laga M. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*. 1997;11(12):F85-93.
25. Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. *AIDS*. 2003;17(4):455-80.
26. Graham SM, Holte SE, Peshu NM, Richardson BA, Panteleeff DD, Jaoko WG, Ndinya-Achola JO, Mandaliya KN, Overbaugh JM, McClelland RS. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV-1 shedding. *AIDS*. 2007;21(4):501-7.
27. Neely MN, Benning L, Xu J, Strickler HD, Greenblatt RM, Minkoff H, Young M, Bremer J, Levine AM, Kovacs A. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(1):38-42.

Tabela 1. Características das mulheres HIV (+), segundo presença de RNA-HIV vaginal

	HIV vaginal				P*
	(+)		(-)		
	média	DP	média	DP	
Idade	37,00	11,13	37,51	8,59	0,5113
IMC	23,93	4,51	24,21	4,22	0,6920
Tempo infecção	7,44	4,30	7,31	4,37	0,79
Tempo de TARV	6,57	4,55	6,57	3,45	0,8749
CD4 absoluto	259,26	138,49	488,4	303,92	0,0007

* Teste de Mann-Whitney

Tabela 2. Razão de prevalência da presença de RNA-HIV vaginal, segundo fatores clínicos e hábito de tabagismo em mulheres HIV (+)

	Total	HIV vaginal		RP*	IC 95%
	(%)	(+)	(-)		
HIV plasmático					
Detectável	39,7	16	63	24,3	3,29-179,63
Indetectável	60,3	1	119	1,00	
TARV#					
Não usa	26,5	13	40	7,21	2,70-19,26
Usa	73,5	5	142	1,00	
TARV com IP					
Sim	37,5	4	71	0,26	0,03-2,27
Não	36,0	1	71	1,00	
ACH combinado					
Sim	15,0	3	27	1,13	0,35-3,68
Não	85,0	15	155	1,00	
ACH progestágeno					
Não	88,0	14	162	1,00	
Sim	12,0	4	20	2,10	0,75-5,85
Citologia oncológica					
Alterada	10,6	3	18	1,07	0,33-3,51
Normal	89,4	15	163	1,00	
Monília					
Sim	9,0	3	15	2,01	0,64-6,29
Não	91,0	15	166	1,00	
Vaginose bacteriana					
Sim	30,1	10	50	2,90	1,20-6,97
Não	59,9	8	131	1,00	
HPV detectável por captura híbrida					
Sim	37,5	6	69	0,83	0,32-2,13
Não	62,5	12	113	1,00	
Tipagem HPV					
Algun tipo	80,4	14	145	0,86	0,30-2,46
Nenhum tipo	19,6	4	35	1,00	
HPV 62					
Sim	25,0	8	42	2,40	1,00-5,75
Não	75,0	10	140	1,00	

Análise multivariada: carga viral plasmática ≥ 1500 , RP = 10,89 (3,13-37,89)

Tabela 3. Descrição dos 18 casos com RNA-HIV vaginal detectável

Caso	RNA-HIV vaginal	RNA-HIV plasmático	TARV	Tempo de diagnóstico	CD4	HPV CHII Alto risco
011	415	75000	Não	10	471	negativo
017	834	9340	Não	5	408	negativo
020	1080	52800	AZT/3TC/EFV	13	75	1516,69
043	232	29100	Não	6	524	negativo
052	74	9630	Não	8	269	negativo
065	527	305	Não	5	330	negativo
066	658	91500	LPVr/SQV/3TC	13	126	negativo
073	925	43600	Não	0	190	negativo
079	3100	22800	Não	6	275	negativo
093	1230	< 50	Não	1	118	negativo
099	1330	495000	AZT/3TC/RTV/ATV	12	182	1848,13
116	8580	8560	Não	7	402	negativo
118	19300	16600	Não	4	268	negativo
122	3300	47400	Não	7	292	negativo
126	12600	266000	AZT/3TC/ LPVr	10	42	3,81
170	1680	12000	Não	2	288	3,19
186	2490	Ign	AZT/3TC/ATV/RTV	15	90	56,29
187	749	40400	Não	10	315	negativo

4. Discussão

A atenção integral à saúde das mulheres infectadas pelo HIV engloba aspectos clínicos diversos que incluem o planejamento reprodutivo, a gravidez, a contracepção, as infecções genitais, a transmissão sexual para parceiros não-infectados, além do cuidado com o climatério e senilidade. Todas estas situações têm características particulares nesta população.

A co-infecção pelo HPV é a situação clínica de maior incidência em mulheres infectadas pelo HIV. Sabe-se que a persistência da infecção pelo HPV de alto risco é um importante fator determinante do câncer invasor e que mecanismos imunológicos são necessários para controlar a infecção e promover o clearance viral. Assim, mulheres infectadas pelo HIV são mais susceptíveis à aquisição e aos danos decorrentes do HPV, com progressão mais rápida para formas mais graves, pior resposta aos tratamentos e maiores índices de recidiva (Ellerbrock et al., 2000; Ahdieh et al., 2001; Levi et al., 2002; Spinillo et al., 2006).

A persistência da infecção pelo HPV e a multiplicidade de tipos, particularmente de alto risco oncogênico, são co-fatores importantes na

determinação das modificações celulares induzidas pelo HPV. Estas duas condições são freqüentemente encontradas entre as mulheres infectadas pelo HIV. Entretanto, o HPV 16 não é o tipo mais freqüente entre os inúmeros identificados nesta população (Levi et al., 2004, Clifford, Gonçalves, Franceschi, 2006., Sahasrabudde et al., 2007), nem mesmo nos casos com lesões de alto grau ou células carcinomatosas.

Num estudo no Zâmbia, identificaram-se os tipos de alto risco HPV 52 (37,2%), 58 (24,1%), 53 (20,7%), seguidos de HPV 16 (17,2%) e 18 (13,1%) em mulheres com lesões intra-epiteliais de alto grau ou células de carcinoma escamoso na citologia (Sahasrabudde et al., 2007). No nosso estudo, o HPV 16 ocupou o 5º lugar em prevalência, após HPV 62, 6, 51 e 53 e , nos três casos com lesões de alto grau, não houve qualquer coincidência entre os tipos identificados. Esta posição do HPV 16 difere das mulheres HIV (-), entre as quais é o tipo predominante. O tempo de clearance de 50% do HPV 16 e tipos a ele relacionados (31,33,35,52,58) foi o mais longo, seguido pelo HPV 18 (39,45,59,68), tipos de baixo risco (6,11,40,42,53,54,55,83,84) e, finalmente, outros tipos de alto risco (26,51,56,66,73,82). A elevada prevalência de HPV 53 e 51, de alto risco, também foi observada por Koshiol et al. (2006), assim como em nossa amostra.

A infecção múltipla por HPV também foi relatada em mulheres não-infectadas pelo HIV e a presença de qualquer HPV aumentou a probabilidade de adquirir outro tipo, particularmente quando a primeira infecção era por HPV 16 ou 18. Também, a presença de outros tipos oncogênicos, além destes últimos, associou-se com maior

risco de adquirir HPV 51 e 53 (Rousseau et al., 2001). Sabe-se que o risco de lesão intra-epitelial de alto grau aumentou com o número de tipos, sendo 10 vezes maior quando havia quatro a seis tipos do que na infecção simples e 6 vezes maior do que na infecção por dois ou três tipos. A associação HPV 16 e 58 parece ter sido a que mais aumenta o risco de lesão intra-epitelial (Trotier et al., 2006).

É importante ressaltar que a infecção por múltiplos tipos parece estar associada à maior prevalência de lesão intra-epitelial e persistência da infecção (Schiffman et al., 1993; Ho et al., 1998). Estudos sugerem diferentes riscos de lesão intra-epitelial cervical com diferentes tipos de HPV. Por exemplo, há maior risco de lesão intra-epitelial de alto grau quando existe infecção por HPV 16, 31 e 33 (Naucler et al., 2007). Ainda, a infecção por HPV 16/18 tem maior carga viral quando há co-infecção com outros tipos (Ylitalo et al., 2000).

Por algum tempo, acreditou-se que os diferentes tipos de HPV competiam para infectar o trato genital e que, portanto, a eliminação de um tipo facilitaria a infecção por outros. Entretanto, há maior risco de aquisição de outro tipo, quando já existe infecção prévia. Se a co-infecção confere benefício de sobrevivência mútua, a eliminação de um tipo poderia ter efeitos benéficos inesperados na história natural dos outros (Woodman, Collins, Young, 2007).

Este fato tem uma importante implicação. Pré-adolescentes e adolescentes infectadas por HIV poderiam ser grupos prioritários na vacinação profilática contra HPV. Demonstrou-se que a vacina quadrivalente reduz a incidência de lesões ano-genitais associadas ao HPV (Joura et al., 2007, Garland et al., 2007,

FUTURE II Group 2007). Entretanto, esta vacina dirige-se aos HPV 6, 11, 16 e 18, que não são os predominantes nestes grupos de mulheres infectadas por HIV. Mas se houver eficácia contra algum HPV que potencializa uma resposta imunológica a outro, pode-se obter um efeito positivo inesperado.

Por outro lado, não se pode quantificar a importância relativa do HPV 16 nas lesões intra-epiteliais ou neoplásicas destas mulheres, comparado a outros tipos do HPV. Não se pode prever que impacto poderia ter a vacinação em mulheres jovens infectadas por HIV (Lillo & Uberti-Foppa, 2006). Uma observação interessante, porém, é que a partícula *papilomavirus-like* utilizada na vacina pode levar ao aumento da produção da recentemente descrita IL-27, que demonstrou ter uma ação inibitória na replicação do HIV in vitro (Fakruddin et al., 2007).

Ocorre falha do tratamento em percentual elevado dos casos tratados de NIC entre mulheres HIV (+). Os fatores associados à recorrência de lesões cervicais tratadas incluem NIC 2 ou 3 prévias, CD4 menor que 200 células/mm³, persistência de HPV após tratamento e infecção com HPV de alto risco oncogênico. No entanto, as recorrências foram de lesões identificadas como NIC 1 (Massad et al., 2007). Já se observou maior incidência de NIC quando se detecta vírus livre no lavado vaginal (Spinillo et al., 2006). Esta associação merece mais estudos.

Se há vírus HIV no trato genital, alta prevalência, persistência e aumento da incidência de lesões induzidas pelo HPV, poderia haver interação dos dois vírus diretamente ou através do sistema imunológico local. Mas é pouco provável que o HIV e o HPV tenham interação molecular direta, porque não infectam os mesmos

tipos celulares. O HPV está restrito às células epiteliais cérvico-vaginais, que não se infectam pelo HIV. Este é um vírus que infecta macrófagos, células abundantes no tecido endocervical da zona de transformação e ao redor dos vasos na sub-mucosa.

Sabe-se que a resposta imune celular é importante no controle da infecção pelo HPV e a resposta TH1, com produção de TNF α , contribui no clearance do vírus, enquanto a resposta TH2, humoral, com IL-6 e IL-10, pode favorecer persistência e progressão de lesões epiteliais induzidas pelo HPV (Nicol et al., 2007). Como o HPV 16 e todos de alto risco manifestam as proteínas E6 e E7, quando infectam as células cervicais, a regressão ou não progressão da doença pelo HPV depende de uma resposta imune celular a estas proteínas (Kaddish et al., 2002; Song et al., 2007).

Se algumas mulheres eliminam vírus no trato genital mesmo com carga viral plasmática indetectável e há diferentes variantes genotípicas do HIV-1, comparando amostras cérvico-vaginais com plasma (Shaheen et al. 1999, Debiaggi et al., 2001; Spinillo et al., 2001), é certo que as respostas imunológicas locais são determinantes da história natural da infecção genital.

Nossa hipótese inicial era que estas respostas deveriam ser na mesma direção. Haveria aumento de carga viral de HPV com o aumento de carga viral do HIV; ambos estariam positivamente correlacionados. No entanto, mesmo considerando o restrito poder da amostra para resultados conclusivos, os fatores e tipos de HPV que aumentaram a prevalência de um vírus na vagina não foram os mesmos que aumentaram a prevalência do outro na análise bruta ou ajustada.

Por exemplo, a vaginose bacteriana e o HPV 62 (risco indeterminado), na análise bivariada e a maior carga viral plasmática aumentaram a detecção de RNA HIV vaginal, mas não a prevalência de HPV pela CH II. O aumento da carga viral com vaginose já tem sido descrito por outros autores e pode estar associado ao estímulo a uma proteína termo-estável, chamada de fator indutor do HIV (Cohn et al., 2005). A carga viral do HPV, por sua vez, associou-se ao uso de contraceptivo combinado, tabagismo, vários HPV de alto risco e, na análise multivariada, à presença de mais de três tipos de HPV.

Estes fatos sugerem que as interrelações entre respostas imunológicas e manifestações das infecções precisam de muitos outros estudos e discussão integrando diversas disciplinas. A implicação prática que se pode abstrair destes achados é que se deve buscar o melhor controle virológico plasmático do HIV para reduzir a probabilidade de eliminação genital do vírus.

Ao mesmo tempo, evitar a exposição ao HPV ou reduzir a exposição a múltiplos tipos são armas na prevenção das alterações celulares epiteliais. Talvez a vacina disponível ou outras a serem desenvolvidas possam ter algum papel. Mas uma intervenção que se deve recomendar é o uso de condom para reduzir o risco de aquisição de novas infecções por HPV, de eficácia confirmada em mulheres jovens (Shew et al., 2006; Winer et al., 2006).

Se a estratégia de prevenção através de vacina pode não ser tão promissora, a pesquisa de DNA-HPV qualitativa ou quantitativa também não parece ser essencial para a assistência neste momento. Há muito se discute a acurácia da

citologia oncológica entre as mulheres HIV (+), mas diversos estudos têm mostrado taxas de falso-negativo similares às das mulheres HIV (-), que se situa entre 10-40%, com valor preditivo negativo menor (Anderson et al., 2006). Embora não haja consenso sobre a utilização rotineira de colposcopia, é certo que triagem anual por citologia oncológica pode ser suficientemente eficaz para diagnóstico precoce e intervenção sobre lesões menos graves.

5. Conclusões

- A taxa de detecção de HPV por CH II foi baixa (37,5%) e menos da metade da detecção por PCR (80,4%).
- A presença de carga viral de HIV vaginal não se associou à detecção de HPV pelo CH II. A carga viral plasmática do HIV, uso de contracepção combinada, tabagismo, anormalidades no exame ginecológico ligadas ao HPV aumentaram a prevalência de HPV pela CH II na análise bruta, mas a presença de mais de três tipos de HPV permaneceu associada na análise ajustada.
- A média de tipos foi maior (3,77) nas mulheres com HPV por CH II que nas outras (1,58). A multiplicidade e presença de tipos de alto risco aumentaram a detecção de HPV pelo CH II na análise bruta.
- Carga viral plasmática, não usar TARV e presença de vaginose bacteriana aumentaram prevalência de RNA HIV vaginal, mas apenas o primeiro permaneceu significativo na análise multivariada, sendo que ter 1500 ou mais cópias/mL aumentou 11 vezes a prevalência de HIV vaginal.

6. Referências Bibliográficas

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

Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001;184:682-90.

Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, Massad LS, Strickler HD, Minkoff H et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(14):1070-6.

Anderson JR, Paramsothy P, Heilig C, Jamieson DJ, Shah K, Duerr A et al. Accuracy of Papanicolaou test among HIV-infected women. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):562-8.

Andreoletti L, Chomont N, Gresenguet G, Matta M, de Dieu Longo J, Carreno MP et al. Independent levels of cell-free and cell-associated human immunodeficiency virus-1 in genital-tract secretions of clinically asymptomatic, treatment-naive African women. *J Infect Dis* 2003;188(4):549-54.

Andreoletti L, Skrabal K, Perrin V, Chomont N, Saragosti S, Gresenguet G et al. Genetic and phenotypic features of blood and genital viral populations of clinically asymptomatic and antiretroviral-treatment-naive clade A human immunodeficiency virus type 1-infected women. *J Clin Microbiol* 2007;45(6):1838-42.

Benki S, Mostad SB, Richardson BA, Mandaliya K, Kreiss JK, Overbaugh J. Cyclic shedding of HIV-1 RNA in cervical secretions during the menstrual cycle. *J Infect Dis* 2004;189(12):2192-201.

Bernard H U, Chan S Y, Manos M M. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence and phylogenetics algorithms. *J. Infect Dis* 1994; 170: 1077-85.

Bosch FX., Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*, 87:796-802, 1995.

Brasil. Programa Nacional de DST/AIDS. Consenso: Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes – 2006 [<http://www.aids.gov.br/main.asp?View={62902F1A-FEB4-406E-8934-C8FE401615D2}>] Acessado em 08 de junho de 2007.

Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(1):96-101.

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

Cohn JA, Hashemi FB, Camarca M, Kong F, Xu J, Beckner SK, Kovacs AA, Reichelderfer PS, Spear GT. HIV-inducing factor in cervicovaginal secretions is associated with bacterial vaginosis in HIV-1-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 ;39(3):340-6.

Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women *AIDS* 2003; 17:455-80.

Coutlee F, Rouleau D, Petignat P, Ghattas G, Kornegay JR, Schlag P et al. Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGMY primers and the Linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol.* 2006;44(6):1998-2006.

Cummins JE, Christensen L, Lennox JL, Bush TJ, Wu Z, Malamud D et al. Mucosal innate immune factors in the female genital tract are associated with vaginal HIV-1 shedding independent of plasma viral load. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006;22(8):788-95.

Cu-Uvin S, Snyder B, Harwell JI, Hogan J, Chibwasha C, Hanley D et al. Association between paired plasma and cervicovaginal lavage fluid HIV-1 RNA levels during 36 months. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(5):584-7.

Debiaggi M, Zara F, Spinillo A, De Santolo A, Maserati R, Bruno R et al. Viral excretion in cervicovaginal secretions of HIV-1-infected women receiving antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(2):91-6.

Dolei A, Curreli S, Marongiu P et al. Human immunodeficiency virus infection in vitro activates naturally integrated human papillomavirus type 18 and induces synthesis of the L1 capsid protein. *J Gen Virol,* 1999; 80:2937-44.

Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bus TJ et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA,* 2000; 283:1031-7.

Fakruddin JM, Lempicki RA, Gorelick RJ, Yang J, Adelsberger JW, Garcia-Pineros AJ et al. Noninfectious papilloma virus-like particles inhibit HIV-1 replication: implications for immune control of HIV-1 infection by IL-27. *Blood*. 2007;109(5):1841-9.

FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915-27.

Garcia-Bujalance S, Ruiz G, De Guevara CL, Pena JM, Bates I, Vazquez JJ et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA loads in cervicovaginal secretions in pregnant women and relationship between viral loads in the genital tract and blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(2):111-5. Epub 2004 Jan 20.

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928-43.

Ghys PD, Fransen K, Diallo MO, Ettiegne-Traore V, Coulibaly IM, Yeboue KM et al. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*. 1997;11(12):F85-93.

Graham SM, Holte SE, Peshu NM, Richardson BA, Panteleeff DD, Jaoko WG et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV-1 shedding. *AIDS*. 2007;21(4):501-7.

Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J. Clin Microbiol*, 2000; 38: 357-61, 2000.

Greenblatt RM, Hessel NA. Epidemiology and natural history of HIV infection in women. In: Anderson JR, editor. *A Guide to the Clinical Care of Women with HIV*. 2^a ed. Rockville: Hopkins University, p.1-32. 2001.

Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M, Wright TC, Schinazi RF, Evans-Strickfaden T et al. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis.* 1999;179(4):871-82.

Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antivir Ther.* 2004; 9:13-22.

Heard I, Potard V, Costagliola D. Limited impact of immunosuppression and HAART on the incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-positive women. *Antivir Ther.* 2006;11(8):1091-6.

Ho G, Bierman P, Beardsley L, Chang C & Burk R. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423-428.

John GC, Sheppard H, Mbori-Ngacha D, Nduati R, Maron D, Reiner M, Kreiss J. Comparison of techniques for HIV-1 RNA detection and quantitation in cervicovaginal secretions. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26(2):170-5.

Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369(9574):1693-702.

Kadish AS, Timmins P, Wang Y, Ho GY, Burk RD, Ketz J, He W, Romney SL, Johnson A, Angeletti R, Abadi M; Albert Einstein Cervix Dysplasia Clinical Consortium. Regression of cervical intraepithelial neoplasia and loss of human papillomavirus (HPV) infection is associated with cell-mediated immune responses to an HPV type 16 E7 peptide. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(5):483-8.

Khana N. HAART use in women with HIV and influence on cervical intraepithelial neoplasia: a clinical opinion. *J Lower Gen Tract Dis* 2002;6: 111-15.

Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 2002;325(7364):572.

Koshiol JE, Schroeder JC, Jamieson DJ, Marshall SW, Duerr A, Heilig CM et al. Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Cancer* 2006;119(7):1623-9.

Kovacs A, Chan LS, Chen ZC, Meyer WA 3rd, Muderspach L, Young M et al. HIV-1 RNA in plasma and genital tract secretions in women infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999 1;22(2):124-31.

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

Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol*. 2004;92(1):225-31.

Levi JE, Fink MCS, Canto CLM, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 6(03):129-134, 2002.

Lillo FB, Uberti-Foppa C. Human papillomavirus viral load: a possible marker for cervical disease in HIV-infected women. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(5):810-4.

Luque AE, Jabeen M, Messing S, Lane CA, Demeter LM, Rose RC et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and related abnormalities of cervical cytological results among HIV-1-infected women in Rochester, New York. *J Infect Dis*. 2006;194(4):428-34. Epub 2006 Jul 13.

Madkan VK, Cook-Norris RH, Steadman MC, Arora A, Mendoza N, Tyring SK. The oncogenic potential of human papillomaviruses: a review on the role of host genetics and environmental cofactors. *Br J Dermatol*. 2007 Jun 6; [Epub ahead of print].

Malamba SS, Mermin JH, Bunnell R, Mubangizi J, Kalule J, Marum E et al. Couples at risk: HIV-1 concordance and discordance among sexual partners receiving voluntary counseling and testing in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39(5):576-80.

Massad LS, Fazzari MJ, Anastos K, Klein RS, Minkoff H, Jamieson DJ et al. Outcomes after treatment of cervical intraepithelial neoplasia among women with HIV. *J Low Genit Tract Dis*. 2007;11(2):90-7.

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Tafur L, Izurgaza I & Shah K. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *International Journal of Cancer* 1992; 52:743-749.

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.

Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Hansson BG et al. HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: A population-based prospective study. *Br J Cancer*. 2007 Jun 5 [Epub ahead of print].

Neely MN, Benning L, Xu J, Strickler HD, Greenblatt RM, Minkoff H et al. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(1):38-42.

Nicol AF, Estevez AS, Nuovo GJ, Grinsztejn B, Tristao A, Russomano FB et al. Immune factors involved in the cervical immune response in the HIV/HPV co-infection. *J Clin Pathol*. 2007; [Epub ahead of print].

Nuovo GJ, Forde A, MacConnell P, Fahrenwald R. In situ detection of PCR-amplified HIV-1 nucleic acids and tumor necrosis factor cDNA in cervical tissues. *Am J Pathol*. 1993;143(1):40-8.

Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. October 12, 2006 1-65.
[<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>]. Acessado em 08 de junho de 2007.

Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 30;342(13):921-9.

Rabelo-Santos SH, Levi JE, Derchain SF, Sarian LO, Zeferino LC, Messias S, Moraes DL, Campos EA, Syrjanen KJ. DNA recovery from Hybrid Capture II samples stored in specimen transport medium with denaturing reagent, for the detection of human papillomavirus by PCR. *J Virol Methods*. 2005;126(1-2):197-201.

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

Rousseau MC, Abrahamowicz M, Villa LL, Costa MC, Rohan TE, Franco EL. Predictors of cervical coinfection with multiple human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(10):1029-37.

Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, Villa LL, Rohan TE, Franco EL. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis.* 2001;184(12):1508-17.

Rousseau MC, Villa LL, Costa MC, Abrahamowicz M, Rohan TE, Franco E. Occurrence of cervical infection with multiple human papillomavirus types is associated with age and cytologic abnormalities. *Sex Transm Dis.* 2003;30(7):581-7.

Rousseau MN, Costes V, Konate I, Nagot N, Foulongne V, Ouedraogo A et al. Viral load and genomic integration of HPV 16 in cervical samples from HIV-1-infected and uninfected women in Burkina Faso. *J Med Virol.* 2007;79(6):766-770.

Sahasrabudde VV, Mwanahamuntu MH, Vermund SH, Huh WK, Lyon MD, Stringer JS et al. Prevalence and distribution of HPV genotypes among HIV-infected women in Zambia. *Br J Cancer.* 2007;96(9):1480-3.

Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005;337(1):76-84.

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

Shaheen, F.; Sison, A.V.; Mcintosh, L.; Mukhart, M.; Pomerantz, R.J. Analysis of HIV-1 in the cervicovaginal secretions and blood of pregnant and nonpregnant women. *J Hum Virol*, 2:154-166, 1999.

Shew ML, Fortenberry JD, Tu W, Juliar BE, Batteiger BE, Qadadri B, Brown DR. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(2):151-6.

Song SH, Lee JK, Seok OS, Saw HS. The relationship between cytokines and HPV-16, HPV-16 E6, E7, and high-risk HPV viral load in the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):732-8.

Spinillo A, Debiaggi M, Zara F, De Santolo A, Polatti F, Filice G. Human immunodeficiency virus type 1-related nucleic acids and papillomavirus DNA in cervicovaginal secretions of immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol*. 2001;97(6):999-1004.

Spinillo A, Zara F, Gardella B, Preti E, Gaia G, Maserati R. Cervical intraepithelial neoplasia and cervicovaginal shedding of human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 Pt 1):314-20.

Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, Hall C, Bacon M, Levine AM, Watts DH, Silverberg MJ, Xue X, Schlecht NF, Melnick S, Palefsky JM. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(8):577-86.

Sullivan ST, Mandava U, Evans-Strickfaden T, Lennox JL, Ellerbrock TV, Hart CE. Diversity, divergence, and evolution of cell-free human immunodeficiency virus type 1 in vaginal secretions and blood of chronically infected women: associations with immune status. *J Virol*. 2005;79(15):9799-809.

Tozetti IA, Scapulatempo ID, Kawski VL, Ferreira AW, Levi JE. Multiple types of human papillomavirus in cervical samples in women in Campo Grande, MS, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2006;10(5):309-10.

Trottier H, Mahmud S, Costa MC, Sobrinho JP, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(7):1274-80.

UNAIDS. AIDS epidemic update: special report on HIV/AIDS – December, 2006.

Vernon SD, Hart CE, Reeves WC, Icenogle JP. The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription. *Virus Res.* 1993;27(2):133-45.

Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD003510.

Wang CC, McClelland RS, Overbaugh J, Reilly M, Panteleeff DD, Mandaliya K, Chohan B, Lavreys L, Ndinya-Achola J, Kreiss JK. The effect of hormonal contraception on genital tract shedding of HIV-1. *AIDS.* 2004;18(2):205-9.

Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2645-54.

Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(1):11-22.

Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women with HIV: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol.* 84:591-7, 1994.

Wright TC Jr. , Subbarao S, Ellerbrock TV, Lennox JL, Evans Strickfaden T, Smith DG, et al. Human immunodeficiency virus 1 expression in the female genital tract in association with cervical inflammation and ulceration. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:279-85.

Ylitalo N, Josefsson A, Melbye M, Sorensen P, Frisch M, Andersen PK et al. A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ. *Cancer Res.* 2000;60(21):6027-32.

Zara F, Nappi RE, Berrera R, Migliavacca R, Maserati R, Spinillo A. Markers of local immunity in cervico-vaginal secretions of HIV infected women: implications for HIV shedding. *Sex Transm Infect.* 2004;80(2):108-12.

7. Bibliografia de Normatizações

França JL, Borges SM, Vasconcellos AC, Magalhães MHA, – **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^aed., Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98 (alterada 2005).

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Ficha de coleta de dados

INICIAIS: _____ N° do Prontuário (HC): _____

N° no estudo: _____ Data da consulta: ____/____/____.

1- Idade: ____ Peso _____ Altura _____ IMC: ____

2- Idade no momento do diagnóstico HIV: ____

3- Terapia Anti-retroviral: ____ Sim ____ Não

3.1- Qual atualmente? _____

3.2- Idade em que iniciou TARV: ____

combinado ____ Sim ____ Não

4- Anticoncepcional hormonal

progestágeno ____ Sim ____ Não

5- Tabagismo: ____ Sim ____ Não

6- A senhora fez uso de condom em todas as relações sexuais nos últimos seis meses?

____ Sim ____ Não

7- Com quantos anos a senhora teve a primeira relação sexual? ____

8- Com quantos parceiros a senhora teve relações sexuais nos últimos seis meses? ____

9- Com que idade a senhora teve a primeira gestação? ____

10- N° de gestações: _____ N° de partos: _____ N° de abortos: _____

DADOS DO EXAME CLÍNICO

- 1- Colo uterino:** ectopia Sim Não
Área aceto-branca Sim Não
Colposcopia:
- 2- Vagina:** Condiloma Sim Não
Área iodo – negativa Sim Não
Outras lesões Sim Não - Descrição:
- 3- Vulva:** Condiloma Sim Não
Área aceto-branca Sim Não
Outras lesões Sim Não - Descrição:
- 4- Períneo:** Condiloma Sim Não
Área aceto-branca Sim Não
Outras lesões Sim Não - Descrição:
- 5- Região peri-anal:** Condiloma Sim Não
Área aceto-branca Sim Não
Outras lesões Sim Não - Descrição:
- 6- Realização de biópsia** Sim Não Local:

DADOS DE EXAMES LABORATORIAIS

- 1- Carga viral vaginal de HIV:** **2- Carga viral plasmática de HIV:**
- 3- Carga viral de HPV:** **4- Contagem de CD4:**
- 5- Gonococo:** Sim Não Ignorado
- 6- Clamídia:** Sim Não Ignorado
- 7- Tricomonas:** Sim Não Ignorado
- 8- Monilia:** Sim Não Ignorado
- 9- Vaginose bacteriana:** Sim Não Ignorado
- 10- Tipos de HPV**
 nenhum
 um*
 dois *
 três*
 quatro ou mais*
*Tipos encontrados: _____

8.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____,

RG _____ End. _____

aceito participar de uma pesquisa que será realizada no Ambulatório de Infecções Genitais II, CAISM – UNICAMP, para avaliar se existe relação entre a presença do vírus HIV e do vírus HPV na vagina, procurando entender melhor porque as infecções por HPV se comportam de maneira diferente nas mulheres infectadas pelo HIV.

Serei submetida a exame ginecológico pela médica pesquisadora, conforme a rotina deste Ambulatório. Durante o exame ginecológico, será colhido material do colo do útero com cotenete e será feita uma lavagem com pequena quantidade de soro fisiológico.

Além disso, serão colhidos 10ml de sangue (correspondente a uma colher de sobremesa) para dosagem da carga viral de HIV e do CD4.

Sei que não terei nenhum benefício por estar participando da pesquisa, mas os resultados poderão contribuir para o tratamento do HPV em outras mulheres HIV positivas.

Fui informada do meu direito de não participar, o que não mudaria o meu atendimento neste Ambulatório.

Os meus dados serão mantidos em sigilo e os resultados da pesquisa poderão ser publicados em revistas científicas.

Fui informada também que, em caso de dúvida, posso entrar em contato com a dra. Ângela Campos pelo telefone: (35) 3722.3458 ou dra. Eliana Amaral pelo telefone: (19) 3788.9334. Se tiver dúvida sobre como essa pesquisa está sendo realizada, posso entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa: (19) 3788.8936.


Campinas, _____ de _____ de 2006.

Assinatura do sujeito de pesquisa

ÂNGELA BORGES DE CARVALHO CAMPOS
Nome legível do pesquisador e assinatura

Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP: (19) 3788-8936.

8.3. Anexo 3 – Aprovação CEP



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP
☎ (0_19) 3788-8936
FAX (0_19) 3788-8925
🌐 www.fem.unicamp.br/pesquisa/etico/index.html
✉ cep@fem.unicamp.br

CEP, 15/02/05.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 622/2004

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ASSOCIAÇÃO ENTRE CARGA VIRAL VAGINAL DE HIV E DE HPV EM MULHERES INFECTADAS PELO HIV”
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Ângela Borges de Carvalho Campos
INSTITUIÇÃO: Departamento de Tocoginecologia da FCM - UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/11/2004
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 15/02/06

II - OBJETIVOS

O Geral diz respeito à avaliação da associação entre a carga viral de HIV e de HPV no ambiente vaginal em mulheres infectadas por HPV. Os específicos são: 1) dosar a carga viral vaginal de HIV e de HPV; 2) analisar a correlação entre as duas dosagens, tanto para HPV de alto quanto de baixo risco oncogênico; 3) analisar a associação do tipo específico do HPV, sua multiplicidade e a carga viral detectada para HPV; 4) analisar a associação entre a manifestação clínica de HPV e carga viral de HIV e de HPV; 5) avaliar a influência da carga viral vaginal de HIV, carga viral plasmática de HIV, tipagem de HPV, manifestação de HPV, dosagem de CD4, idade, terapia anti-retroviral e tabagismo na carga viral vaginal de HPV.

III - SUMÁRIO

Estudos mostram relação entre carga viral plasmática e vaginal em mulheres não grávidas, sem contudo excluir a possibilidade de se encontrar HIV no trato genital com carga viral plasmática indetectável. Há uma prevalência da infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) em pacientes infectadas pelo HIV. É possível que a carga viral de HIV vaginal esteja diretamente relacionada com a carga viral do HPV, podendo ser um fator preditivo para a evolução dessa patologia. Segundo o pesquisador há uma compartimentalização do HIV, podendo existir controle virêmico plasmático sem o controle cérvico-vaginal. Para atingir os objetivos estima-se a participação de até 256 pessoas num período de 6 meses. Além da determinação da carga viral, Também será avaliada a contagem de CD4 e serão obtidas informações sobre idade, tabagismo, terapia concomitante e outras. O critério para inclusão é apenas a positividade para o HIV. Há diversos itens como critérios de exclusão. Para a realização dos testes serão obtidos materiais: a- de lavado cervico vaginal; b- de escovação para obtenção de células nucleadas; c- sangue. As determinações laboratoriais serão realizadas na UNICAMP ou na USP. O protocolo prevê uma análise estatística adequada e é apresentado um orçamento com previsão de recursos da FAPESP. Há um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e não está prevista qualquer forma de ressarcimento.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto bem estruturado, após correções. Termo de Consentimento adequado. Sem problemas éticos

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

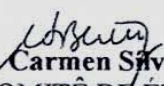
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 15 de fevereiro de 2005.


Prof. Dra. Carmen Sônia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP