

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Fernandes Figueira

Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher

**Incidência das lesões intraepiteliais escamosas cervicais e  
suas relações com imunodeficiência e uso de HAART em  
uma coorte de mulheres com HIV/AIDS, no Rio de  
Janeiro.**

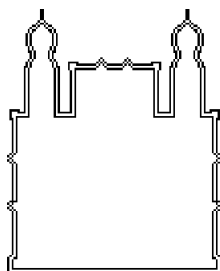
Vânia Stiepanowez de Oliveira Rocha

Rio de Janeiro, Março de 2009

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Fernandes Figueira

Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher

**Incidência das lesões intraepiteliais escamosas cervicais e suas relações com imunodeficiência e uso de HAART em uma coorte de mulheres com HIV/AIDS no Rio de Janeiro.**

**Vânia Stiepanowez de Oliveira Rocha**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DA MULHER DO INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM CIÊNCIAS, NA ÁREA DA SAÚDE DA CRIANÇA E DA MULHER.

Orientadores: Prof. Dr. Fábio Russomano e  
Prof. Dra. Ruth Khalili Friedman

Rio de Janeiro, Março de 2009

## **Dedicatória**

A Deus, força maior que me impulsiona em todos os momentos.

Ao meu pai, Valter (in memoriam) que me fez acreditar que as pessoas podem alcançar o inalcançável, mudar o mundo, conseguir o impossível com luta, integridade e coragem.

À minha mãe, Sônia, pelo apoio e ajuda em todos os momentos, sempre me lembrando que devemos perseguir nossos sonhos.

Ao meu marido e as minhas filhas, Júnior, Vanessa e Carolina, pelo amor, incentivo e paciência nesta jornada.

## **Agradecimentos**

A todos os profissionais que integram a Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira que forneceram os meios necessários para esta produção.

Ao Dr Fábio Russomano, meu mestre e orientador, pela amizade, disponibilidade, por tudo que me ensinou, principalmente por me fazer compreender que a aquisição do conhecimento é fruto de uma conquista diária.

À Dra Ruth Khalili Friedman, minha mestra e orientadora, pela amizade, disponibilidade e sugestões sempre pertinentes e construtivas.

Aos professores da minha Banca, Beatriz Grinsztejn, Marise Rebelo, Vânia Matos Fonseca e Maria José de Camargo, pela disponibilidade de me ajudarem a melhorar este trabalho através de uma leitura atenta, sugestões e críticas construtivas.

Aos colaboradores deste trabalho, estatísticos do IPEC, Cynthia, Ronaldo e Arthur que, mesmo sobrecarregados com o trabalho diário, empenharam-se para que pudéssemos chegar aos resultados, abraçando a minha causa.

À equipe da Secretaria Acadêmica: Maria Alice, Euzeni, Tatiana e todos os outros, por estarem sempre prontos a ajudar.

À todas participantes da Coorte de mulheres com HIV/AIDS, IPEC/FIOCRUZ, Rio de Janeiro.

Aos meus familiares e amigos, por torcerem por mim, sempre.

Muito Obrigada!

## Siglário

ACO – anticoncepcionais orais

AGUS – *Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance* (células glandulares atípicas de significado indeterminado)

AIDS – *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (síndrome da imunodeficiência adquirida)

ARV – medicamentos antiretrovirais

ASCUS – *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* (células escamosas atípicas de significado indeterminado)

CDC/EUA – *Center of Diseases Control and Prevention* (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) dos Estados Unidos da América.

DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis.

DP – desvio padrão.

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

HAART – *Highly Active Antiretroviral Therapy* (Terapia antirretroviral potente)

HERS – HIV Epidemiology Research Study

HIV – *Human Immunodeficiency virus* (vírus da imunodeficiência humana)

HPV – *Human papillomavirus* (Papilomavirus humano)

HSIL – *High-grade intraepithelial lesion* (lesão intraepitelial escamosa de alto grau)

IFF – Instituto Fernandes Figueira.

IIQ – Intervalo interquartilico.

IPEC – Instituto de Pesquisa Evandro Chagas

LSIL – *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* (lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau)

NRTIs – *Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibidores* (Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos)

NNRTIs – *Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibidores* (Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogo de Nucleosídeos)

PIs – *Protease Inhibitors* (Inibidores de Protease)

SIL – *Squamous Intraepithelial lesion*- Lesão intraepitelial escamosa

UNAIDS – *Joint United Nations Program on HIV/AIDS* (Programa Conjunto das Nações Unidas para HIV/AIDS)

WHO – *World Health Organization*

WIHS – *Women's Interagency HIV Study*

## Resumo

Mulheres com HIV/AIDS apresentam um maior risco de terem Lesão Intraepitelial escamosa (SIL) e Câncer Cervical. Contudo, pouco se conhece sobre o impacto do estado imunológico e do uso da terapia antiretroviral potente (HAART) no risco de mulheres brasileiras apresentarem estas lesões.

Os objetivos deste trabalho foram estimar a incidência de SIL e câncer cervical, avaliar a relação entre a contagem de linfócitos T CD4+ e o uso de HAART no risco de desenvolvimento de tais lesões na Coorte de mulheres com HIV/AIDS do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, da Fundação Oswaldo Cruz (IPEC/FIOCRUZ).

Foi realizado um estudo longitudinal no âmbito da coorte prospectiva de mulheres com HIV/AIDS, estabelecida em 1996, no IPEC/FIOCRUZ. Foram incluídas mulheres integrantes da citada coorte, não virgens, sem histerectomia total e sem história prévia de SIL ou câncer cervical que não apresentavam evidência de SIL na primeira consulta com colposcopia, entre 1996 e dezembro de 2006. A seguir foram acompanhadas com colpocitologias e aquelas sugestivas de SIL foram novamente avaliadas por colposcopia seguida ou não de biópsia. Foram excluídas mulheres que não realizaram colposcopia no período do estudo (seja por óbito, perda de seguimento ou baixa adesão) ou que a realizaram e cujos resultados foram inconclusivos e aquelas que não tiveram uma consulta ginecológica subsequente até Dezembro de 2007. O diagnóstico de HSIL, lesão intraepitelial escamosa cervical de alto incidente foi baseado em exame histopatológico e o de LSIL, lesão intraepitelial escamosa de baixo grau em colpocitologia, colposcopia e histopatologia. Foram calculadas as densidades de incidência de SIL, HSIL e de LSIL. Modelos de riscos proporcionais de Cox univariado e estimativa do *hazard* acumulado de Nelson-Aalen foram utilizados para avaliar o efeito de contagem de linfócitos T CD4+ mais próximo ao evento ou a censura, assim como do uso de HAART sobre o



risco de SIL, LSIL e HSIL. Modelos de riscos proporcionais de Cox multivariados, ajustados por idade, raça, escolaridade, renda, tempo desde a primeira relação sexual, tabagismo, manifestações clínicas e *nadir* de linfócitos T CD4+, foram realizados para obter-se o efeito ajustado das variáveis de interesse sobre o risco das SIL, LSIL e HSIL.

Dentre as 271 mulheres incluídas, 59 (21,9%) apresentaram SIL durante o seguimento, destas 42 (15,5%) LSIL e 17 (6,3%) HSIL. A densidade de incidência de SIL foi de 5,2 por 100 pessoas/ano, de LSIL 3,7 por 100 pessoas/ano e de HSIL 1,5 por 100 pessoas/ano. Não foram observados casos de câncer cervical neste grupo ao longo do período de estudo. A média e a mediana do tempo de acompanhamento foram de 4,2 anos (DP: 3,3) e 3,3 (IIQ: 1,4-6,9), respectivamente. O risco de LSIL, HSIL e SIL nas mulheres com contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mm<sup>3</sup> em até 12 meses do evento ou da censura, ajustado pelas variáveis de controle, foram 2,4 (IC95% 0,9-6,6), 1,7 (IC95% 0,2-13,5) e 2,0 (IC95% 0,9-4,9), respectivamente. Contudo, não foi observada associação estatisticamente significativa entre imunodeficiência e desenvolvimento de LSIL, HSIL ou SIL. O uso de HAART apresentou efeito protetor considerável nos três modelos, com significância estatística para HSIL (HR=0,1; IC95%: 0,0-0,3) e SIL (HR=0,2; IC95%: 0,1-0,5). A pequena frequência de eventos e o pouco tempo de acompanhamento limitaram algumas conclusões do estudo, mas foi possível concluir que mulheres com HIV/AIDS em uso de HAART têm menor risco de apresentarem doença pré-invasiva cervical e esta situação deve ser considerada nos programas de rastreio do câncer cérvico-uterino nestas populações.

Palavras-chave: neoplasia intraepitelial cervical; incidência; soropositividade para HIV; síndrome da imunodeficiência adquirida; síndrome da imunodeficiência adquirida/terapia; análise multivariada.

## **Abstract**

*Women with HIV/AIDS have a higher risk of having Cervical Intraepithelial Lesion (SIL) and Cervical Cancer. However, little is known about the impact of immune status and the use of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in the risk of Brazilian women to have these lesions.*

*The objectives of this study were to estimate the incidence of SIL and cervical cancer and to evaluate the relationship between the count of T CD4<sup>+</sup> lymphocytes and the use of HAART and the risk of such injuries in the cohort of women with HIV/AIDS of the Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, of Fundação Oswaldo Cruz (IPEC/FIOCRUZ).*

*This was a longitudinal study within the prospective cohort of women with HIV/AIDS, established in 1996 in the IPEC/FIOCRUZ. We included women members of that cohort, not virgin, without total hysterectomy and no previous history of SIL or cervical cancer that have shown no evidence of SIL on the first visit with colposcopy, between 1996 and December 2006. These women were followed with colposcopy and those suggestive of SIL were further evaluated by colposcopy with or without cervical biopsy. We excluded women who did not have colposcopy during the study period (whether by death, loss to follow-up or poor adherence to study protocol) or in those that the results were inconclusive or who have not had a subsequent gynecological visit until December 2007. The diagnosis of incident HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesions) was based on histopathological examination and for LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesions) based in cervical smear, colposcopy and histopathology. We calculated the incidence-density of SIL, HSIL and LSIL. Cox proportional hazards univariate models and Nelson-Aalen cumulative hazard estimation were used to evaluate the effect of T CD4<sup>+</sup> lymphocyte count closest to the*

event or to censor, and the use of HAART on the risk of SIL, HSIL and LSIL. Cox multivariate proportional hazards models, adjusted for age, race, education, income, time since first sexual intercourse, smoking, and clinical manifestations of AIDS and T CD4+ lymphocyte nadir were made to obtain the adjusted effect of variables of interest on the risk of SIL, HSIL and LSIL.

Among the 271 women included, 59 (21.9%) showed SIL during follow up, 42(15,5%) LSIL e 17 (6,3%) HSIL. The incidence-density were 5.2 per 100 persons-year for SIL, of 3.7 per 100 persons-year for LSIL and 1.5 per 100 persons-year for HSIL. There were no cases of cervical cancer in this group during the study. The mean and median length of follow up was 4.2 years (SD: 3.3) and 3.3 (IQR: 1.4-6.9), respectively. The risk of LSIL, HSIL and SIL in women with T CD4+ lymphocytes count below 200 cells/mm<sup>3</sup> at 12 months of the event or the censoring, adjusted by the control variables, were 2.4 (95% CI 0.9-6.6), 1.7 (95% CI 0.2-13.5) and 2.0 (95% CI 0.9-4.9), respectively. However, there was no statistically significant association between immunodeficiency and the development of LSIL, HSIL or SIL. The use of HAART had a protective effect on the three models, with statistical significance for HSIL (HR = 0.1, 95% CI 0.0-0.3) and SIL (HR = 0.2, 95% CI: 0.1-0.5). The small frequency of events and little follow up limited the study's conclusions, but it was possible to conclude that women with HIV/AIDS using HAART have lower risk for pre-invasive cervical disease and this must be considered in the screening programs for cervical uterine cancer in these populations.

*Key words: Cervical Intraepithelial Neoplasia; incidence; HIV seropositivity; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Proportional Hazards Models.*

## **Lista de Quadros**

Quadro 1 – Procedimentos Gerais no IPEC (Coorte de Mulheres com HIV/AIDS, IPEC/FIOCRUZ).....	35
Quadro 2 – Procedimentos realizados no âmbito da assistência Ginecológica no IPEC (Coorte de Mulheres com HIV/AIDS, IPEC/FIOCRUZ). ....	37
Quadro 3 – Critérios definidores de evento no início do acompanhamento e durante o acompanhamento .....	45
Quadro 4 – Estudos longitudinais que demonstraram a incidência de SIL em mulheres com HIV/AIDS , o risco de desenvolvimento de SIL de acordo com a imunodeficiência severa e o uso de HAART .....	73

## Lista de Figuras

Figura 1 – Desenho do estudo. ....	41
Figura 2 – Fluxograma de inclusão no estudo.....	43
Figura 3 – Estimadores de <i>hazard</i> acumulado de Nelson-Aalen para LSIL, HSIL e SIL nas 271 mulheres com HIV/AIDS da Coorte do IPEC/FIOCRUZ.Município do Rio de Janeiro, 1996-2007 .....	62
Figura 4 – Estimadores de <i>harzard</i> acumulado de Nelson-Aalen para LSIL, HSIL e SIL de acordo com os extratos de linfócitos T CD4 + nas 271 mulheres com HIV/AIDS da Coorte do IPEC/FIOCRUZ incluídas no estudo. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007 .....	63
Figura 5 – Estimadores de <i>hazard</i> acumulado de Nelson-Aalen para LSIL, HSIL e SIL de acordo com o uso de HAART nas 271 mulheres com HIV/AIDS da Coorte do IPEC/FIOCRUZ incluídas no estudo. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007 .....	64

## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características sócio-demográficas, comportamentais e clínicas das mulheres com HIV/AIDS (N = 271) da Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007.....	53
Tabela 2 – Incidência Cumulativa de Lesão intraepitelial escamosas de acordo com as variáveis estudadas em mulheres com HIV/AIDS (n = 271). Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007. ....	55
Tabela 3 – Médias (DP) e medianas (IIQ) das variáveis contínuas de acordo com LSIL, HSIL e SIL em mulheres com HIV/AIDS (N = 271). Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007. ....	57
Tabela 4 – Densidade de Incidência (DI) de Lesão intraepitelial escamosa (SIL) nas mulheres com HIV/AIDS (N = 271) da Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007. ....	58
Tabela 5 – Modelo de riscos proporcionais de Cox univariado para LSIL, HSIL e SIL de acordo com as variáveis de interesse nas mulheres com HIV/AIDS (N = 271) da Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007. ....	59
Tabela 6 – Modelo de riscos proporcionais de Cox para LSIL ajustado. Mulheres com HIV/AIDS (N = 271) da Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007.....	65
Tabela 7 – Modelo de riscos proporcionais de Cox para HSIL ajustado. Mulheres com HIV/AIDS (N = 271) da Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007.....	66
Tabela 8 – Modelo de riscos proporcionais de Cox para SIL ajustado. Mulheres com HIV/AIDS (N = 271) da Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007.....	67

## Sumário

1 – Introdução.....	1
3 – Objetivos.....	7
3.1 – Objetivo geral.....	7
3.2 – Objetivos específicos.....	7
4 – Referencial teórico.....	8
4.1 – Epidemiologia da infecção pelo HIV/AIDS no mundo e no Brasil .....	8
4.2 – Terapia Antirretroviral Potente (HAART).....	12
4.3 – A oncogênese cervical.....	15
4.3.1 – Infecção pelo HPV .....	15
4.3.2 – Lesão intraepitelial escamosa.....	20
4.3.3 – Câncer de colo uterino.....	21
4.4 – Coinfecção HIV, HPV e Lesão intraepitelial escamosa (SIL) .....	22
4.5 – HIV e Câncer de Colo uterino.....	26
4.6 – O diagnóstico das SIL em mulheres com HIV .....	27
4.7 – Considerações sobre a história natural da infecção pelo HIV, imunossupressão e HAART.....	29
5 – Hipóteses .....	33
6 – Materiais e Métodos .....	34
6.1 – A Coorte de Mulheres com HIV/AIDS do IPEC: procedimentos, periodicidade do seguimento e adesão.....	34
6.1.1 – Procedimentos na Coorte de Mulheres com HIV/AIDS do IPEC.....	34
6.1.2 – Exames Laboratoriais .....	36
6.1.3 – Procedimentos realizados no ambulatório de Patologia Cervical .....	38
6.1.3.1 – Diagnóstico colposcópico.....	38
6.1.3.2 – Diagnóstico histopatológico .....	38
6.1.4 – Coleta dos dados e estruturação das bases de dados da Coorte de Mulheres com HIV/AIDS do IPEC e do IFF .....	39
6.2 – Desenho do estudo .....	40
6.3 – Período do estudo.....	41
6.4 – População fonte .....	41
6.5 – População do estudo.....	42
6.6 – Definição do evento (lesões intraepiteliais escamosas e câncer cervical).....	43

6.7 – Definição de censura durante o acompanhamento .....	44
6.8 – Definição de variáveis .....	46
6.8.1 – História prévia de lesões intraepiteliais escamosas ou câncer.....	46
6.8.2 – Contagem de linfócitos T CD4+ .....	46
6.8.3 – Definição sobre o uso de HAART .....	47
6.9 – Análise estatística.....	47
6.9.1 – Incidência cumulativa de lesões cervicais intraepiteliais escamosas .....	47
6.9.2 – Densidade de incidência de lesões cervicais intraepiteliais escamosas.....	47
6.9.3 – Estimativa do risco de SIL, LSIL e HSIL de acordo com o uso de HAART e contagem de linfócitos T CD4+ .....	48
7 – Questões Éticas.....	51
8 – Resultados.....	52
8.1 – Características sócio-demográficas, comportamentais e clínicas .....	52
8.2 – Incidência Cumulativa de Lesões intraepiteliais escamosas. ....	54
8.3 – Densidade de incidência (DI) de Lesão intraepitelial escamosa (SIL).....	58
8.4 – Risco de SIL, LSIL e HSIL considerando o uso de HAART e a contagem de linfócitos T CD4+. ....	59
9 – Discussão .....	68
10 – Conclusões.....	75
11 – Referências .....	76
12 – Anexos .....	82
Anexo 1 – Instrumento de coleta de dados do Setor de Ginecologia do IPEC / FIOCRUZ. “COMPORTAMENTO” .....	82
Anexo 2 – Instrumento de coleta de dados do Setor de Ginecologia do IPEC / FIOCRUZ. “GINECOLÓGICO/QUEIXAS ATUAIS” .....	91
Anexo 3 – Instrumento de coleta de dados do Setor de Ginecologia do IPEC / FIOCRUZ. “EXAME GINECOLÓGICO” .....	95
Anexo 4 – Instrumento de coleta de dados do Setor de Ginecologia do IPEC / FIOCRUZ. “LABORATÓRIO GINECOLÓGICO” .....	102
Anexo 5 – Instrumento de coleta de dados do Setor de Patologia Cervical do IFF- FIOCRUZ.....	105
Anexo 6 – Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IFF/FIOCRUZ. ....	106



## 1 – Introdução

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency virus* - HIV) e suas conseqüências são atualmente alvo de numerosos estudos dadas suas características de pandemia e alta morbi-mortalidade entre homens e mulheres de países pobres, em desenvolvimento e desenvolvidos (UNAIDS, 2008).

De acordo com estimativas *Joint United Nations Program on HIV/AIDS* (UNAIDS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 33,2 milhões de pessoas viviam infectadas pelo HIV ao final de 2008. Destas, 30,8 milhões seriam adultos e 15,4 milhões mulheres. No Brasil, desde a identificação do primeiro caso de AIDS, em 1980, até junho de 2007, já foram identificados cerca de 474 mil casos da doença, sendo 159.793 mulheres (MS-PNDST/AIDS, 2008).

Na última década houve uma mudança no perfil epidemiológico da AIDS. No Brasil há evidências de que a relação homem-mulher de casos de AIDS diminuiu de 25:1 em 1985, para 2:1 em 2003 e 1,4:1 em 2005. Estes dados demonstram o fenômeno de feminilização da epidemia em nosso país (MS-PNDST/AIDS, 2005).

Em 2004 ocorreram 3,1 milhões de óbitos por AIDS em todo o Mundo (UNAIDS, 2004) e, em 2007, este número diminuiu para 2,1 milhões de óbitos (UNAIDS,2007). O Brasil acumulou cerca de 192 mil óbitos devido à AIDS até junho de 2006, sendo a taxa de mortalidade crescente até meados da década de 90. Desde então, houve uma tendência a queda, estabilizando-se em cerca de 6,0 óbitos por 100 mil habitantes desde 2000 (MS-PNDST/AIDS, 2007). O principal fator a que se atribui esta queda da mortalidade foi a introdução, em 1996, da terapia antirretroviral potente (*Highly Active Antiretroviral Therapy* – HAART). Com a aquisição deste recurso, ocorreu um aumento

da expectativa de vida das pessoas com HIV/AIDS e uma mudança da história natural desta infecção (Palella et al, 1998; Marins et al, 2002).

Amparado pela aprovação, em novembro 1996, da Lei nº 9.313, que garantindo o acesso aos medicamentos antirretrovirais, o Brasil adotou uma política de distribuição universal e gratuita da terapia antirretroviral na rede pública de serviços de saúde, via Sistema Único de Saúde (SUS).

A consequência da redução nas taxas de mortalidade por AIDS no mundo (UNAIDS, 2007) e no Brasil (Dourado et al, 2006), foi a ocorrência das doenças crônico-degenerativas e neoplásicas, cada vez mais frequentes neste grupo, e, dentre estas, o câncer de colo uterino (MS-PNDST/AIDS,2005).

O câncer de colo uterino é a terceira neoplasia maligna mais frequente e a quarta causa de morte por câncer entre as mulheres brasileiras (MS/ INCA, 2008).

A lesão intraepitelial escamosa (*Squamous Intraepithelial Lesion* - SIL), cuja versão de alto grau é considerada precursora do câncer cervical, está entre as manifestações ginecológicas mais prevalentes e incidentes nas mulheres com HIV/AIDS (Ellebrock et al, 2000; Massad et al, 2001; Bosch et al, 2007).

Trinta a 60% destas mulheres exibiram alterações citológicas e 15 a 40% tiveram evidência de SIL. Essas taxas foram 10 vezes maiores que as observadas entre aquelas sem HIV/AIDS (Abularach et al, 2005). Nestas mulheres, a infecção pelo Papilomavirus humano (*Human papillomavirus* - HPV) foi mais prevalente, incidente e persistente (Ahdieh et al, 2001; Palefsky et al, 2003; Branca et al, 2003; Bosch et al, 2007). Além disso, os tipos oncogênicos foram mais prevalentes (MinKoff et al, 1998; Abularach et al, 2005) acarretando maior risco de SIL e câncer cérvico-uterino (Ellebrock et al, 2000; Marins et al, 2002). Sua deficiência imunológica pode ter sido

um dos fatores que influenciou o aumento da prevalência da infecção pelo HPV e de SIL (Massad et al, 1999; Delmas et al, 2000 ; Conley et al, 2002; Trottier et al, 2006 b).

Além do HPV, já estabelecido como o agente causal implicado na transformação maligna na cérvix uterina (Bosch, 2002), acredita-se que outros fatores pudessem influenciar a transformação de uma célula normal em célula neoplásica (Syrjanen, 2005). A história natural das neoplasias intraepiteliais escamosas mostrou que se trata de um processo multifatorial, no qual o HPV foi necessário, mas não suficiente para o aparecimento da SIL. Outros fatores foram relevantes tanto no surgimento como na evolução destas lesões (Zimmerman, 2006).

A maior incidência das lesões intraepiteliais escamosas nas mulheres com HIV/AIDS pode estar associada a alguns fatores de risco mais preponderantes neste grupo, tais como: maior presença de infecção pelo HPV, maior frequência de tipos oncogênicos e maior persistência desta infecção. Dentre estas mulheres, subgrupos ou situações também podem expressar maior risco: aquelas com maior grau de imunossupressão, o não uso ou uso inadequado da HAART, presença de manifestações clínicas indicativas de AIDS (Abularach et al, 2005; Walker et al, 2005; Taube et al, 2007). Outros fatores, classicamente relacionados à infecção pelo HPV podem ser considerados fatores de risco ao desenvolvimento de SIL e do câncer de colo uterino: paridade (Munoz, 2002), início precoce da atividade sexual (Bosch, 2002), número de parceiros sexuais (Abularach et al, 2005), idade acima de 40 anos (Puig-Tintoré et al, 2002) e tabagismo (Barton et al, 1988; Rohan et al, 1991; Kjellberg et al, 2000).

Os achados na literatura sobre a influência do estado imunológico da mulher no risco de apresentar lesão intraepitelial escamosa foram controversos (Massad et al, 1999; Delmas et al, 2000; Ellerbrock et al, 2000; Harris et al, 2005).

Embora a HAART tenha diminuído a incidência de várias doenças oportunistas, o impacto dela na lesão intraepitelial escamosa cervical ainda não está claro (Ahdieh-Grant et al, 2004; Heard et al, 2006).

Neste estudo foi avaliada a relação entre imunodeficiência severa e o uso de HAART no risco de desenvolvimento de SIL , LSIL e HSIL em uma coorte de mulheres com HIV/AIDS no Rio de Janeiro, acompanhadas no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) e Instituto Fernandes Figueira (IFF).

## 2 – Justificativa

Aproximadamente metade dos adultos vivendo com HIV/AIDS no mundo são mulheres (UNAIDS, 2007). No Brasil, a taxa de incidência de AIDS mantém-se ainda em patamares elevados (19,5 casos por 100 mil habitantes), sendo as mulheres um dos segmentos da população onde se observa crescimento do número de casos identificados.

O declínio na morbi-mortalidade por AIDS, atribuído ao uso da HAART, aumentou significativamente a sobrevida de pessoas vivendo com HIV/AIDS (Palella et al, 1998; Marins et al, 2003; Campos, Ribeiro et al, 2005). Consequentemente, a ocorrência de doenças crônicas passou a ser mais frequente, como o câncer de colo uterino e seus precursores que são mais prevalentes e incidentes nas mulheres com HIV/AIDS (Abularach et al, 2005). Apesar do aumento da sobrevida, é controverso o impacto de HAART, assim como do estado imunológico, no surgimento e na evolução das lesões intraepiteliais cervicais (Palefsky et al, 2003; Heard et al, 2006).

Pesquisando na base de dados do PUBMED e SCIELO, constatamos que grandes estudos internacionais de mulheres com HIV/AIDS estão sendo conduzidos nos Estados Unidos: o Women,s Interagency HIV Study (WIHS) e o HIV Epidemiology Research Study (HERS); na Europa, o European Study Group on Natural History of HIV infection e o European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS; no Brasil, a coorte de mulheres acompanhadas no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) entre outros. Contudo, a história natural da doença cervical nas mulheres com HIV/AIDS e a influência do estado imunológico destas mulheres no surgimento de SIL e câncer cérvico-uterino, especialmente em uso de HAART, não estão claras.

O câncer cervical é ainda um grande problema de saúde pública no Brasil e são poucos os dados disponíveis acerca da incidência de SIL, Lsil e HSIL assim como de sua relação com o uso de HAART e com a contagem de linfócitos T CD4+, entre as

mulheres brasileiras com HIV/AIDS. Este estudo poderá contribuir para o melhor conhecimento da doença cervical relacionada ao HPV em um contexto com acesso universal à HAART.

### **3 – Objetivos**

#### **3.1 – Objetivo geral**

Estudar o impacto do uso de HAART e da imunodeficiência severa no risco de desenvolvimento de lesão intraepitelial escamosa na Coorte de mulheres com HIV/AIDS do IPEC/FIOCRUZ, no Rio de Janeiro.

#### **3.2 – Objetivos específicos**

1) Estimar o risco de lesões intraepiteliais escamosas (SIL, LSIL e HSIL) considerando o uso de HAART e a contagem de linfócitos T CD4+ mais próxima do evento ou da censura.

2) Estimar a incidência das lesões intraepiteliais escamosas (SIL, LSIL e HSIL) nesta população de mulheres.

## **4 – Referencial teórico**

### **4.1 – Epidemiologia da infecção pelo HIV/AIDS no mundo e no Brasil**

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) vêm disseminando-se em todo o mundo, demonstrando que não existem limites geográficos para esta epidemia. As regiões mais afetadas ainda são as subdesenvolvidas, pois as taxas de infecção continuam subindo em países onde a pobreza, o sistema de saúde precário e os recursos limitados para a prevenção e assistência, mantêm a difusão do vírus (UNAIDS, 2007).

O número estimado de novas infecções pelo HIV, para o ano 2007, foi de 2,5 milhões, sendo 2,1 milhões de adultos. O número estimado de pessoas vivendo com HIV no mundo, em 2007, foi de 33,2 milhões, sendo 30,8 milhões de adultos. Dentre estes, cerca de 15,4 milhões (46,0%) eram mulheres. A maioria dessas mulheres encontrava-se em idade reprodutiva e sexualmente ativa (UNAIDS/WHO, 2008).

No Brasil existiam 474 mil casos de AIDS notificados ao Ministério da Saúde até junho de 2007. Contudo, estes números não refletiam os números reais da epidemia. Estimou-se que 600 mil indivíduos estariam infectados pelo HIV no Brasil (MS-PNDST/AIDS, 2007). A vigilância epidemiológica da AIDS vêm sendo realizada considerando a notificação universal dos casos de AIDS propriamente dita (fase mais avançada da infecção pelo HIV). Assim, existiu sub-registro de casos de infectados pelo HIV (MS- PNDST/AIDS, 2007). Várias revisões dos critérios para a definição dos casos de AIDS em crianças e adultos estão ocorrendo visando o aumento da sua sensibilidade, adequação à realidade epidemiológica brasileira e aos avanços técnicos, científicos e organizacionais do Sistema Único de Saúde do país, com o propósito de



garantir uma notificação mais precoce dos casos e a redução do sub-registro (MS-PNDST/AIDS, 2007).

O primeiro caso de AIDS em nosso país data de 1980 e os primeiros casos aconteceram em homossexuais masculinos. Desde então todas as vias de transmissão foram relatadas (através da transfusão de sangue e hemoderivados, sexual, uso de drogas injetáveis e vertical). A forma sexual de transmissão respondeu pela maioria dos novos casos relatados. O primeiro caso de AIDS atribuído à transmissão heterossexual no Brasil foi relatado em 1990. Desde então, a participação desta forma de transmissão aumentou em relação aos contatos homossexuais ou bissexuais, chegando a 56% de todos os casos de AIDS atribuídos à transmissão sexual em 1996 (MS-PNDST/AIDS, 2000).

A epidemia da AIDS no Brasil têm se caracterizado por três tendências: a interiorização, a pauperização e a feminização.

O monitoramento da epidemia mostrou a tendência de interiorização. Na década de 80, a epidemia foi restrita aos centros metropolitanos. Na presente década, 70% dos municípios brasileiros já tinham tido pelo menos um caso de AIDS registrado. Nos grandes centros urbanos, mais precocemente atingidos pela epidemia, observou-se desaceleração do crescimento, enquanto nos municípios menores, com menos de 200 mil habitantes, observou-se maior velocidade de crescimento, evidenciando que, nesses municípios, a epidemia ainda estava em fase de expansão (MS-PNDST/AIDS, 2008).

Analisando-se a escolaridade como variável indicadora da condição sócio-econômica dos casos de AIDS, observou-se que a epidemia no Brasil iniciou-se na população de maior condição sócio-econômica, em indivíduos com mais de 8 anos de escolaridade. Entre os homens, já no início da década de 90, verificou-se redução nas taxas de incidência naqueles com maior grau de escolaridade e crescimento importante

entre aqueles com menos de 8 anos de estudo. Entre as mulheres, a epidemia foi crescendo independente da condição sócio-econômica dos casos, mas com maior intensidade entre aquelas com menos de 8 anos de estudo, desde meados da década de 80. Estas evidências mostravam a tendência de pauperização da epidemia (MS-PNDST/AIDS, 2008).

Uma consequência do aumento dos casos de AIDS masculinos, em razão da transmissão heterossexual, foi o aumento dos casos em mulheres. Desde o início da epidemia, a transmissão sexual representou mais de 75% dos casos de AIDS em mulheres, chegando, em 2004, a 95% dos novos casos notificados (MS-PNDST/AIDS, 2005).

A razão de casos entre homens e mulheres variou de 6,5, em média, no período de 1980-1990, para menos de 2 casos masculinos para cada caso feminino desde 1999. Quando analisaram as taxas de incidência na população heterossexual, observaram que, desde o início da década de 90, as taxas em mulheres heterossexuais já ultrapassavam as observadas para os homens com a mesma exposição e com crescimento bem mais acentuado desde então, chegando a 17,6 casos por 100 mil mulheres heterossexuais em 1998, comparado a 12,5 casos por 100 mil homens heterossexuais (MS-PNDST/AIDS, 2005). O número crescente de mulheres vivendo com HIV/AIDS foi um achado predominante na evolução desta epidemia no Brasil. Até junho de 2007, foram notificados 474.000 casos de AIDS. Deste número, cerca de 208 mil eram mulheres (MS- PNDST/AIDS, 2008).

Os novos números da AIDS confirmaram o grande acometimento das mulheres ano a ano, caracterizando o fenômeno de feminização da epidemia.

Cerca de 192 mil óbitos por AIDS foram registrados até 2006, no Brasil. A taxa de mortalidade foi de 9,7 óbitos por 100 mil habitantes em 1995. A partir de 1996

observou-se um declínio nas taxas de mortalidade com 6,0 óbitos por 100 mil habitantes em 2006 e 5,8 óbitos por 100 mil habitantes em 2007 (MS-PNDST/AIDS, 2008).

O Brasil apresentou uma redução da mortalidade por AIDS, principalmente no sexo masculino, desde 1996. Esta redução foi devida, em grande parte, a disponibilidade universal e gratuita de antirretrovirais na rede pública de serviços de saúde. Pacientes que até então sobreviviam cerca de seis meses após o diagnóstico na década de 80, passaram, no início da década de 90, a média de 16 meses de sobrevida, e, a partir do final da década de 90, chegaram aproximadamente a 58 meses de sobrevida média após o diagnóstico. Este aumento da sobrevida foi também marcado por uma redução da incidência de doenças oportunistas e das internações hospitalares (MS-PNDST/AIDS, 2007).

No Brasil, desde 1986 existe o Programa Nacional de DST/AIDS, cujas características mais marcantes são a integração entre prevenção e assistência, a incorporação da perspectiva de direitos civis à prevenção, a universalidade da assistência e do tratamento, sendo um reflexo dos princípios legais do próprio Sistema Único de Saúde e também da evolução dinâmica da resposta de uma sociedade ao desafio representado por uma epidemia como a HIV/AIDS. Ele se transformou em um exemplo internacional de programa para controle da epidemia (MS-PNDST/AIDS, 2008).

Os resultados dos estudos sobre a associação entre terapia antiretroviral e mortalidade por AIDS demonstraram que a prescrição da chamada terapia antiretroviral potente, a partir de 1996, com sua distribuição universal e gratuita estava fortemente associada ao aumento da sobrevida dos indivíduos com HIV (Marins et al, 2003; Campos et al, 2005;Dourado, 2007).

#### **4.2 – Terapia Antirretroviral Potente (HAART)**

O tratamento antirretroviral prolonga e melhora a qualidade de vida dos indivíduos com HIV, promovendo o máximo de redução da carga viral ( menos que 20 a 50 cópias /ml) durante o maior tempo possível para interromper, evitar ou retardar a progressão da doença. Ele gera uma reconstituição imunológica tanto quantitativa (contagem normal de linfócitos T CD4+) como qualitativa (resposta imunológica específica a patógenos).

A HAART é uma terapia antirretroviral onde são usadas pelo menos três drogas simultaneamente, sendo duas de classes diferentes. Habitualmente, são utilizados inibidores de protease com inibidores da transcriptase reversa, drogas altamente eficazes. Este regime de tratamento promove a diminuição da multiplicação do vírus HIV. Apresenta-se com muitas variações, sendo a forma de terapia mais recomendada pelos especialistas (*U.S. Department of Health and Human Service, 2004*).

O início das medicações deve preceder os sintomas para prevenir a imunossupressão e ser mantida para inibir a replicação viral. Várias estratégias terapêuticas têm sido propostas para diminuir a probabilidade de desenvolvimento de resistência viral, o que é mais frequente na monoterapia, apesar destas poderem aumentar a contagem de linfócitos T CD4+ (Feinberg & Maenza, 2005). A terapia combinada têm-se mostrado mais efetiva no controle da replicação viral e com menor probabilidade de desenvolvimento de resistência, traduzindo maiores benefícios clínicos (Quinn et al, 2000).

Existem vários agentes antirretrovirais que são agrupados em classes de acordo com suas características físico-químicas e sua ação: os Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (NRTIs), os Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogo de Nucleosídeo (NNRTIs), os Inibidores de Protease (PIs) e os Inibidores de Fusão (Feinberg & Maenza, 2005).

São inúmeros os efeitos clínicos adversos associados ao uso da terapia antiretroviral, sendo este um dos motivos da dificuldade de adesão ao tratamento e inclusive seu abandono. A acidose láctica e esteatose hepática são raros e estão associados ao uso prolongado da HAART. Pode ocorrer hepatotoxicidade, hiperglicemia, síndrome de má distribuição de gordura, hiperlipidemia, desordens ósseas, rash cutâneo, diarreia, náuseas, desconforto abdominal, cefaléia e neuropatia periférica (Cheever et al, 2005).

A efetividade da HAART é dependente de uma estreita adesão ao regime prescrito, pois o uso irregular ou em doses insuficientes pode propiciar o desenvolvimento de vírus HIV resistente, além de não diminuir a replicação viral (Chesney et al, 2000).

O Brasil foi um dos primeiros países em desenvolvimento a garantir o acesso universal e gratuito a todos os medicamentos antirretrovirais no Sistema Único de Saúde (SUS) a partir de 1996. Uma importante estratégia da Política de Medicamentos do Programa Nacional de DST e AIDS (PN-DST/AIDS) foi o estabelecimento de recomendações técnicas consensuais para sua utilização através da Lei número 9.313/96.

A HAART mudou a história natural da infecção pelo HIV, reduzindo a incidência de doenças oportunistas, aumentando a sobrevivência neste grupo. Contudo, sua ação específica no risco de desenvolvimento de SIL ainda não está clara, sendo o foco de interesse de vários estudos (Minkoff et al, 2001; Moore et al, 2002; Soncini et al, 2007). Os dados associando um aumento do risco de doença cervical aos baixos valores de linfócitos TCD4 e altos valores de RNA-HIV sugerem que o uso da HAART pode influenciar na história natural da doença cervical nestas mulheres (Delmas, 2000; Heard, 2000).

Delmas e colaboradores em 2000, numa coorte europeia de 485 mulheres com HIV acompanhadas de maio de 1993 a abril de 1998, avaliaram o impacto da imunodeficiência relacionada ao HIV e o tratamento antiretroviral na ocorrência e evolução de SIL. A prevalência, a incidência e a regressão de SIL foram avaliadas de acordo com a contagem de linfócitos T CD4+ e uso do tratamento antiretroviral. Os resultados demonstraram que a imunodeficiência severa, contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células por mm<sup>3</sup>, estava associada ao aumento da incidência de SIL. Porém, esta associação não foi estatisticamente significativa quanto ao uso de HAART.

Um estudo europeu com 298 mulheres com HIV, acompanhadas de 1993 a 2005, comparou a incidência de SIL em mulheres com HIV que receberam HAART e que não receberam e avaliou a imunossupressão como fator de risco para SIL. A taxa de incidência de SIL ao longo do tempo de seguimento foi estimada pelo método de Kaplan-Meier, foram realizadas análises univariadas, multivariada e regressão pelo modelo de Cox. Oitenta mulheres desenvolveram SIL. A incidência de SIL foi de 10,7 por 100 pessoas-ano nas mulheres que não receberam HAART e 6,5 por 100 pessoas-ano nas que receberam HAART (HR: 0,7; IC 95%: 0,4-1,2; p=0,15). A incidência de SIL não foi associada a baixa contagem de linfócitos T CD4+ (p=0,54). No modelo multivariado, o único fator de risco significativo para incidência de lesão foi a idade entre 30-39 anos comparada com a cima de 40 anos (HR:3.5; IC 95%: 1.4-8.9; p=0.02).Um modesto impacto foi demonstrado na relação entre desenvolvimento de SIL e uso de HAART. Contudo, houve uma limitação neste estudo quanto ao numero de eventos e seu poder para detectar os efeitos da HAART na incidência de SIL, que foi de apenas 40% (Heard et al, 2006).

### **4.3 – A oncogênese cervical**

#### **4.3.1 – Infecção pelo HPV**

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus DNA da família *Papovaviridae*, cerca de 120 tipos já foram descritos, sendo que 40 já foram isolados de lesões genitais benignas e malignas. Estes vírus foram classificados de acordo com o seu potencial oncogênico em: (1) tipos de alto risco oncogênico (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56 58 e 59), relacionados às lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) e ao carcinoma invasivo e (2) tipos de baixo risco oncogênico (6, 11, 42, 43, 44, 54, 70, e 73) relacionados as lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau(LSIL) e aos condilomas (Trottier, 2006 a; Trottier, 2006 b).

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

Existem evidências epidemiológicas colocando o HPV, de alto risco oncogênico, como o principal agente causal do câncer de colo uterino e seus precursores (Oslen et al, 1995; Munoz et al, 2003), além de vários estudos demonstrando os possíveis mecanismos de carcinogênese, fornecendo plausibilidade biológica para o modelo (Munoz et al, 1992; Schiffman et al, 1993; Hildesheim et al, 1994; IARC, 1995; Villa, 1997; Franco et al, 1999; Bosch et al, 2002; De Sanjosé, 2007).

O vírus é de transmissão sexual. Ele promove, mais frequentemente, infecções transitórias. Contudo, podem persistir e evoluírem para lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e câncer cervical invasor (MS/INCA, 2008).

Nos últimos anos, inúmeros autores focaram seus estudos nos fatores de risco de aquisição da infecção pelo HPV e na evolução da doença, apontando aumento do risco de incidência de infecção pelo vírus em algumas populações, relacionado a idade

(jovens, sendo o pico de incidência de infecção após a iniciação sexual), início precoce da atividade sexual, número de parceiros (há relação direta entre a detecção da infecção pelo HPV e o número de parceiros sexuais principalmente nos últimos 7 a 12 meses), tabagismo (diretamente relacionado à quantidade de cigarros), uso de contraceptivos hormonais, baixa condição sócio-econômica, outras doenças sexualmente transmissíveis, paridade (partos não cirúrgicos), estado imunológico (Trottier et al, 2006 b).

Como apenas uma pequena fração de mulheres que adquiriu o HPV apresentará infecção persistente e eventualmente progredirá para câncer cervical, verificou-se a importância da compreensão dos cofatores associados a esta infecção viral. Apesar de suas participações ainda não terem sido suficientemente esclarecidas.

Alguns destes fatores foram semelhantes para a infecção pelo HPV em mulheres com e sem HIV, como o tabagismo e a idade. Contudo, outros foram específicos na infecção pelo HIV, como a imunodeficiência avançada, níveis elevados de carga viral plasmática do HIV, o uso de HAART (Ho, 1994; Rezza, 1998; Palefsk, 1999; Hankins, 1999).

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

História de tabagismo, recente ou passada, esteve associada a um risco aumentado de a infecção pelo HPV (Rohan, 1991). Seu efeito mostrou-se dose-dependente (Kjellberg, 2000). Ele pode ter um papel modulador da resposta imunológica, por meio da redução na contagem de células de Langerhans na zona de transformação do epitélio escamoso do colo do útero, sugerindo um efeito supressivo na imunidade mediada por



células. Metabólitos da nicotina podem ser encontrados no muco cervical de tabagistas. Sugeriu-se uma ação carcinogênica direta no epitélio cervical, com exposição do DNA de células epiteliais cervicais à nicotina e cotidina, que estão presentes no tabaco, promovendo um efeito mitogênico e causando dano ao DNA (Barton, 1988). Em um estudo comparando os casos de HSIL e LSIL nos USA, Ho et al. (1998) observaram um significativo aumento no risco entre as mulheres que fumavam 10 cigarros ou mais por dia e tinham história prévia de tabagismo a mais de cinco anos comparadas a aquelas que nunca tinham fumado. Em uma coorte de mulheres com HIV e sem HIV, Minkoff e colaboradores, em 2004 observaram um aumento significativo na incidência e persistência da infecção pelo HPV em mulheres fumantes.

As variáveis que refletem o comportamento sexual e que, inicialmente, foram relacionadas ao câncer de colo uterino, traduzem uma maior possibilidade de exposição ao HPV. Entre as jovens, houve reconhecida vulnerabilidade biológica às infecções sexualmente transmissíveis, de modo geral. A ectopia cervical, também freqüente nesta fase evolutiva, induz à metaplasia, como mecanismo natural de reparação, favorecendo a transmissão do HPV e de outros microrganismos (Bosch, 2002). A atividade sexual precoce representada pelo maior número de parceiros sexuais na vida apareceu como um cofator associado ao risco de infecção pelo HPV (Ho et al, 1998; MacLehose et al, 1999; Richardson et al, 2000). O risco aumentou proporcionalmente ao número de parceiros sexuais no decorrer da vida, múltiplos parceiros (maior ou igual a 4) nos últimos 6 a 12 meses foi um fator de risco significativo para aquisição da infecção (Ho et al, 1998). Hildesheim observou que o comportamento sexual precoce mostrou-se como o melhor preditor para detecção de infecção pelo HPV comparado ao número total de parceiros sexuais na vida (Hildesheim et al, 1994). Ocorreu um aumento na detecção do DNA-HPV cervical depois do início da atividade sexual (Ho et al, 1998).

O número de gestações prévias e a gestação atual foram encontrados como cofatores associados à infecção pelo HPV sendo controversos os achados na literatura (Hildesheim et al, 1993; Kjellberg et al, 2000). Uma observação comum foi que mulheres sem evidência citológica ou clínica de infecção pelo HPV antes de uma gestação puderam desenvolver lesão relacionada a ele durante o estado de relativo imunocomprometimento da gestação e que estas lesões regridiram muitas vezes sem tratamento no pós-parto (Nobbenhuis et al., 2002). Hildesheim e cols. (2001) observaram um aumento, de duas vezes, no risco para HSIL/cancer entre as mulheres que tinham quatro filhos ou mais, na Costa Rica. Contudo, um aumento linear no risco com o aumento do número de gestações não foi observado.

O uso de contraceptivos hormonais foi identificado por vários autores como fator associado à infecção pelo HPV (MacLehose et al, 1999; Tonon et al, 1999; Rousseau et al; 2000). Alguns autores consideram o uso dos anticoncepcionais hormonais associados a uma maior possibilidade de atividade sexual e, como consequência, a um maior risco de exposição ao HPV (Hawkins et al, 1999; Canella e Rodrigues, 2002). Em uma metanálise de estudos restrito a mulheres com HPV, Smith e col. em 2003 observaram um significativo aumento no risco para HSIL e câncer invasor, naquelas que usaram por um tempo longo contraceptivo hormonal (>10 anos) (OR: 2.5; IC 95% 1.6–3.9).

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

Outras variáveis sócio-demográficas como classe social (baixo nível sócio-econômico), escolaridade e renda também foram relevantes, pois podem representar acesso ao serviço de saúde, cuidado, adesão (MS/INCA,2008).

A resposta imune local, apesar de pouco compreendida, foi importante no desenvolvimento e progressão do câncer cervical, principalmente no estágio inicial do processo, no controle da infecção pelo HPV. Enquanto anticorpos contra HPV exerceram pouco efeito de proteção, a imunidade celular teve um papel muito mais importante. Pacientes com imunidade celular deficiente (exemplo: HIV positivas, pacientes transplantadas), apresentaram taxas maiores de infecção pelo HPV e foram mais susceptíveis ao desenvolvimento de lesões de alto grau, com maior gravidade e recidivas (Ellerbrock *et al.*, 2000). Além disso, o risco de desenvolver carcinoma aumentou de forma diretamente proporcional ao tempo de duração da terapia de imunossupressão. Houveram manifestações mais evidentes da infecção durante a gravidez, que foi sabidamente um período de imunodepressão transitória (Okada *et al.*,2000). Já a imunidade humoral não afetou a história natural da infecção pelo HPV (Koutsky *et al.*, 1998). A resposta imune ao HPV foi pouco compreendida. A proteção ao HPV foi tipo-específica, contribuindo, pelo menos em parte, para a infecção por múltiplos tipos. A freqüente regressão das lesões foi atribuída à resposta imune celular.

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

A captura híbrida, um dos testes mais utilizados nas pesquisas atualmente, constitui um sofisticado teste de hibridização molecular, com amplificação do sinal dos híbridos formados, que são detectados através de reação enzima-substrato e leitura por quimioluminescência. Reagindo com sonda gênica específica, o material para análise

formará híbridos de DNA/RNA que serão capturados por anticorpos monoclonais que revestem as paredes das sondas e que posteriormente serão detectados por quimioluminescência ultra-sensível. O poder de detecção viral desse teste equivale a 0,1 cópia do vírus por célula infectada e inclui a detecção de 5 tipos mais comuns de vírus de baixo grau e 13 dos de alto grau (Van Doorn et al, 2001).

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

As mulheres com mais risco de apresentarem infecção pelo HPV oncogênico persistente são consideradas de alto risco para o desenvolvimento das lesões precursoras e do câncer cervical (Bosch et al, 2002).

#### **4.3.2 – Lesão intraepitelial escamosa**

As lesões intraepiteliais escamosas (SIL) são consideradas lesões precursoras do câncer de colo. As lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) tendem a regredir espontaneamente em mulheres imunocompetentes em 70% dos casos, persistindo ou progredindo nos demais 30% dos casos (Goodman et al, 2007). As lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) são consideradas as verdadeiras lesões precursoras do câncer de colo uterina devido à sua maior probabilidade de progressão (Gerber et al, 2001). Inúmeros estudos mostram que a infecção pelo HPV precede o desenvolvimento de lesões precursoras do câncer cervical pois o HPV/DNA foi detectado em 90 a 100% dos espécimes adequados de câncer cervical (IARC, 1995; Bosch et al, 2002; De Sanjosé et al, 2007).

A história natural das lesões intraepiteliais escamosas mostrou que se trata de um processo multifatorial, no qual o HPV foi necessário, mas não suficiente, para o aparecimento da lesão (SIL).

Desse modo, outros cofatores também foram importantes no surgimento e evolução da SIL (Zimmerman et al, 2006). A idade (Puig-Tintoré et al, 2002), o tabagismo (Kjellberg et al, 2000), o início precoce de atividade sexual (Bosch et al, 2000), número de gestações (Munoz et al, 2002), número de parceiros sexuais (Ho et al, 1998); uso de anticoncepcionais hormonais (Canella e Rodrigues, 2002), infecções por doenças sexualmente transmissíveis (Ahmed AM et al, 2006), imunossupressão (De Sanjose et al 2002), renda (MS/INCA,2008). Um ou mais cofatores podem contribuir para a carcinogênese cervical dependendo de sua prevalência na população estudada.

Muitos destes cofatores estão correlacionados com a infecção pelo HPV, sua relação causal e base biológica para a carcinogênese cervical necessitam ser melhor investigadas (Bosch, 2002).

#### **4.3.3 – Câncer de colo uterino**

A Organização Mundial de Saúde enfatiza que a detecção e o tratamento precoce do câncer de colo uterino são possíveis e necessários para seu efetivo controle. Para tanto, são necessárias ações que garantam uma atenção integral à saúde da mulher em todos os níveis, desde a prevenção, diagnóstico precoce, tratamento, até o acompanhamento pós tratamento.

O câncer de colo uterino no Brasil ainda tem muita relevância porque apresenta incidência elevada, se mantendo como uma importante questão de saúde pública. Foram verificados, aproximadamente, 20.000 casos novos de câncer do colo do útero no Brasil em 2008. Com aproximadamente 500 mil casos novos por ano no mundo, o câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, sendo responsável pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres por ano. Sua incidência é cerca de duas vezes maior em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos.

Contudo, é uma doença totalmente evitável através de uma adequada estratégia de rastreio, diagnóstico e tratamento de suas lesões precursoras (MS/INCA, 2008).

A taxa de mortalidade por câncer cervical vem aumentando com o decorrer das décadas, de 3,44/100.000 mulheres em 1979 para 4,59/100.000 mulheres no ano de 2000 e 4,82/100.000 mulheres em 2005 apesar das ações existentes para sua prevenção, diagnóstico e tratamento precoce (MS/INCA, 2008).

Seu impacto no sistema de saúde fez com que a prevenção e o diagnóstico precoce tivessem lugar de destaque na agenda das Políticas Públicas de Saúde, através de programas de rastreamento, como o Programa Viva Mulher. Este Programa contribuiu, desde o final da década de 90, para aumentar a cobertura nacional do rastreio citológico, diagnóstico e tratamento das lesões precursoras do câncer cérvico-uterino, através de um sistema bem articulado de referência e contra-referência dentro do SUS (MS-INCA, 2002).

A colpocitologia oncótica, ainda hoje considerada o exame inicial para detecção das lesões precursoras deste câncer, baseado nas suas características de sensibilidade, especificidade, segurança e boa relação custo-benefício (Berek et al, 2003). No Brasil, o exame citopatológico é a estratégia de rastreamento recomendada pelo Ministério da Saúde onde, toda mulher que tem ou já teve atividade sexual deve submeter-se ao exame citopatológico periódico, especialmente se estiver na faixa etária dos 25 aos 59 anos de idade (MS/INCA, 2007).

#### **4.4 – Coinfecção HIV, HPV e Lesão intraepitelial escamosa (SIL)**

Em 1987, foi publicado em Londres o primeiro relato correlacionando lesão intraepitelial escamosa a infecção pelo HPV em mulheres com HIV (Bradbeer, 1987). Como resultado desta associação, as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (*High Grade Squamous Intraepithelial Lesion* - SIL de alto grau) foram incluídas como

doenças definidoras da categoria clínica B da doença relacionada ao HIV (infecção sintomática precoce) e o carcinoma cervical invasivo passou a ser considerado como uma condição definidora de AIDS pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos da América (CDC,1993).

Shah e col, em 1994, mostraram uma maior incidência de SIL em mulheres com HIV, especialmente naquelas com maior grau de imunodeficiência. Mas, considerando que estas mulheres morriam por outras causas secundárias a infecção pelo HIV antes da instalação de doença cervical avançada, discutiam o valor do rastreamento de doença cervical neste grupo.

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

Minkoff e cols., em 1998, caracterizaram a relação entre o *status* de HIV e a infecção por tipos de HPV de alto risco oncogênico em 268 mulheres com HIV e 265 negativas para o HIV, em Nova York, EUA. A prevalência no baseline de algum tipo de HPV foi de 73% entre as mulheres com HIV e de 43% entre aquelas sem HIV ( $p<0,0001$ ). As prevalências de HPV de alto risco oncogênico foram, respectivamente, de 32,5 e 17% ( $p<0,001$ ). A taxa de detecção de novos tipos de HPV oncogênico foi quase três vezes maior entre as mulheres com HIV do que entre as sem HIV ( $p<0,01$ ).

A imunossupressão associada ao HIV acelerou ou modificou o curso clínico habitualmente indolente da doença cervical causada pelo HPV. Este efeito variou de acordo com o nível de disfunção imune, agravando-se nos casos de imunodeficiência mais avançada (Palefsky, 1999).

Delmas e cols., em 2000, avaliaram a historia natural da SIL em mulheres com HIV num estudo de coorte europeu. Mulheres com contagem baixa de linfócitos T CD4+ ( $<200$  células/mm<sup>3</sup>) tinham prevalência e incidência de SIL duas vezes maior que as mulheres com contagem de linfócitos T CD4+ maior do que 500 células/mm<sup>3</sup>.

Massad e cols., em 2001 publicaram resultados de uma pesquisa que objetivou estudar a história natural da infecção pelo HIV e doenças relacionadas em mulheres com HIV e sem HIV. Trata-se de parte do *The Women's Interagency HIV Study* (WIHS), um grande estudo observacional controlado envolvendo mulheres com HIV. Sua amostra foi representativa da população urbana americana, o que comprometeu sua validade externa para outras regiões do mundo pelas diferenças nos fatores de risco das populações. As mulheres com HIV que ingressaram no estudo apresentaram prevalência 4 vezes maior de lesão intraepitelial de baixo grau e 2,1 vezes maior de lesão intraepitelial de alto grau ou câncer. Em termos de incidência, estes autores mostram que um número quatro vezes maior de mulheres com HIV tiveram LSIL/HSIL ao longo do seguimento após citologia normal na inclusão. Ajustando para fatores de risco conhecidos, os autores demonstraram que a incidência destas atipias mostrou-se relacionada a soropositividade pelo HIV, a detecção de HPV oncogênico, a contagem de células T CD4 + menor do que 200 células/mm<sup>3</sup> e a carga viral plasmática do HIV (HIV-RNA) maior do que 4.000 cópias/ml. Foi observado que o risco de apresentar atipia citológica aumentou entre as mulheres com HIV+ independentemente da detecção do HPV, exceto naquelas com HIV melhor controladas (CD4 +  $>200$  células/mm<sup>3</sup> e HIV-RNA  $< 4.000$ /ml). Outros fatores de risco associados às anormalidades citológicas incidentes foram idade inferior a 30 anos, estar desempregada e relato de início de atividade sexual antes dos 14 anos.



Em nosso meio, Grinsztejn e cols., em 2001, estimaram a prevalência HSIL histologicamente confirmada em 11,6% (IC 95%: 6,1-17,1) numa amostra de 129 mulheres com HIV no Rio de Janeiro. Estas mulheres foram encaminhadas para colposcopia no Instituto Fernandes Figueira independentemente do resultado citológico logo após o diagnóstico da infecção pelo HIV. A prevalência encontrada, aplicada à população de mulheres com HIV em nosso meio, aponta para um número grande de portadoras destas lesões cervicais de alto grau em comparação a população geral, onde esta prevalência foi estimada em cerca de 0,41% (MS/ INCA, 2002).

Palefsky e colaboradores, em 2003 numa coorte prospectiva multicêntrica, com participação de 855 mulheres com HIV e 343 mulheres sem HIV demonstraram que a incidência cumulativa de SIL foi significativamente maior nas mulheres com HIV e contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200 cels/mm<sup>3</sup> (29%) em comparação com aquelas que tinham contagem de linfócitos T CD4+ entre 200 e 500 cels/mm<sup>3</sup> (14%) e as com contagem de linfócitos de T CD4+ acima de 500 cels/mm<sup>3</sup> (6%).

Coelho e colaboradores, em 2004, avaliaram retrospectivamente, por revisão de prontuário, 115 mulheres com HIV atendidas no ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo, no período de janeiro de 2002 a abril de 2003. O objetivo deste estudo foi relacionar a gravidade de lesão cervical diagnosticada por exame citopatológico à contagem de linfócitos T CD4+ e à carga viral de RNA-HIV em mulheres com HIV. Houve 83 casos de SIL e 32 exames sem alterações. Todas as pacientes apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral realizados em intervalo de até seis meses da época do exame ginecológico. Houve evidência de associação entre carga viral e SIL (p= 0,013) não sendo observado correlação entre a gravidade da lesão cervical e a

contagem de linfócitos T CD4 + ( $p=0,564$ ). A presença de infecção secundária cervicovaginal foi considerado um possível fator confundidor dos resultados.

Os principais estudos que abordaram a história natural das SIL em mulheres com HIV sugerem que estas lesões podem ser mais prevalentes, mais incidentes, persistentes ou recidivantes após tratamentos convencionais ou, ainda, apresentarem maior rapidez de progressão para lesões alto grau. Outros autores, todavia, não encontraram associação entre a infecção pelo HIV e SIL. Esta discrepância de achados foi resultante de limitações impostas pelo delineamento dos estudos e de problemas relativos a sua validade interna. Em sua maior parte, estes estudos foram cortes transversais (estudos de prevalência), que não permitiram inferências causais pois não contemplaram a sequência temporal. Além desta limitação, seus resultados poderiam estar refletindo casos de longa duração ou de sobreviventes (Fletcher et al, 1996). Outros foram cortes não controladas e, portanto, não permitiram o teste de hipótese. As amostras dos vários estudos foram representativas das populações que se originaram, com diferentes distribuições de fatores de risco para o desenvolvimento de SIL, comprometendo sua validade externa.

#### **4.5 – HIV e Câncer de Colo uterino**

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

O impacto do câncer cervical na morbidade e na mortalidade das mulheres com HIV ainda não é conhecido. Existem poucas evidências até o momento de que a infecção pelo HIV esteja exercendo um impacto significativo nas taxas de câncer cervical no mundo. Entretanto, uma revisão realizada nos dados do Sistema de

Vigilância de AIDS de Nova York, no período de 1990 a 1995, demonstrou que os casos de câncer cervical observados foram 2-3 vezes superiores ao esperado em relação a série histórica de casos ocorridos antes da epidemia de HIV/AIDS (Chiasson et al, 1997).

Uma análise de casos de câncer cervical invasivo em mulheres com HIV sugeriu que a doença pode ter um curso mais agressivo, com pior prognóstico (Holcomb et al, 1998).

As mulheres com HIV que desenvolveram câncer cervical invasivo apresentaram estágios clínicos mais avançados da neoplasia, resposta menos favorável ao tratamento, um elevado índice de recorrência em curto prazo e uma menor sobrevida quando comparadas as pacientes sem HIV com o mesmo estadiamento (Maiman, 1998b). Elas tenderam a ser mais jovens e menos imunocomprometidas, quando comparadas as mulheres com HIV com outras doenças definidoras de AIDS (Lomalisa, 2000). O maior grau de imunodeficiência influenciou no surgimento de lesões cervicais invasivas mais avançadas (Lomalisa, 2000).

O rastreamento e acompanhamento das mulheres com HIV e sem HIV são essenciais para que as lesões intraepiteliais escamosas precursoras do câncer cervical sejam diagnosticadas e tratadas precocemente, evitando a progressão para a doença cervical invasiva.

#### **4.6 – O diagnóstico das SIL em mulheres com HIV**

A avaliação inicial destas mulheres consiste em anamnese, enfatizando história prévia de doença cervical, exame ginecológico incluindo a colpocitologia oncótica e a pesquisa de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST). A colpocitologia oncótica deve ser realizada semestralmente no primeiro ano depois do diagnóstico da infecção pelo HIV, caso estes dois resultados iniciais sejam normais o controle

colpocitológico poderá ocorrer anualmente. Segundo as recomendações americanas, a colposcopia está indicada nas mulheres com duas citologias consecutivas de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau ou atipias escamosas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásica e na primeira citologia de atipias escamosas de significado indeterminado, não podendo afastar lesão intraepitelial escamosa de alto grau, atipias glândulares de significado indeterminado ou lesão intraepitelial escamosa de alto grau com posterior avaliação histopatológica de acordo com a necessidade (CDC, 2006). Alguns autores, entretanto considerando o maior risco de SIL nestas mulheres, sugeriram a diminuição no intervalo do rastreamento citológico e a realização do exame colposcópico em qualquer caso de colpocitologia oncótica alterada, especialmente naquelas com história prévia doença cervical, seguimento pós-tratamento de SIL, evidências de infecção pelo HPV e sinais de imunodeficiência (Abularach et al, 2005). Segundo o consenso brasileiro as mulheres com HIV e resultado citológico alterado devem ser encaminhadas para a colposcopia imediata. A investigação destas mulheres com citologia sugestiva de lesões de baixo e alto graus e o respectivo tratamento devem ser acompanhados de introdução da terapia antiretroviral eficaz (MS - INCA, 2006).

Segundo estes mesmos autores, a história natural da doença cervical nas mulheres com HIV precisa ser melhor esclarecida por que ainda há muita controvérsia. Da mesma forma ainda não há consenso quanto à melhor estratégia diagnóstica e o seguimento após o diagnóstico ou tratamento (Abularach et al, 2005; MS-INCA,2006; CDC, 2006).

A discussão quanto a estratégia diagnóstica considera que a colpocitologia oncótica está associada com uma taxa de falso-negativo de 10 a 25%, e pode ter maiores limitações em mulheres com HIV, devido ao maior risco de infecção vaginal associada.

Sua acuracia é significativamente maior com um rastreio regular e periódico associando a colposcopia e o estudo histológico quando necessário (Abularach et al, 2005).

#### **4.7 – Considerações sobre a história natural da infecção pelo HIV, imunossupressão e HAART.**

O evento inicial da doença relacionada ao HIV é a síndrome aguda, que é acompanhada por súbita diminuição da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e altas concentrações de RNA-HIV no plasma. A recuperação clínica é acompanhada pela redução dos altos níveis de RNA plasmático, representando o desenvolvimento da resposta citotóxica. A diminuição da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> ocorre por morte celular induzida pelo HIV. As concentrações plasmáticas de RNA- HIV mostram um “pico” inicial durante a infecção aguda, diminuindo então para um ponto de equilíbrio, como resultado da soroconversão e do desenvolvimento de resposta imunológica. Com a continuidade da infecção os níveis de RNA-HIV aumentam gradualmente. A doença avançada caracteriza-se pela contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> <200 cel/mm<sup>3</sup> e pelo desenvolvimento de infecções oportunistas, determinadas neoplasias, síndromes consumptivas e complicações neurológicas. Os casos de AIDS são definidos utilizando a classificação do CDC de 1993(MMWR, 1992). Em pessoas não tratadas, a sobrevida mediana após a queda da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> para < 200 cel/mm<sup>3</sup> é de 3,7 anos; a contagem mediana de linfócitos T CD4<sup>+</sup> no momento da primeira complicação definidora de AIDS é de 60 a 70 cel/mm<sup>3</sup> e a sobrevida mediana após uma complicação definidora de AIDS é de 1,3 ano (Bartlett et al, 2006).

A imunodeficiência progressiva na infecção pelo HIV está associada a alterações quantitativas e qualitativas dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Existem duas categorias importantes de linfócitos T CD4<sup>+</sup>: as células *naïves* e as células de memória. No início de suas vidas todas as células são *naïves*. As células de memória representam o componente do

repertório de linfócitos T CD4+ que foi ativado pela exposição aos antígenos. Elas têm especificidade para a maior parte das infecções oportunistas. Sua depleção é responsável pela incapacidade de responder aos antígenos, uma anomalia observada relativamente cedo no curso da infecção pelo HIV. (Bartlett et al, 2006).

Com a utilização da HAART há um rebote de linfócitos T CD4+ em três fases. O aumento inicial é devido primariamente a redistribuição dos linfócitos T CD4+ dos sítios linfáticos. A segunda fase é caracterizada por um influxo de linfócitos T CD4+ de memória com redução de sua ativação e melhora da resposta aos antígenos. Na terceira fase há um aumento das células *naïves* após um mínimo de 12 semanas de HAART. Após seis meses o repertório é variado; a competência destas células é evidenciada pelo controle favorável de determinadas infecções crônicas (Bartlett et al, 2006).

A contagem de linfócitos T CD4+ é o teste convencional para avaliar o prognóstico, a progressão para AIDS ou morte, formular o diagnóstico diferencial em um paciente sintomático, e tomar decisões no que concerne ao tratamento antirretroviral e a profilaxia de patógenos oportunistas. É o indicador mais confiável de prognóstico e o melhor preditor de progressão clínica. Sua determinação pode ser feita através dos citômetros de fluxo e analisadores hematológicos ou a partir da técnica EIA que é o *TRAX CD4 test Kit*. Os valores normais para a maioria dos laboratórios estão numa faixa de 800 a 1.050 células/mm<sup>3</sup> com uma variação de dois desvios-padrão de aproximadamente 500 a 1400 células/mm<sup>3</sup>. A testagem deve ser repetida a cada 3 a 6 meses nos pacientes sem tratamento e a cada 2 a 4 meses para controle terapêutico. Estas frequências podem variar de acordo de acordo com as circunstâncias individuais. Alguns fatores podem influenciar a contagem de linfócitos T CD4+ como: variações no método de aferição, variações sazonais e diurnas, algumas doenças intercorrentes e o uso de corticoides (Bartlett et al, 2006). O *nadir* de linfócitos T

CD4+ é uma medida que representa o menor valor de linfócitos T CD4+ do indivíduo desde o diagnóstico da infecção pelo HIV (Bartlett et al, 2006) e vem sendo utilizado por alguns autores para apontar o grau de imunossupressão a que o paciente esteve exposto em algum momento no curso de sua doença.

A contagem de linfócitos T CD4+ aumenta tipicamente cerca de 50 células/mm<sup>3</sup> 4 a 8 semanas após a supressão viral com a utilização da HAART e, a seguir, mais 50 a 100 células/mm<sup>3</sup> ao ano. Os fatores relacionados a uma boa resposta compreendem alta carga viral e baixa contagem de linfócitos T CD4+ iniciais. Apesar de uma boa resposta viral, pode haver um atraso inicial na resposta dos linfócitos T CD4+. A resposta destas células está geralmente relacionada com a supressão da carga viral, mas os resultados discordantes são comuns. No entanto, estudos populacionais revelaram que uma adequada resposta dos linfócitos T CD4+ a HAART se observou quando foi maior a duração no controle da viremia (Bartlett et al, 2006).

Alguns autores observaram que mulheres com HIV e maior grau de imunossupressão apresentaram não apenas uma taxa mais elevada de ocorrência de lesão intraepitelial escamosa I, mas também doença cervical mais avançada, quando comparadas as mulheres com HIV e menor grau de imunossupressão (Maiman, 1990; Johnson, 1992).

Alguns estudos demonstraram que o risco de lesão intraepitelial escamosa foi maior em mulheres com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 cel/mm<sup>3</sup>. Outros mais recentes mostraram que apesar do grau de imunossupressão ter uma relação direta com o aumento da ocorrência das lesões intraepiteliais escamosas, ele não interferiu na gravidade da lesão quando essa já estava instalada (Cardillo, 2001). Outros autores não observaram associação entre a contagem de linfócitos T CD4+ e a gravidade da lesão (Souza, 2001; Araújo, 2005; Zimmermman, 2006).

De acordo com alguns autores, mulheres com HIV e diagnóstico de SIL fazendo uso de HAART apresentam mais comumente regressão dessas lesões (Heard et al, 2002), redução do risco de progressão (Minkoff et al, 2001) e redução do risco de recorrência após tratamento da SIL (Robinson et al, 2001; Heard, 2002)

Apesar das evidências de que a terapia antirretroviral potente melhorou o prognóstico das mulheres com HIV, mantém-se controverso seu impacto na história natural das lesões intraepiteliais escamosas nestas mulheres.



## 5 – Hipóteses

O risco de SIL é maior nas mulheres com HIV/AIDS, entretanto, ele varia entre LSIL , HSIL , de acordo com o uso de HAART e com a situação imunológica da mulher.

Mulheres com HIV/AIDS que apresentam contagens de linfócitos T CD4+ menor do que 200 cels/mm<sup>3</sup> são mais vulneráveis ao aparecimento de lesões intraepiteliais escamosas, e principalmente lesões mais graves, como a de alto grau e o câncer cervical.

O uso de HAART pode diminuir o risco de aparecimento de lesões intraepiteliais escamosas, seja das LSIL ou das HSIL.

## **6 – Materiais e Métodos**

### **6.1 – A Coorte de Mulheres com HIV/AIDS do IPEC: procedimentos, periodicidade do seguimento e adesão**

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

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

#### **6.1.1 – Procedimentos na Coorte de Mulheres com HIV/AIDS do IPEC**

A partir da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os demais procedimentos realizados na coorte de mulheres com HIV/AIDS do IPEC envolvem as entrevistas ginecológica e comportamental, por meio da aplicação de formulários pré-estruturados, cuidados ginecológicos e a coleta de espécimes biológicos (Quadros 1 e 2). Com o objetivo de uniformizar a coleta de dados entre os profissionais

que aplicam as entrevistas, treinamentos com a equipe são realizados de forma periódica.

O aconselhamento em prevenção, concepção e contracepção também constituem procedimentos da visita regular da coorte, assim como a oferta sistemática de métodos contraceptivos.

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

### **Quadro 1 – Procedimentos Gerais no IPEC (Coorte de Mulheres com HIV/AIDS, IPEC/FIOCRUZ).**

<b>Procedimentos/visita</b>	<b>Visita inicial</b>	<b>Visita semestral*</b>	<b>Visita extra<sup>†</sup></b>
Entrevista ginecológica	X	X	X
Entrevista comportamental	X	X	
Aconselhamento em prevenção concepção/contracepção	X	X	X
Transcrição do prontuário <sup>‡</sup>	X	X	

\* Visita regular da assistência ginecológica;

<sup>†</sup> Visita ginecológica e/ou procedimentos da assistência realizados de acordo com a necessidade da mulher;

<sup>‡</sup> Procedimento realizado na visita inicial e uma vez a cada semestre, e que inclui a coleta de dados clínicos e a cópia dos resultados dos exames laboratoriais que constam do prontuário médico, utilizando-se para tal fim formulário pré-estruturado.

### 6.1.2 – Exames Laboratoriais

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

Todas as pacientes são referenciadas ao Setor de Patologia Cervical do Departamento de Ginecologia do Instituto Fernandes Figueira da FIOCRUZ, após resultados da citologia colpocervical obtida na visita de inclusão na coorte, e independente da detecção de anormalidades, para realização de colposcopia. Os diagnósticos colpocitológicos foram classificados de acordo com o Sistema de Bethesda 1989 (National Cancer Institute Workshop, 1988) (Quadro 1). Caso seja detectada a presença de lesões intraepiteliais cervicais, a mulher permanece em seguimento periódico, por períodos variáveis em função de seu diagnóstico ou tratamento, no Setor de Patologia Cervical do IFF, assim como em acompanhamento semestral na Coorte. Quando a colposcopia é normal ela mantém seu seguimento somente no IPEC sendo reencaminhada ao IFF caso ocorra alterações citológicas sugestivas de SIL, ASCUS, AGUS ou Câncer.

**Quadro 2 – Procedimentos realizados no âmbito da assistência Ginecológica no IPEC (Coorte de Mulheres com HIV/AIDS, IPEC/FIOCRUZ).**

	<b>Visita inicial</b>	<b>Visita Semestral*</b>	<b>Visita anual<sup>†</sup></b>	<b>Visita Extra<sup>‡</sup></b>
Consulta ginecológica	X	X		X
Exame ginecológico	X	X		X
Colposcopia ( no IFF)	X			IM <sup>§</sup>
<b>Exames Laboratoriais</b>				
pH vaginal	X	X		IM <sup>§</sup>
Teste Whiff	X	X		IM <sup>§</sup>
Exame a fresco para <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Candida sp</i> e <i>Gardenerella vaginalis</i>	X	X		IM <sup>§</sup>
Colpocitologia oncótica	X	X		IM <sup>§</sup>
Coloração para Gram e cultura para fungos, <i>Chlamydia trachomatis</i> e <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	X	X		IM <sup>§</sup>
Captura Híbrida para HPV	X	X		
Carga viral do HPV	X	X		
VDRL/FTA-aBS	X		X	IM <sup>§</sup>
HbsAG/Anti-HBS/Anti-HBC	X		X	IM <sup>§</sup>
Anti-HCV	X		X	IM <sup>§</sup>

\*Visita regular da assistência ginecológica;

<sup>†</sup>Procedimentos da assistência realizados anualmente;

<sup>‡</sup>Visita extra – visita ginecológica e/ou procedimentos da assistência realizados de acordo com a necessidade da mulher;

<sup>§</sup>Indicação médica – procedimentos que são solicitados em visita extra, definidos pelo médico assistente

### **6.1.3 – Procedimentos realizados no ambulatório de Patologia Cervical**

O diagnóstico das lesões intraepiteliais escamosas foi estabelecido a partir dos resultados de citologia oncótica tríplice, colposcopia e exame histopatológico, quando disponível.

#### **6.1.3.1 – Diagnóstico colposcópico**

Na colposcopia utilizou-se a terminologia colposcópica proposta em Roma (Nomenclature Committee, 1990), que foi pouco modificada em Barcelona (Walker, 2003). Nesta classificação os achados colposcópicos foram categorizados em: achados colposcópicos normais, achados colposcópicos anormais, alterações colposcópicas sugestivas de câncer invasivo, colposcopia insatisfatória e miscelânea. Os achados anormais podiam ser menores (sugestivos de LSIL), maiores (sugestivos de HSIL), sugestivos de câncer ou, ainda, de alterações benignas.

Desta forma, a colposcopia foi considerada como diagnóstico do colo do útero nas ocasiões em que ela se mostrou satisfatória (zona de transformação completamente visível) e sem alterações sugestivas de lesões (diagnóstico negativo) ou, na mesma situação, com alterações menores sugestivas de LSIL e nas quais não foi obtido um espécime histológico (diagnóstico LSIL por colposcopia).

#### **6.1.3.2 – Diagnóstico histopatológico**

O espécime histológico foi obtido por biópsia, exérese da zona de transformação (EZT) ou conização em todas as mulheres com alterações maiores, sugestivas de lesão de alto grau, ou alterações sugestivas de câncer invasor ao exame colposcópico, seja este satisfatório ou insatisfatório. A biópsia também foi realizada nos casos em que a colposcopia mostrou alterações menores, nas quais o colposcopista procurava excluir lesão de alto grau. Mulheres com citologia oncótica sugerindo lesão de alto grau e

colposcopia insatisfatória sem lesão visível foram submetidas a conização conforme rotina do Setor de Patologia Cervical na ocasião.

A nomenclatura proposta por Richart, em 1990, foi utilizada para a classificação dos resultados histopatológicos. Nesta classificação, os diagnósticos histopatológicos foram análogos aos diagnósticos citopatológicos do Sistema Bethesda. Assim, as NIC I (Neoplasia Intra-epitelial Cervical grau I) e as lesões subclínicas causadas pelo HPV sem NIC foram consideradas NIC de baixo grau ou lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e as NIC II e III (Neoplasia Intra-epitelial Cervical grau II e III) foram consideradas como NIC de alto grau ou como lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL).

#### **6.1.4 – Coleta dos dados e estruturação das bases de dados da Coorte de Mulheres com HIV/AIDS do IPEC e do IFF**

A coleta dos dados da coorte foi realizada através de entrevistas orientadas por meio da aplicação de formulários semiestruturados intitulados: “Comportamento”, “Ginecológico/Queixas atuais”, “Exame físico ginecológico” e “Laboratório ginecológico”. A coleta dos dados clínicos e dos resultados de exames laboratoriais dos espécimes biológicos foi realizada através da extração das informações provenientes dos prontuários para o formulário adequado (Anexos 1,2,3,4).

Um sistema baseado no programa *Teleform for Windows*<sup>1</sup>, versão 6.1 (Cardiff Software, Inc.) realizou a exportação automática dos dados, o controle da qualidade, sua validação e o armazenamento, permitindo a integração com os sistemas de gerenciamento e análise de dados amplamente utilizados e difundidos (SAS, SPSS EpiInfo). Entre as vantagens oferecidas pelo sistema baseado no *Teleform* está a

---

<sup>1</sup> De propriedade do IPEC.

redução de tempo, custos e erros em comparação com sistemas que fazem uso de entrada manual de dados.

Os dados referentes aos exames colposcópicos e histopatológicos, aos tratamentos realizados e a evolução da lesão intraepitelial escamosa cervical coletados no Setor de Patologia Cervical do IFF foram armazenados por digitação local em uma base de dados a parte, padrão *Microsoft Access*<sup>2</sup>. As variáveis comuns de identificação de cada mulher existente na base de dados do IPEC e do Setor de Patologia Cervical do IFF permitiram o relacionamento dos dados na construção da base que foi utilizada neste estudo. O instrumento de coleta de dados utilizado no Setor de Patologia Cervical do IFF até 2006 encontra-se no Anexo 5. A partir de então os dados passaram a ser digitados diretamente no banco de dados local pelos médicos que assistem às pacientes no Setor. Até 2006, os dados eram revistos antes de sua digitação pelo responsável pelo Setor e qualquer incoerência motivava a sua revisão através do confronto com as informações contidas nos prontuários. A partir de 2007, com a digitação direta pelos médicos assistentes, foi criado um sistema de auditoria mensal, em que os dados de todas as visitas são revistos e, se necessário, confrontados com as informações contidas nos prontuários e ajustados.

Durante a exploração dos dados para elaboração dos resultados, as informações incoerentes ou discrepantes entre os bancos de dados do IPEC e do IFF motivaram novas consultas aos prontuários de ambas as instituições e os devidos ajustes.

## **6.2 – Desenho do estudo**

Este foi um estudo longitudinal, no âmbito da coorte de mulheres com HIV/AIDS do IPEC/FIOCRUZ, no qual um subgrupo delas foi monitorado a partir da

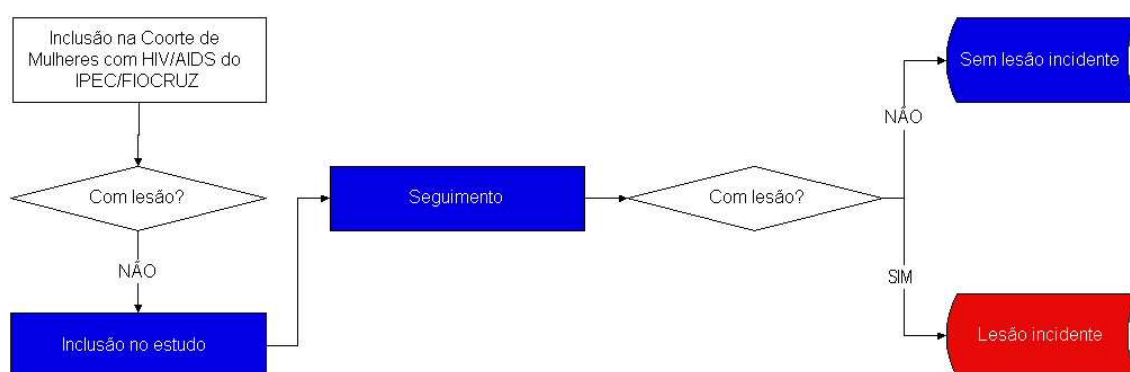
---

<sup>2</sup> De propriedade do Instituto Fernandes Figueira.



primeira colposcopia com diagnóstico até a ocorrência do evento (lesões intraepiteliais escamosas) ou da censura. Cabe enfatizar que a data da primeira colposcopia com resultado foi considerada para o início do tempo de acompanhamento neste estudo, de forma a assegurar a não inclusão de mulheres com doença prevalente. Os critérios utilizados para a definição do evento e da censura estão descritos no item 6.6 e 6.7.

A Figura 1 demonstra, em linhas gerais, o desenho do estudo.



**Figura 1 – Desenho do estudo.**

### 6.3 – Período do estudo

Foram consideradas as observações das mulheres que realizaram a primeira colposcopia com resultado no período entre primeiro de maio de 1996 e 31 de dezembro de 2006. Após a inclusão, o período de acompanhamento foi estendido até 31 de dezembro de 2007, de forma a possibilitar que todas as mulheres tivessem a oportunidade de ter realizado ao menos uma avaliação ginecológica subsequente.

### 6.4 – População fonte

Mulheres com HIV/AIDS integrantes da coorte IPEC/FIOCRUZ acompanhadas no Ambulatório Integrado de Ginecologia e Infectologia do Instituto de Pesquisa

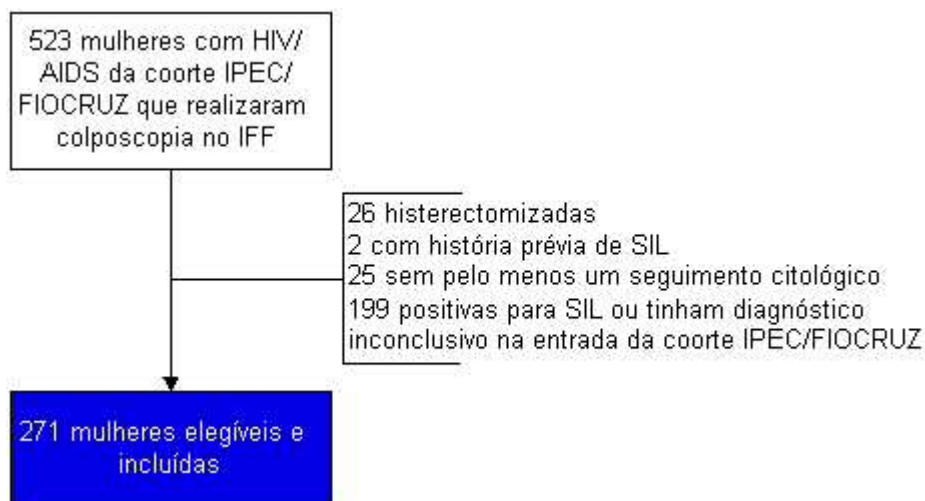
Clínica Evandro Chagas (IPEC) e no Setor de Patologia Cervical do Instituto Fernandes Figueira (IFF), ambas unidades da FIOCRUZ.

### **6.5 – População do estudo**

Mulheres com HIV/AIDS integrantes da coorte IPEC/FIOCRUZ e que apresentavam os seguintes critérios de inclusão no estudo: 1- estar incluída na coorte de mulheres com HIV/AIDS até dezembro de 2006; 2- não ter sido submetida a histerectomia total até o momento do início do acompanhamento ; 3- relato de atividade sexual vaginal; 4- ausência de história prévia de SIL ou câncer; 5- avaliação do colo do útero negativa para SIL ou câncer no início do acompanhamento. O Quadro 3 apresenta os critérios definidores de ausência de SIL ou câncer cervical no início do acompanhamento considerados neste estudo.

Os seguintes critérios de exclusão foram considerados: 1- não realização de colposcopia até dezembro de 2006; 2- primeira colposcopia sem resultado ou diagnóstico final do colo do útero inconclusivo; 3- não realização de citologia e/ou colposcopia subsequente.

Quinhentos e vinte e três mulheres com HIV/AIDS da coorte do IPEC/FIOCRUZ realizaram a primeira colposcopia no Instituto Fernandes Figueira até 31 de dezembro de 2006. Todas tiveram ao menos uma relação sexual. Destas, 26 foram excluídas por histerectomia total e 2 por história prévia de SIL por ocasião da primeira colposcopia, 199 tiveram diagnóstico de SIL ou diagnóstico do colo do útero inconclusivo na colposcopia inicial e 25 não fizeram avaliação citológica e/ou colposcópica subsequente. A população do estudo foi composta por 271 mulheres (Figura 2).



**Figura 2 – Fluxograma de inclusão no estudo**

### 6.6 – Definição do evento (lesões intraepiteliais escamosas e câncer cervical)

O evento aqui estudado refere-se as lesões intraepiteliais escamosas (SIL), que abrange as lesões de alto (HSIL) e baixo (LSIL) grau, que também foram estudadas em separado. O Quadro 3 apresenta os critérios definidores de ausência de SIL ou câncer cervical no início do acompanhamento, assim como os critérios definidores destes eventos durante o período de acompanhamento. Cabe ressaltar que os critérios considerados para a definição destes eventos no momento do início do acompanhamento foram principalmente baseados em diagnóstico colposcópico e/ou histopatológico, uma vez que todas as mulheres foram sistematicamente referenciadas para a colposcopia após o resultado da colpocitologia referente à visita de inclusão na coorte. Este fato permitiu assegurar a não inclusão de mulheres com doença prevalente no início do acompanhamento.

Entretanto, durante o período de acompanhamento, as mulheres foram sistematicamente avaliadas através de colpocitologias e foram referenciadas para o exame colposcópico e/ou histopatológico de acordo com o resultado da colpocitologia.

Desta forma, nem todas as mulheres com resultado citológico sugestivo de atípias escamosas de significado indeterminado ou de LSIL tiveram uma colposcopia subsequente. Nestes casos, o diagnóstico colpocitológico de LSIL foi considerado e para aquelas com resultado de atípias escamosas de significado indeterminado procedeu-se a avaliação quanto a possibilidade de censura descrita abaixo. O diagnóstico colpocitológico de LSIL também foi considerado para mulheres com colposcopia insatisfatória sem aspecto de lesão ou com resultado inconclusivo.

Nas mulheres que apresentaram eventos diagnosticados apenas pela citologia oncótica, a data de realização deste exame foi considerada como a data do evento. Naquelas que tiveram uma colposcopia subsequente, o intervalo de até 12 meses entre as duas técnicas foi considerado para compor o diagnóstico final do colo do útero. Este período foi arbitrado por estimarmos que um resultado colposcópico e/ou histopatológico obtido 12 meses após uma citologia oncótica alterada pode não estar a esta relacionada. Nestes casos, a data da citologia oncótica também foi considerada como a data do evento.

#### **6.7 – Definição de censura durante o acompanhamento**

Os seguintes critérios foram considerados como censura: 1- a não ocorrência de tais lesões até o fim do período sob observação; 2- histerectomia total; 3- conização que não revelou SIL; 4- duas citologias consecutivas de atípias de significado indeterminado sem colposcopia; 5- duas citologias consecutivas de atípias de significado indeterminado com colposcopia insatisfatória sem lesão visível em até 12 meses da primeira ou da segunda citologia; 6- perda de acompanhamento; 7- óbito. A data da censura correspondeu à data da citologia ou colposcopia anterior, na qual a avaliação do

colo do útero não revelou lesões cervicais intraepiteliais escamosas, sendo considerada aquela mais próxima a estes eventos.

Duzentas e seis mulheres não apresentaram lesão intraepitelial escamosa e ou câncer cervical invasivo até o final do período de observação e 5 realizaram histerectomia total durante o seguimento, não houveram outras formas de censura.

### Quadro 3 – Critérios definidores de evento no início do acompanhamento e durante o acompanhamento

Diagnóstico	Momento do diagnóstico	
	Inclusão no estudo	Seguimento
Ausência de doença cervical	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Colposcopia satisfatória negativa para SIL ou Câncer.</li> <li>2) Colposcopia satisfatória positiva para SIL ou Câncer e biópsia negativa para SIL ou Câncer.</li> <li>3) Colposcopia insatisfatória negativa e citologia negativa para SIL ou Câncer até 12 meses antes da colposcopia.</li> <li>4) Colposcopia insatisfatória negativa e cone negativo.</li> <li>5) Colposcopia insatisfatória positiva, com biópsia e citologia negativas para SIL ou Câncer.</li> <li>6) Colposcopia insatisfatória positiva, com biópsia e cone negativos para SIL ou Câncer.</li> <li>7) Colposcopia insatisfatória inconclusiva com citologia negativa para SIL ou Câncer.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Citologia negativa (não há encaminhamento à colposcopia).</li> <li>2) Citologia positiva* (há encaminhamento à colposcopia):               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. com colposcopia satisfatória negativa (sem lesão visível à colposcopia);</li> <li>b. com colposcopia satisfatória positiva e biópsia negativa para SIL ou Câncer;</li> <li>c. com colposcopia insatisfatória negativa e cone negativo para SIL ou Câncer;</li> <li>d. com colposcopia insatisfatória positiva, biópsia negativa e cone negativo para SIL ou Câncer.</li> </ol> </li> </ol>
Presença de doença cervical <sup>†</sup>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diagnóstico histológico positivo;</li> <li>2) Diagnóstico colposcópico de LSIL sem espécime histológico;</li> <li>3) Diagnóstico citológico de LSIL ou HSIL sem confirmação colposcópica em até 12 meses;</li> <li>4) Diagnóstico citológico de LSIL com colposcopia insatisfatória e sem lesão visível em até 12 meses.</li> </ol>

\* As mulheres com citologia positiva no seguimento foram encaminhadas à colposcopia.

<sup>†</sup> O intervalo máximo entre citologia e colposcopia considerado para definir doença cervical foi de 12 meses

## **6.8 – Definição de variáveis**

### **6.8.1 – História prévia de lesões intraepiteliais escamosas ou câncer**

Alterações colpocitológicas sugestivas de lesões intraepiteliais escamosas, câncer ou atipias de significado indeterminado com ou sem confirmação por colposcopia e/ou exame histopatológico, diagnosticadas até 12 meses do início do acompanhamento foram consideradas como história prévia de lesões do colo do útero. O auto-relato da paciente de diagnóstico anterior de tais lesões também foi considerado como presença de história prévia.

Ausência de história prévia de SIL constituiu-se em critério de inclusão, pois o evento aqui estudado é a ocorrência do primeiro episódio de SIL e não a recorrência destas lesões. Cabe enfatizar que colpocitologias realizadas até 12 meses anteriores à primeira colposcopia foram consideradas para o diagnóstico final do colo do útero no início do acompanhamento, quando pertinente.

### **6.8.2 – Contagem de linfócitos T CD4+**

A avaliação imunológica foi realizada através da contagem de linfócitos T CD4+. O *nadir* de linfócitos T CD4+ foi representado pelo menor valor obtido a partir do diagnóstico da infecção pelo HIV até o último anterior ao evento ou à censura (Bartlett et al, 2006). A contagem de linfócitos T CD4 + mais próxima do evento ou da censura foi considerada como o valor obtido até 12 meses anteriores a estes eventos; para as mulheres que tiveram mais de uma avaliação de linfócitos TCD4+ neste intervalo de 12 meses, foi computado o valor mais próximo do evento ou da censura.

### **6.8.3 – Definição sobre o uso de HAART**

O uso de HAART foi considerado baseado na intenção de tratamento, ou seja, na existência de prescrição médica de HAART e ao menos uma consulta subsequente informando que a mulher estava em uso da medicação. Desta forma, o uso de HAART referiu-se a qualquer uso, independente do tempo em que a medicação foi usada.

Considerando-se que, uma vez prescrito HAART, a mulher deverá manter-se com estas medicações, o tempo de uso de HAART também foi calculado considerando-se a diferença entre a data do evento ou da censura e a data da prescrição médica.

## **6.9 – Análise estatística**

### **6.9.1 – Incidência cumulativa de lesões cervicais intraepiteliais escamosas**

Foram calculadas as incidências cumulativas das lesões cervicais intraepiteliais escamosas de forma global (SIL), assim como para LSIL e para HSIL. Estas também foram obtidas considerando-se as características sócio-demográficas, comportamentais e clínicas. No denominador foi considerado o total de mulheres expostas ao risco de lesão e no numerador, o número de mulheres que apresentam tais lesões, considerando-se SIL, LSIL e HSIL.

### **6.9.2 – Densidade de incidência de lesões cervicais intraepiteliais escamosas**

Como se trata de uma coorte aberta, em que as mulheres permaneceram em acompanhamento por tempos variados, foi feita uma estimativa da incidência através do cálculo da densidade de incidência. Esta é calculada pela razão entre o número de casos novos (SIL) e o total de tempo de acompanhamento no estudo, obtida a partir da soma do tempo em que cada mulher esteve exposta ao risco de apresentar o evento ou a censura (Fletcher et al., 1996). A mesma medida foi utilizada para estimar a incidência

de LSIL e HSIL, separadamente. Esta análise foi gerada através do aplicativo *R* versão 2.8.1 (2008).

### **6.9.3 – Estimativa do risco de SIL, LSIL e HSIL de acordo com o uso de HAART e contagem de linfócitos T CD4+**

Utilizamos o modelo de riscos proporcionais de Cox para estimar o risco de lesões cervicais intraepiteliais escamosas de acordo com cada uma das variáveis de interesse, uso de HAART e contagem de linfócitos T CD4+ até 12 meses do evento ou da censura, e o Estimador de *hazard* acumulado de Nelson-Aalen para visualizar os resultados dos modelos univariados. Este estima a razão entre taxas cumulativas em função dos dados de sobrevivência e censuras ao longo do tempo, é muito adequado para amostras pequenas e permite a visualização gráfica dos resultados. Para a obtenção do *hazard* acumulado foi utilizado aplicativo *Stata 10 for Windows* (2007).

Modelos de sobrevivência são adequados para análises que levam em conta o tempo de exposição ao risco. Outra importante vantagem desses modelos é a possibilidade de incorporar observações censuradas, isto é, observações que, ao final do processo de acompanhamento, não experimentaram o evento. Neste grupo de pacientes incluídas no presente estudo, um número considerável de mulheres não apresentou os desfechos considerados e, por isso, as observações referentes a essas mulheres foram censuradas.

Sabendo-se que SIL representa a soma dos eventos LSIL e HSIL e sob a hipótese de que a relação das variáveis de interesse do estudo pode diferir entre estes eventos, foram realizados modelos de risco considerando os desfechos separadamente.

Foi utilizada para as análises a estratégia de modelagem baseada em plausibilidade clínica e epidemiológica. Por este critério, foram selecionadas as seguintes variáveis para controle no modelo: idade, etnia/ cor da pele autodeclarada, escolaridade, renda



familiar mensal, tabagismo, tempo decorrido desde a primeira relação sexual, *nadir* de linfócitos T CD4+, contagem de linfócitos T CD4+ até 12 meses anteriores ao evento ou a censura, manifestações clínicas indicativas de AIDS até o momento do evento ou da censura e uso de HAART em algum momento por ocasião do evento ou da censura. A definição das variáveis de controle selecionadas, assim como das variáveis de interesse e variáveis desfecho já foram descritas no item 6.6 e 6.8.

A análise univariada foi realizada apenas para as variáveis de interesse do estudo e foram apresentadas por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox univariado e dos gráficos obtidos pelo Estimador de *hazard* acumulado de Nelson-Aalen.

A análise multivariada desenvolveu-se em dois estágios. No primeiro, os modelos para cada uma das variáveis-desfecho foram gerados a partir da inclusão das variáveis de interesse, o uso de HAART e a contagem de linfócitos T CD4+ até 12 meses anteriores ao evento ou a censura. Antes da realização dos modelos se verificou a existência de colinearidade entre as variáveis selecionadas através do cálculo do Fator de Inflação de Variância (FIV) e a Tolerância  $\left(\frac{1}{FIV}\right)$ . Os critérios adotados para se considerar a existência de colinearidade foram FIV acima de 2,5 e Tolerância abaixo de 0,4 (Allison, 1999), que não foram detectados neste grupo analisado.

A interação entre uso de HAART e contagem de linfócitos T CD4+ até 12 meses anteriores ao evento ou a censura, bem como de uso de HAART e *nadir* de T CD4+ não foram significativas.

No segundo estágio, as variáveis de controle foram inseridas conjuntamente na análise multivariada realizada para cada desfecho. O pressuposto de proporcionalidade do modelo de riscos proporcionais de Cox foi testado por meio da inclusão de

interações entre a variável “tempo” e as demais covariáveis e não foi violado. O aplicativo *R* versão 2.8.1 (2008) foi utilizado na geração dos modelos.

## 7 – Questões Éticas

O estudo segue a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, da qual consta as “Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos” e suas complementares, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto Fernandes Figueira-IFF/FIOCRUZ, em 02/07/2008, com cadastro FR191152 e protocolo 0017/08 (Anexo 6). O estudo foi autorizado pelos responsáveis das duas unidades.

Neste estudo foram utilizadas as informações provenientes dos bancos de dados da Patologia Cervical do IFF e do IPEC e da revisão de prontuários. Não houve introdução de novos procedimentos que não os rotineiramente realizados na prática assistencial de mulheres com HIV/AIDS. Não foram identificados nomes de pacientes, mantendo o sigilo e a ética profissional

O estudo não foi patrocinado e não existiram custos assistenciais adicionais para esta pesquisa. Os procedimentos realizados neste estudo fizeram parte da rotina do Setor de Patologia Cervical – Departamento de Ginecologia – IFF e dos Ambulatórios de Infectologia e Ginecologia do IPEC. O pesquisador não foi remunerado, tendo se responsabilizado pelo tempo que foi necessário para a condução das análises e redação, papel, tinta para impressão e fotocópias. Cópias de artigos foram obtidas como parte da cota destinada pelo Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do IFF. Os demais colaboradores são servidores da FIOCRUZ e colaboradores no projeto, sendo as horas de trabalho apontadas como parte integrante de seu trabalho institucional.

## 8 – Resultados

Foram incluídas 271 mulheres que atenderam aos critérios para a participação deste estudo.

### 8.1 – Características sócio-demográficas, comportamentais e clínicas

Na Tabela 1 estão apresentadas as características sócio-demográficas, comportamentais e clínicas das mulheres participantes deste estudo. A idade média foi 35,7 anos, sendo que a maioria tinha 40 anos ou menos (67,4%). A maioria se autodeclarou pertencente a etnia branca (51,5%), informou até 8 anos de estudo (54,9%) e tinha renda familiar mensal até cinco salários-mínimos. Relato de tabagismo foi reportado por 45,1% das mulheres, sendo 20,7% fumantes no momento da entrevista de inclusão. A média e a mediana do tempo desde a primeira relação sexual foi 17,6 (8,7) e 17,0 (11,0;23,0) anos, sendo que um pouco menos da metade das mulheres relataram 17 ou mais anos de atividade sexual.

Menos da metade (46,6%) das mulheres já apresentaram um *nadir* de linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mm<sup>3</sup> até a ocasião do evento ou a censura, cuja média e mediana foram 243,0 (220,5) e 210,5 (100,5;319,0), respectivamente. Considerando a contagem de linfócitos T CD4+ mais próxima do evento ou da censura, 90% das mulheres apresentavam valores iguais ou maiores que 200 células/mm<sup>3</sup>, cuja média (527,4) e mediana (463,0) foram mais elevadas comparadas aos valores do *nadir* de linfócitos T CD4+. Cerca de 30% das mulheres apresentaram manifestações clínicas definidoras de AIDS por ocasião do evento ou da censura. Uso de HAART foi observado em 77,5% (n = 210) das mulheres, sendo que destas, 96,7% e 99,5% usavam HAART por mais de 6 e 3 meses, respectivamente, por ocasião do evento ou da censura.

**Tabela 1 – Características sócio-demográficas, comportamentais e clínicas das mulheres com HIV/AIDS (N = 271) da Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007.**

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Idade</b> (Média [DP*]: 35,7 [9,0]; Mediana [IIQ†]: 34,5 [29,0; 41,0])		
< 30 anos	78	28,9
30-39 anos	104	38,5
≥ 40 anos	88	32,6
Total‡	270	100,0
<b>Etnia/Cor da pele autodeclarada</b>		
Branca	139	51,5
Não branca	131	48,5
Total	270	100,0
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>		
≤ 4	60	22,4
5 a 8	87	32,5
> 8	121	45,1
Total	268	100,0
<b>Renda familiar mensal</b> (Média [DP]: 4,1 [4,5]; Mediana [IIQ]: 2,6 [1,0; 5,0])		
0 a 2 salários-mínimos	122	45,7
2 a 5 salários-mínimos	81	30,3
Mais de 5 salários-mínimos	64	24,0
Total	267	100,0
<b>Tabagismo</b>		
Nunca fumou	148	54,8
Ex-fumante	66	24,4
Fumante atual	56	20,7
Total	270	100,0
<b>Tempo desde a primeira relação sexual até a inclusão</b> (Média [DP]: 17,6 [8,7]; Mediana [IIQ]: 17,0 [11,0; 23,0])		
≤ 17 anos	146	54,7
> 17 anos	121	45,3
Total	267	100,0
<b>Nadir de Linfócitos T CD4+</b> (Média [DP]: 243,0 [220,5]; Mediana [IIQ]: 210,5 [100,5; 319,0])		
0 – 199 céls/mm <sup>3</sup>	125	46,6
200 – 349 céls/mm <sup>3</sup>	90	33,6
350 - 499 céls/mm <sup>3</sup>	32	11,9
500 céls/mm <sup>3</sup> ou mais	21	7,8
Total	268	100,0
<b>Contagem de linfócitos T CD4+ a 12 meses da censura ou do evento</b> (Média [DP]: 527,4 [324,9]; Mediana [IIQ]: 463,0 [309,0; 674,0])		
0 - 199 céls/mm <sup>3</sup>	24	10,0
200 – 349 céls/mm <sup>3</sup>	47	19,7
350 – 499 céls/mm <sup>3</sup>	58	24,3
500 céls/mm <sup>3</sup> ou mais	110	46,0
Total	239	100,0
<b>Manifestações clínicas relacionadas à AIDS</b>		
Não	193	71,2
Sim	78	28,8
Total	271	100
<b>Uso de HAART</b>		
Nunca usou	44	16,2
Outra terapia	17	6,3
HAART	210	77,5
Total	271	100,0

\* DP – Desvio Padrão; † IIQ – Intervalo Interquartil; ‡ Os totais de casos em cada variável consideram os dados disponíveis (foram excluídos os casos sem informação).

## 8.2 – Incidência Cumulativa de Lesões intraepiteliais escamosas.

A Tabela 2 apresenta a incidência cumulativa de SIL, HSIL e LSIL de acordo com as variáveis sócio-demográficas, comportamentais e clínicas. A incidência cumulativa de SIL (35,9%), seja LSIL (25,6%) ou HSIL (10,3%), foi maior entre as mulheres com idade menor do que trinta anos, tendendo a diminuir com o avançar da idade. As mulheres que se autodeclararam como não brancas (n = 131) apresentaram incidência cumulativa de SIL e de LSIL pouco mais elevada do que aquelas que se declararam como brancas. Entretanto, praticamente não se observou diferença entre as incidências cumulativas de HSIL entre brancas e não brancas (6,5% vs. 6,1%).

A incidência cumulativa de HSIL entre as mulheres com escolaridade igual ou menor do que quatro anos (8,3%) e naquelas com 5 a 8 anos (9,2%) de estudo foi 2,5 e 2,8 vezes, respectivamente, aquela observada entre as mulheres com escolaridade maior que oito anos (3,3%). Em relação às LSIL, a diferença entre as incidências cumulativas residiram nas mulheres com escolaridade igual ou menor do que quatro anos (18,3%) e naquelas com cinco ou mais anos de estudo (14,9%). As mulheres com renda familiar mensal igual ou menor do que cinco salários-mínimos no início do acompanhamento apresentaram incidência cumulativa de LSIL (16,7%) maior do que aquela observada para mulheres com renda maior do que cinco salários-mínimos (10,9%).

As mulheres que reportaram história passada ou atual de tabagismo apresentaram incidências cumulativas de 7,4%, 16,4% e 23,8% de HSIL, LSIL e SIL, respectivamente. A incidência cumulativa de HSIL, LSIL e SIL entre as mulheres com tempo decorrido desde a primeira relação sexual menor ou igual a 17 anos foi 2,7, 2,3 e 2,4 vezes, respectivamente, aquela observada para as mulheres com tempo maior de atividade sexual.

**Tabela 2 – Incidência Cumulativa de Lesão intraepitelial escamosas de acordo com as variáveis estudadas em mulheres com HIV/AIDS (n = 271). Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007.**

Características	Desfecho - N (%)			Total
	LSIL*	HSIL <sup>†</sup>	SIL <sup>‡</sup>	
<b>Faixa etária</b>				
< 30 anos	20 (25,6)	8 (10,3)	28 (35,9)	78
30-39 anos	15 (14,4)	6 (5,8)	21 (20,2)	104
≥ 40 anos	7 (8,0)	3 (3,4)	10 (11,4)	88
Total	42 (15,6)	17 (6,3)	59 (21,9)	270
<b>Etnia/Cor da pele autodeclarada</b>				
Branca	19 (13,7)	9 (6,5)	28 (20,1)	139
Não branca	23 (17,6)	8 (6,1)	31 (23,7)	131
Total	42 (15,6)	17 (6,3)	59 (21,9)	270
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>				
≤ 4 anos	11 (18,3)	5 (8,3)	16 (26,7)	60
5 a 8 anos	13 (14,9)	8 (9,2)	21 (24,1)	87
> 8 anos	18 (14,9)	4 (3,3)	22 (18,2)	121
Total	42 (15,7)	17 (6,3)	59 (22,0)	268
<b>Renda familiar mensal</b>				
0 a 2 salários-mínimos	21 (17,2)	6 (4,9)	27 (22,1)	122
2 a 5 salários-mínimos	13 (16,0)	7 (8,6)	20 (24,7)	81
Mais de 5 salários-mínimos	7 (10,9)	4 (6,3)	11 (17,2)	64
Total	41 (15,4)	17 (6,4)	58 (21,7)	267
<b>Tabagismo</b>				
Nunca fumou	22 (14,9)	8 (5,4)	30 (20,3)	148
Ex-fumante	17 (25,8)	5 (7,6)	22 (33,3)	66
Fumante atual	3 (5,4)	4 (7,1)	7 (12,5)	56
Total	42 (15,6)	17 (6,3)	59 (21,9)	270
<b>Tempo desde a primeira relação sexual</b>				
≤ 17 anos	30 (20,5)	13 (8,9)	43 (29,5)	146
> 17 anos	11 (9,1)	4 (3,3)	15 (12,4)	121
Total	41 (15,4)	17 (6,4)	58 (21,7)	267
<b>Nadir de Linfócitos T CD4+</b>				
200 ou mais céls/mm <sup>3</sup>	17 (11,9)	10 (7,0)	27 (18,9)	143
0 - 199 céls/mm <sup>3</sup>	25 (20,0)	6 (4,8)	31 (24,8)	125
Total	42 (15,7)	16 (6,0)	58 (21,6)	268
<b>Manifestações clínicas relacionadas à AIDS</b>				
Não	27 (14,0)	13 (6,7)	40 (20,7)	193
Sim	15 (19,2)	4 (5,1)	19 (24,4)	78
Total	42 (15,5)	17 (6,3)	59 (21,8)	271
<b>Uso de HAART</b>				
Não uso de HAART	8 (13,1)	8 (13,1)	16 (26,2)	61
Em uso de HAART	34 (16,2)	9 (4,3)	43 (20,5)	210
Total	42 (15,5)	17 (6,3)	59 (21,8)	271
<b>Linfócitos T CD4+ até 12 meses da censura ou do evento</b>				
< 200 céls/mm <sup>3</sup>	7 (29,2)	2 (8,3)	9 (37,5)	24
200-499 céls/mm <sup>3</sup>	19 (17,9)	8 (7,5)	27 (25,5)	106
> 500 céls/mm <sup>3</sup>	11 (10,1)	4 (3,7)	15 (13,8)	109
Total	37 (15,5)	14 (5,9)	51 (21,3)	239

\* *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* (Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau);

<sup>†</sup> *High-grade intraepithelial lesion* (Lesão intraepitelial escamosa de alto grau);

<sup>‡</sup> Squamous Intraepithelial lesion (Lesão intraepitelial escamosa).

Entre as mulheres com *nadir* de linfócitos T CD4+ menor que 200 céls/mm<sup>3</sup> até o momento do evento ou da censura, a incidência cumulativa de LSIL e SIL foi 70% e 30% maior, respectivamente, do que aquelas observadas para mulheres com *nadir* igual ou maior do que 200 céls/mm<sup>3</sup>. O oposto foi observado para HSIL, cujo diagnóstico foi mais freqüente entre as mulheres cujo *nadir* de linfócitos T CD4+ até o momento do evento ou da censura foi maior do que 200 céls/mm<sup>3</sup>. Tendência semelhante foi observada para as mulheres que tiveram manifestações clínicas de AIDS, nas quais as incidências cumulativas de LSIL e de SIL foram 40% e 20% maiores do que aquelas observadas para mulheres que não tiveram manifestações clínicas. Contudo, a incidência cumulativa de HSIL entre as mulheres com manifestações clínicas de AIDS foi 30% menor comparada aquela observada entre as mulheres sem manifestações clínicas.

As mulheres que apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ até 12 meses anteriores ao evento ou a censura menor que 200 céls/mm<sup>3</sup> apresentaram incidências cumulativas de LSIL, HSIL e SIL mais elevadas, em cerca de até 3 vezes, comparadas às mulheres com valores maiores do que 500 céls/mm<sup>3</sup>, sendo essas diferenças menos expressivas quando comparada com as mulheres com níveis entre 200-499 céls/mm<sup>3</sup>, principalmente no que se refere à HSIL. A incidência cumulativa de HSIL foi 2 vezes maior entre as mulheres que não usaram HAART por algum período durante o acompanhamento do que entre as mulheres que usaram HAART. Essa diferença não foi expressiva considerando os desfechos SIL e LSIL.

A Tabela 3 apresenta as características das mulheres segundo os desfechos de interesse para as variáveis contínuas. A mediana de idade entre as mulheres que apresentaram SIL, seja HSIL ou LSIL, foi de 31 anos, com pequena variação na média de idade ao compararmos mulheres que desenvolveram LSIL (31,6) com aquelas que



**Tabela 3 – Médias (DP) e medianas (IIQ) das variáveis contínuas de acordo com LSIL, HSIL e SIL em mulheres com HIV/AIDS (N = 271). Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007.**

Características	LSIL		HSIL		SIL	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
<b>Idade (N = 270)</b>						
Média (DP*)	36,4 (9,1)	31,6 (7,5)	35,9 (8,9)	32,4 (9,9)	36,7 (9)	31,8 (8,2)
Mediana (IIR†)	35,5 (30,0;42)	31,0 (26,0;38,0)	35,0 (29,0;41,0)	31,0 (28,0;36,0)	36,0 (31,0;43,0)	31,0 (27,0;37,0)
<b>Renda familiar mensal em SM (N = 267)</b>						
Média (DP)	4,3 (4,7)	3,2 (3,4)	4,1 (4,6)	3,9 (3,1)	4,3 (4,8)	3,4 (3,3)
Mediana (IIR)	3,0 (1,2;5,7)	2,0 (1,0;4,0)	2,5 (1,0;5,0)	3,0 (1,5;4,0)	3,0 (1,2;5,7)	2,5 (1,0;4,0)
<b>Tempo decorrido desde a primeira relação sexual (anos) (N = 267)</b>						
Média (DP)	18,3 (8,7)	13,9 (7,7)	17,9 (8,7)	14,2 (9,1)	18,6 (8,6)	14,0 (8,1)
Mediana (IIR)	17,0 (12,0;24,0)	13,0 (8,0;19,0)	17,0 (11,0;23,0)	12,0 (10,0;17,0)	18,0 (13,0;24,0)	13,0 (8,0;19,0)
<b>Tempo de seguimento das pacientes (anos) (N = 271)</b>						
Média (DP)	4,6 (3,3)	2,3 (2,2)	4,3 (3,3)	2,4 (2,1)	4,7 (3,3)	2,3 (2,1)
Mediana (IIR)	3,9 (1,6;7,4)	1,8 (0,5;3,4)	3,4 (1,5;7,1)	1,5 (1,1;3,8)	4,0 (1,8;7,5)	1,6 (0,5;3,5)
<b>Nadir de Linfócitos T CD4+ (cél/mm<sup>3</sup>) (N = 268)</b>						
Média (DP)	252,3 (232,5)	193,2 (130,2)	239,9 (219,6)	292,5 (236,8)	249,2 (232,5)	220,6 (170,1)
Mediana (IIR)	214,5 (103,0;320,0)	167,5 (84,0;305,0)	209,5 (100,5;316,5)	246 (104,0;394,0)	212 (103,0;319,0)	189,5 (84,0;319,0)
<b>CD4 a 12 meses da censura ou do evento (N = 239)</b>						
Média (DP)	550,8 (333,6)	399,7 (238,0)	527,4 (324,9)	531,7 (326,1)	458,6 (307,0)	527,4 (324,9)
Mediana (IIR)	480,0 (331,0;696,0)	365,0 (220,0;580,0)	463,0 (309,0;674,0)	469,0 (315,0;674,0)	386,0 (250,0;609,0)	463,0 (309,0;674,0)

\* DP – Desvio Padrão;

† IIQ – Intervalo interquartilico.

desenvolveram HSIL (32,4). A média e a mediana do tempo de acompanhamento das mulheres até o diagnóstico de LSIL ou de HSIL não pareceu diferir entre estes eventos. Entretanto, a mediana do tempo até a ocorrência de HSIL (1,5) foi algo menor comparada aquela observada até o diagnóstico de LSIL (1,8).

Considerando o *nadir* de linfócitos T CD4+, a média e a mediana foram maiores nas mulheres que tiveram o diagnóstico de HSIL comparadas aos valores observados para as mulheres que tiveram LSIL. Resultados na mesma direção foram observados quando consideramos a contagem de linfócitos T CD4+ até 12 meses do evento ou da censura.

### 8.3 – Densidade de incidência (DI) de Lesão intraepitelial escamosa (SIL)

Dentre as 271 mulheres, 59 (21,9%) apresentaram SIL. Não foram observados casos de câncer cervical neste grupo ao longo do período de estudo. A soma dos tempos de observação de cada mulher foi de 1.137 anos e 275 dias, sendo a média e a mediana do tempo de acompanhamento de 4,2 anos (DP: 3,3) e 3,3 (IIQ: 1,4-6,9), respectivamente. A densidade de incidência de SIL foi 5,2 por 100 pessoas/ano, de LSIL 3,7 por 100 pessoas/ano e de HSIL 1,5 por 100 pessoas/ano. A densidade de incidência de lesões intraepiteliais cervicais está apresentada na Tabela 4.

**Tabela 4 – Densidade de Incidência (DI) de Lesão intraepitelial escamosa (SIL) nas mulheres com HIV/AIDS (N = 271) da Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007.**

Medidas	LSIL*	HSIL†	SIL‡
Densidade de incidência (por 100 pessoas/ano)§	3,7	1,5	5,2

\* *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* (lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau).

† *High-grade intraepithelial lesion* (lesão intraepitelial escamosa de alto grau).

‡ *Squamous Intraepithelial lesion* (lesão intraepitelial escamosa).

§ Tempo de seguimento total das 271 mulheres: 415.565 dias ou 1.137 anos e 275 dias (Média [DP]:4,2 [3,3]; Mediana [FIQ]: 3,3 [1,4-6,9])

#### 8.4 – Risco de SIL, LSIL e HSIL considerando o uso de HAART e a contagem de linfócitos T CD4+.

Os resultados dos modelos de riscos proporcionais de Cox univariado estão apresentados na Tabela 5. O risco de LSIL entre as mulheres com contagem de linfócitos T CD4+ menor do que 200 células/mm<sup>3</sup> até 12 meses do evento ou da censura foi 2,3 vezes aquele observado para as mulheres com contagem de linfócitos T CD4+ acima de 200 células/mm<sup>3</sup> (HR=2,3; IC95%: 1,0- 5,2; p = 0,05). Apesar do risco de HSIL ter sido 60% maior entre as mulheres com imunodeficiência, não foi observada significância ao nível de 5% (HR = 1,6; IC95%: 1,0- 5,2; p = 0,55). O maior risco de SIL, observado para as mulheres com contagem de linfócitos T CD4+ menor do que 200 células/mm<sup>3</sup> até 12 meses do evento ou da censura, possivelmente está influenciado pelas LSIL.

**Tabela 5 – Modelo de riscos proporcionais de Cox univariado para LSIL, HSIL e SIL de acordo com as variáveis de interesse nas mulheres com HIV/AIDS (N = 271) da Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007.**

Características	LSIL*			HSIL†			SIL‡		
	DI§	HR   (IC 95%)	p- valor	DI	HR (IC 95%)	p- valor	DI	HR (IC 95%)	p- valor
<b>Linfócitos T CD4+ a 12 meses da censura ou do evento</b>									
0 - 199 cél./mm <sup>3</sup>	7,3	2,3 (1,0 - 5,2)	0,051	2,1	1,6 (0,4 - 7,1)	0,550	9,4	2,1 (1,0 - 4,3)	0,048
200 cél./mm <sup>3</sup> ou mais	3,2	1,0	-	1,3	1,0	-	4,5	1,0	-
<b>Uso de HAART</b>									
Usou HAART	3,5	0,8 (0,4 - 1,8)	0,680	0,9	0,2 (0,1 - 0,6)	0,002	4,4	0,5 (0,3 - 0,9)	0,030
Não usou HAART	4,7	1,0	-	4,7	1,0	-	9,5	1,0	-

\* *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* (lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau).

† *High-grade intraepithelial lesion* (lesão intraepitelial escamosa de alto grau).

‡ *Squamous Intraepithelial lesion* (lesão intraepitelial escamosa).

§ Densidade de Incidência.

|| *Hazard Ratio*.

Entre as mulheres que usaram HAART, o risco de HSIL foi 80% menor comparado àquele observado entre as mulheres que não utilizaram HAART (HR=0,2; IC95%: 0,1-0,6;  $p = 0,002$ ). Considerando que as SIL são compostas pela soma entre LSIL e HSIL, possivelmente o efeito protetor para SIL nas mulheres que usaram HAART seja devido à sua influência sobre as HSIL (HR = 0,5; IC95%: 0,3-0,9;  $p = 0,03$ ).

As estimativas obtidas a partir dos modelos de riscos proporcionais de Cox univariados para as variáveis de interesse podem ser melhores visualizadas através dos gráficos do Estimador de *hazard* acumulado de Nelson-Aalen. A taxa de risco não é constante ao longo do tempo de acompanhamento. O *hazard* acumulado de LSIL foi maior do que aquele observado para HSIL baseado na inclinação das curvas obtidas pelo estimador de *hazard* acumulado de Nelson-Aalen. Evidentemente, como as SIL são representadas pela soma de eventos de HSIL e de LSIL, o gráfico de Nelson-Aalen para SIL apresenta um *hazard* acumulado maior comparado àqueles observados separadamente para LSIL e HSIL (Figura 3).

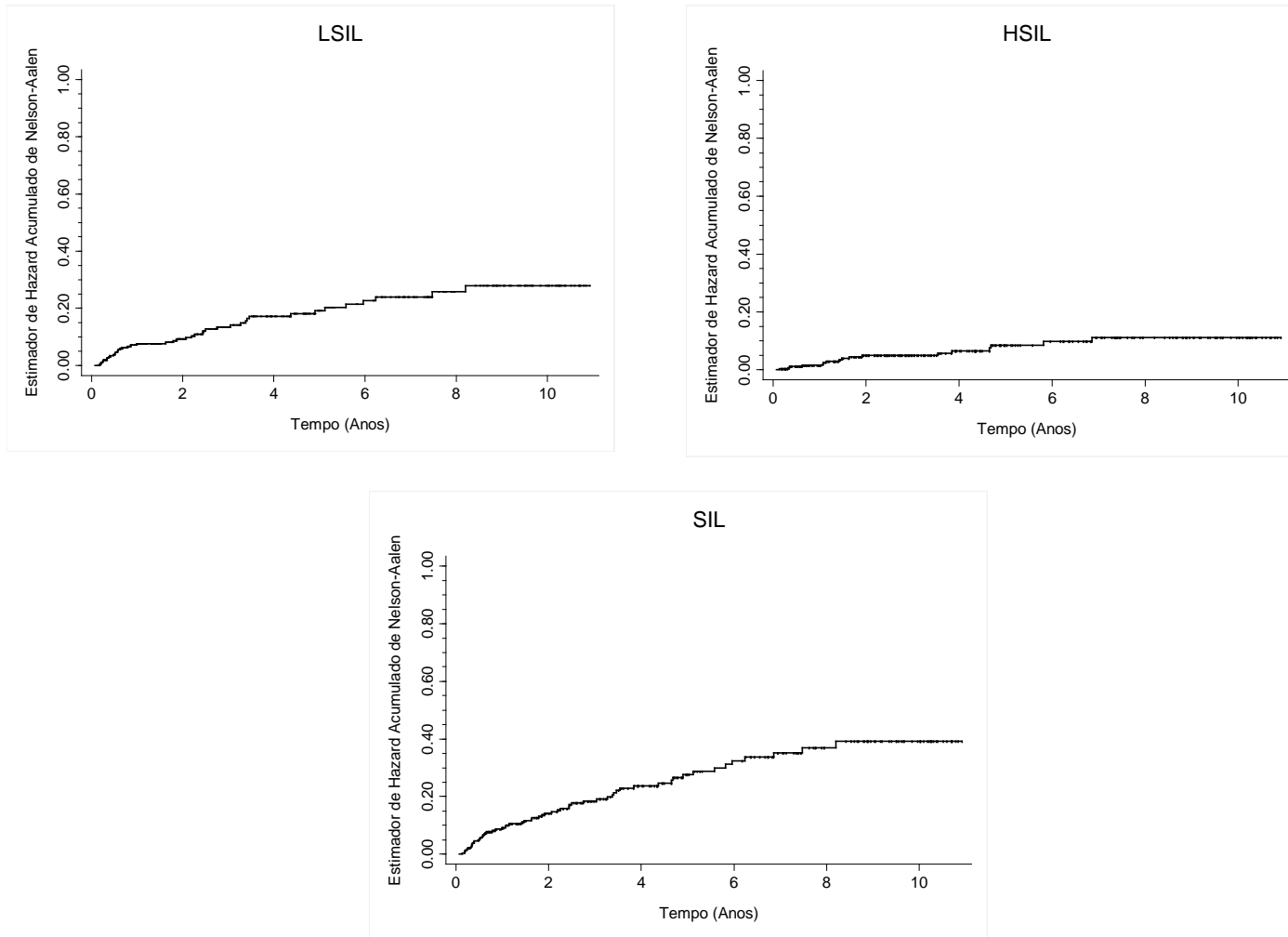
O *hazard* acumulado para LSIL nas mulheres com contagem de linfócitos T CD4+, mais próximo do evento ou censura, menor que 200 céls/mm<sup>3</sup>, foi maior do que aquele observado para as mulheres com níveis iguais ou maiores que 200 céls/mm<sup>3</sup>. Entretanto, a inclinação das curvas sugere que não houve diferença entre o *hazard* acumulado para HSIL entre os extratos. O *hazard* acumulado para SIL nos extratos segue o mesmo padrão do gráfico de *hazard* acumulado para LSIL nos mesmos extratos, o que sugere que o *hazard* acumulado para SIL é influenciado pelo de LSIL, que ocorreram em maior número (Figura 4).

Entre as mulheres que usaram HAART, a inclinação das curvas sugere que o *hazard* acumulado para HSIL foi menor comparado ao das mulheres que não usaram

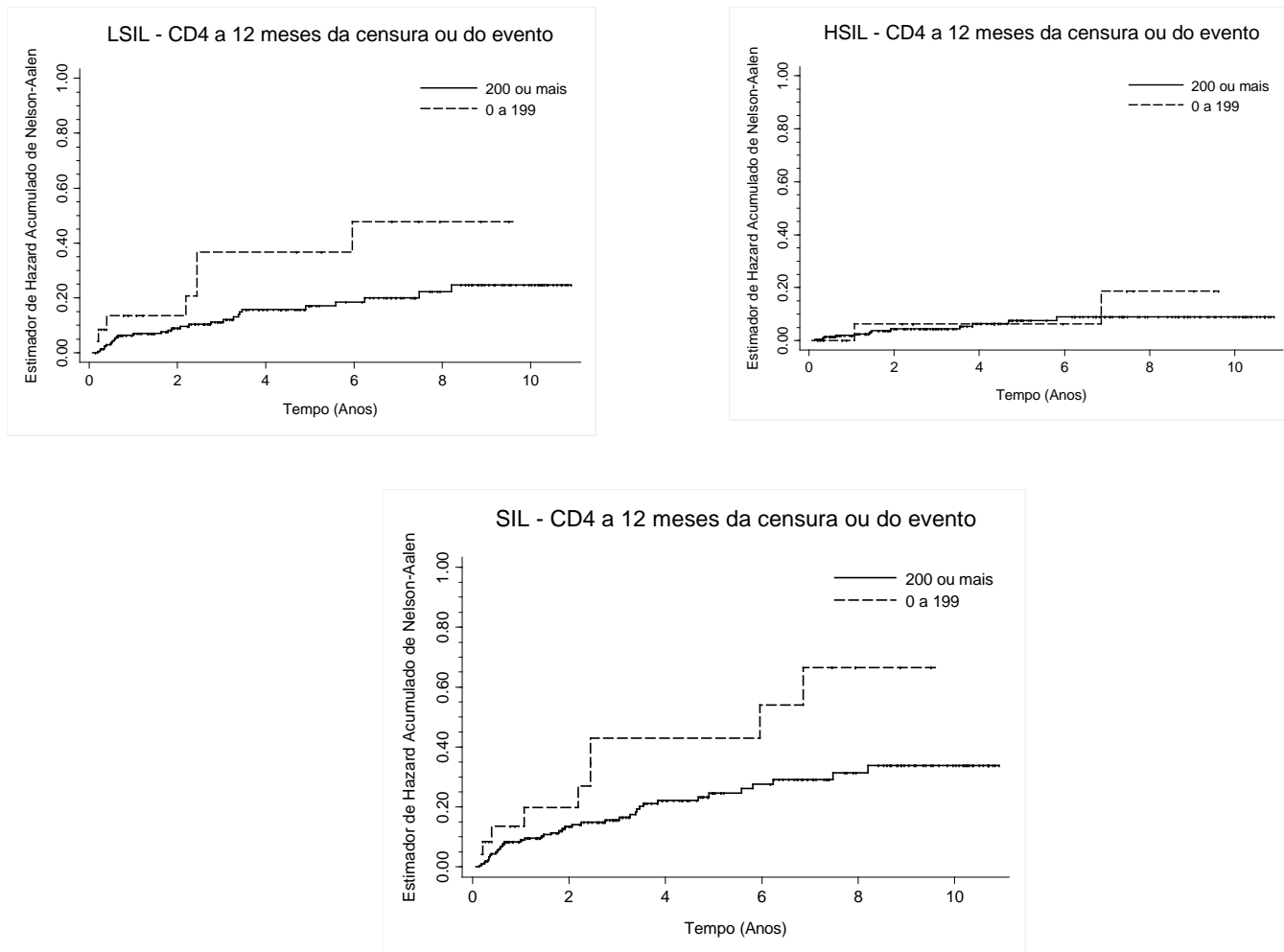
HAART. A inclinação das curvas sugere que não houve diferença entre o *hazard* acumulado para LSIL entre os extratos. O *hazard* acumulado para SIL nos extratos segue o mesmo padrão do gráfico de *hazard* acumulado para HSIL nos mesmos extratos, o que sugere que o *hazard* acumulado para SIL é influenciado pelo de HSIL (Figura 5).

Os resultados do modelo de riscos proporcionais de Cox multivariado estão apresentados nas Tabelas 6,7 e 8. De uma forma geral, nos modelos para SIL, LSIL e HSIL, a associação entre imunodeficiência e tais lesões apresentou a mesma direção, apesar de não terem alcançado significância estatística ao nível de 5%. Entre as mulheres com contagem de linfócitos T CD4+ menor do que 200 células/mm<sup>3</sup> em até 12 meses do evento ou da censura o risco de LSIL, ajustado pelas variáveis de controle, foi 2,4 vezes aquele observado para as mulheres com contagem de linfócitos T CD4+ acima de 200 células/mm<sup>3</sup> (HR=2,4; IC95%: 0,9- 6,6; p = 0,07). Apesar do risco de HSIL ter sido 70% maior entre as mulheres com imunodeficiência, não foi observada significância ao nível de 5% (HR = 1,7; IC95%: 0,2-13,5; p = 0,62). O maior risco de SIL (HR = 2,0; IC95%: 0,9- 4,9; p = 0,11), observado para as mulheres com contagem de linfócitos T CD4+ menor do que 200 células/mm<sup>3</sup> até 12 meses do evento ou da censura, possivelmente está influenciado pelas LSIL.

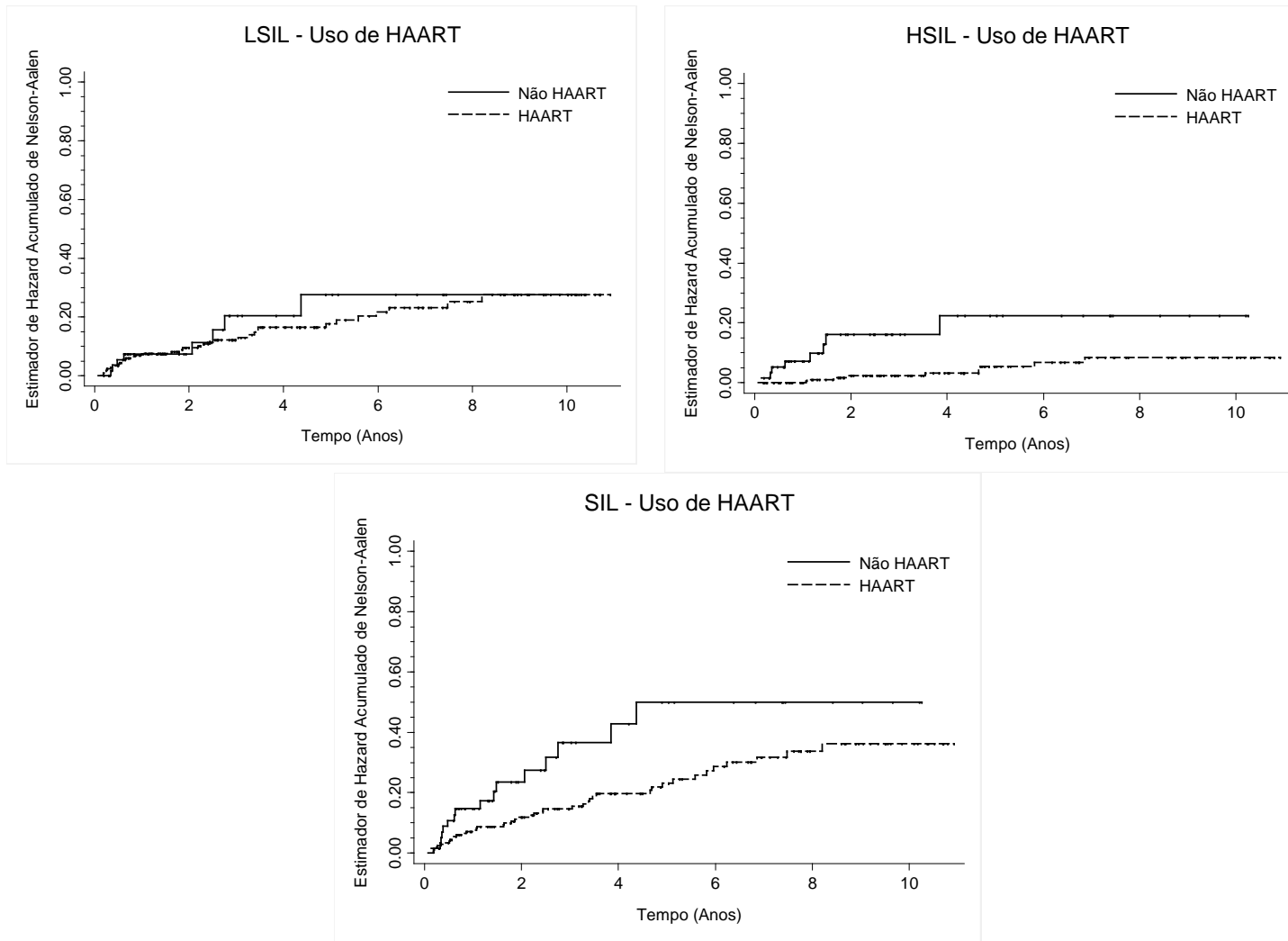
O uso de HAART apresentou efeito protetor considerável nos três modelos, com significância estatística para SIL e HSIL como desfechos. Entre as mulheres que usaram HAART, o risco de HSIL ajustado pelas variáveis de controle foi 90% menor comparado àquele observado entre as mulheres que não utilizaram HAART (HR=0,1; IC95%: 0,0-0,3; p < 0,001). Resultado algo semelhante e significativo foi encontrado na associação protetora entre o uso de HAART e risco de SIL (HR=0,2; IC95%: 0,1-0,5; p = 0,001). Apesar da magnitude do efeito observada para o risco de LSIL que foi 60%



**Figura 3 – Estimadores de *hazard* acumulado de Nelson-Aalen para LSIL, HSIL e SIL nas 271 mulheres com HIV/AIDS da Coorte do IPEC/FIOCRUZ.Município do Rio de Janeiro, 1996-2007**



**Figura 4 – Estimadores de *hazard* acumulado de Nelson-Aalen para LSIL, HSIL e SIL de acordo com os extratos de linfócitos T CD4 + nas 271 mulheres com HIV/AIDS da Coorte do IPEC/FIOCRUZ incluídas no estudo. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007**



**Figura 5 – Estimadores de *hazard* acumulado de Nelson-Aalen para LSIL, HSIL e SIL de acordo com o uso de HAART nas 271 mulheres com HIV/AIDS da Coorte do IPEC/FIOCRUZ incluídas no estudo. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007**



menor entre as mulheres que usaram HAART comparada àquelas que não usaram, não foi observada significância estatística para esta associação (HR=0,4; IC95%: 0,1-1,3; p=0,120). Considerando que as SIL são compostas pela soma entre LSIL e HSIL, possivelmente o efeito protetor para SIL nas mulheres que usaram HAART foi às custas de HSIL.

**Tabela 6 – Modelo de riscos proporcionais de Cox para LSIL ajustado. Mulheres com HIV/AIDS (N = 271) da Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007.**

Características	Modelo inicial*		Modelo final†	
	HR§ (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
<b>Linfócitos T CD4+ a 12 meses da censura ou do evento</b>				
0 - 199 cél./mm <sup>3</sup>	2,3 (1,0 - 5,3)	0,047	2,4 (0,9 - 6,6)	0,079
200 ou mais cél./mm <sup>3</sup>	1,0	-	1,0	-
<b>Uso de HAART</b>				
Usou HAART	0,8 (0,3 - 1,9)	0,560	0,4 (0,1 - 1,3)	0,120
Não usou HAART	1,0	-	1,0	-
<b>Faixa etária</b>				
< 30 anos	-	-	4,3 (1,0 - 19,1)	0,053
30-39 anos	-	-	2,5 (0,7 - 8,6)	0,150
≥ 40 anos	-	-	1,0	-
<b>Etnia/Cor da pele autodeclarada</b>				
Não branca	-	-	1,0 (0,5 - 2,1)	0,980
Branca	-	-	1,0	-
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>				
≤ 4	-	-	1,7 (0,7 - 4,3)	0,270
5 a 8	-	-	0,7 (0,3 - 1,6)	0,390
> 8	-	-	1,0	-
<b>Renda familiar mensal</b>				
0 a 2 salários- mínimos	-	-	1,5 (0,5 - 3,9)	0,460
2 a 5 salários- mínimos	-	-	1,1 (0,4 - 3,1)	0,910
Mais de 5 salários- mínimos	-	-	1,0	-
<b>Tabagismo</b>				
Ex-fumante	-	-	1,5 (0,7 - 3,5)	0,320
Fumante atual	-	-	0,4 (0,1 - 1,5)	0,160
Nunca fumou	-	-	1,0	-
<b>Tempo desde a primeira relação sexual</b>				
> 17 anos	-	-	0,8 (0,3 - 2,4)	0,690
≤ 17 anos	-	-	1,0	-
<b>Manifestações clínicas rel. à AIDS</b>				
Sim	-	-	1,0 (0,5 - 2,3)	0,940
Não	-	-	1,0	-
<b>Nadir de linfócitos T CD4+</b>				
0 - 199 cél./mm <sup>3</sup>	-	-	2,2 (0,9 - 5,3)	0,092
200 ou mais cél./mm <sup>3</sup>	-	-	1,0	-

\*11,8% pacientes excluídas devido a informação ignorada; †14,8% pacientes excluídas devido a informação ignorada; § Hazard Ratio.

**Tabela 7 – Modelo de riscos proporcionais de Cox para HSIL ajustado. Mulheres com HIV/AIDS (N = 271) da Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007.**

Características	Modelo inicial*		Modelo final†	
	HR <sup>§</sup> (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
<b>Linfócitos T CD4+ a 12 meses da censura ou do evento</b>				
0 - 199 cél./mm <sup>3</sup>	1,9 (0,4 - 8,7)	0,410	1,7 (0,2 - 13,5)	0,620
200 ou mais cél./mm <sup>3</sup>	1,0	-	1,0	-
<b>Uso de HAART</b>				
HAART	0,1 (0,0 - 0,4)	< 0,001	0,1 (0,0 - 0,3)	< 0,001
Não HAART	1,0	-	1,0	-
<b>Faixa etária</b>				
< 30 anos	-	-	1,4 (0,2 - 9,5)	0,740
30-39 anos	-	-	1,0 (0,2 - 5,4)	0,990
≥ 40 anos	-	-	1,0	-
<b>Etnia/Cor da pele autodeclarada</b>				
Não branca	-	-	0,5 (0,1 - 1,6)	0,230
Branca	-	-	1,0	-
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>				
≤ 4	-	-	4,1 (0,8 - 20,3)	0,080
5 a 8	-	-	2,1 (0,5 - 8,2)	0,300
> 8	-	-	1,0	-
<b>Renda familiar mensal</b>				
0 a 2 salários-mínimos	-	-	0,9 (0,2 - 5,0)	0,910
2 a 5 salários- mínimos	-	-	2,5 (0,5 - 12,2)	0,260
Mais de 5 salários- mínimos	-	-	1,0	-
<b>Tabagismo</b>				
Ex-fumante	-	-	1,8 (0,5 - 7,3)	0,380
Fumante atual	-	-	1,7 (0,4 - 7,6)	0,510
Nunca fumou	-	-	1,0	-
<b>Tempo desde a primeira relação sexual</b>				
> 17 anos	-	-	0,4 (0,1 - 2,1)	0,290
≤ 17 anos	-	-	1,0	-
<b>Manifestações clínicas relacionadas à AIDS</b>				
Sim	-	-	1,7 (0,4 - 7,5)	0,480
Não	-	-	1,0	-
<b>Nadir de linfócitos T CD4+</b>				
0 - 199 cél./mm <sup>3</sup>	-	-	1,0 (0,2 - 5,8)	0,980
200 ou mais cél./mm <sup>3</sup>	-	-	1,0	-

\*11,8% pacientes excluídas por causa de informação ignorada;

† 14,8% pacientes excluídas por causa de informação ignorada;

§ Hazard Ratio.

**Tabela 8 – Modelo de riscos proporcionais de Cox para SIL ajustado. Mulheres com HIV/AIDS (N = 271) da Coorte do IPEC/FIOCRUZ. Município do Rio de Janeiro, 1996-2007.**

Características	Modelo inicial*		Modelo final†	
	HR <sup>§</sup> (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
<b>Linfócitos T CD4+ a 12 meses da censura ou do evento</b>				
0 - 199 cél./mm <sup>3</sup>	2,2 (1,1 - 4,6)	0,031	2,0 (0,9 - 4,9)	0,110
200 ou mais cél./mm <sup>3</sup>	1,0	-	1,0	-
<b>Uso de HAART</b>				
HAART	0,4 (0,2 - 0,8)	0,009	0,2 (0,1 - 0,5)	0,001
Não HAART	1,0	-	1,0	-
<b>Faixa etária</b>				
< 30 anos	-	-	2,4 (0,8 - 7,5)	0,120
30-39 anos	-	-	1,6 (0,6 - 4,2)	0,330
≥ 40 anos	-	-	1,0	-
<b>Etnia/Cor da pele autodeclarada</b>				
Não branca	-	-	0,8 (0,4 - 1,5)	0,460
Branca	-	-	1,0	-
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>				
≤ 4	-	-	2,1 (0,9 - 4,6)	0,072
5 a 8	-	-	0,9 (0,5 - 1,8)	0,810
> 8	-	-	1,0	-
<b>Renda familiar mensal</b>				
0 a 2 salários-mínimos	-	-	1,3 (0,6 - 3,1)	0,490
2 a 5 salários- mínimos	-	-	1,3 (0,6 - 3,2)	0,510
Mais de 5 salários- mínimos	-	-	1,0	-
<b>Tabagismo</b>				
Ex-fumante	-	-	1,6 (0,8 - 3,2)	0,190
Fumante atual	-	-	0,7 (0,3 - 1,8)	0,510
Nunca fumou	-	-	1,0	-
<b>Tempo desde a primeira relação sexual</b>				
> 17 anos	-	-	0,6 (0,2 - 1,4)	0,240
≤ 17 anos	-	-	1,0	-
<b>Manifestações clínicas relacionadas à AIDS</b>				
Sim	-	-	1,1 (0,5 - 2,2)	0,800
Não	-	-	1,0	-
<b>Nadir de linfócitos T CD4+</b>				
0 - 199 cél./mm <sup>3</sup>	-	-	1,9 (0,9 - 4,3)	0,100
200 ou mais cél./mm <sup>3</sup>	-	-	1,0	-

\*11,8% pacientes excluídas por causa de informação ignorada

† 14,8% pacientes excluídas por causa de informação ignorada

§ Hazard Ratio.

## 9 – Discussão

Neste subgrupo de 271 mulheres da Coorte de mulheres com HIV/AIDS do IPEC/FIOCRUZ, no Rio de Janeiro, as incidências de SIL, LSIL e HSIL foram respectivamente 5,2 casos/100 mulheres-ano, 3,7 casos/100 mulheres-ano, 1,5 casos/100 mulheres-ano, sendo menores que as encontradas nas mulheres com HIV em outros estudos (Ellebrock et al, 2000; Massad et al, 2001; Schuman et al, 2003 e Heard et al 2006). As LSIL foram as mais incidentes e nenhum caso de câncer cervical invasor foi observado. Ellebrock e col. em 2000, em uma coorte prospectiva, conduzida de 1 de outubro de 1991 a 30 de junho de 1996, com 328 mulheres americanas com HIV e 325 sem HIV participantes do *New York Cervical Disease Study*, demonstraram uma incidência de SIL de 8,3 casos/100 mulheres-ano nas mulheres com HIV e 1,8 casos/100 mulheres-ano durante aproximadamente 800 pessoas/ano de seguimento. Aproximadamente, 91% dos casos incidentes de SIL nas mulheres com HIV eram LSIL, não sendo identificado também, nenhum caso de câncer invasor. Schuman e colaboradores em 2003 num estudo de coorte prospectivo verificaram que a incidência de SIL em 774 mulheres americanas com HIV e 391 mulheres americanas sem HIV participantes do *HIV Epidemiology Research Study (HERS)* acompanhadas por 5,5 anos, foi de 11,5 casos/100 mulheres-ano de observação comparada com 2,6 casos/100 mulheres-ano entre as mulheres soronegativas, predominando LSIL e não sendo identificado, também nenhum caso de câncer invasor.

Há que considerar a dificuldade de comparabilidade entre estes estudos já que apresentam diferenças entre as técnicas diagnósticas utilizadas, os critérios definidores do desfecho, assim como das covariáveis, os critérios de inclusão, exclusão e censura, como pode ser verificado no Quadro 5.

Ellebrock e col. em 2000, Heard e col. em 2006 e Soncini e col. em 2007 utilizaram a citologia cervical oncótica, colposcopia e o estudo histopatológico, como técnicas diagnósticas para definição de SIL, enquanto Massad e col. em 2001 e Schuman e col. em 2003 apenas a citologia cervical oncótica. Com isso, a definição do evento de alguns estudos ocorreu a partir dos resultados colposcópicos e/ou histológicos, enquanto de outros a partir dos resultados citológicos. Assim, as incidências de SIL variaram nestes estudos. Todavia, um achado relevante no trabalho de Heard e col. em 2006 foi a grande diminuição de incidência de SIL observada nas mulheres com HIV que usaram HAART, comparada aquelas mulheres que não usaram.

Além das diferenças de características dos estudos mencionados, podemos especular que a incidência mais baixa de lesão intraepitelial escamosa que os encontrados na literatura possa ter ocorrido pelas características imunológicas destas mulheres. Em nossa amostra, foi observado uma possível recuperação no seu estado imunológico, uma vez que 46,6% delas apresentaram um *nadir* de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> até a ocasião do evento ou da censura, em contraste, a contagem de linfócitos T CD4+ mais próxima do evento ou da censura em 90% delas foi maior que 200 células/mm<sup>3</sup>. Estes fatos podem ter ocorrido pelo uso sistemático de HAART nas pacientes com indicação de usá-la: das 271 mulheres acompanhadas, 210 usaram HAART em algum momento do seguimento e 203 usaram HAART por mais de 6 meses imediatamente antes do evento ou da censura. Segundo Bartlett et al. (2006), a contagem de linfócitos T CD4+ aumenta, aproximadamente cerca de 50 células/mm<sup>3</sup> 4 a 8 semanas após a supressão viral com a HAART e a seguir aumenta mais 50 a 100 células/mm<sup>3</sup> ao ano. Assim, o uso por mais de seis meses de HAART por este grupo pode ter levado a uma melhora imunológica significativa, impedindo o surgimento de várias patologias oportunistas e crônicas. O tratamento antiretroviral de alta potência

pode influenciar na relação entre a infecção pelo HIV e o desenvolvimento de SIL porque pode diminuir a carga viral do HIV, refazer parcialmente ou totalmente a competência imunológica, atenuando o efeito do HIV no curso da infecção pelo HPV (Delmas et al, 2000; Minkoff et al, 2001). Heard e colaboradores, em 2006, também verificaram que a incidência de SIL nas mulheres com HIV que usaram HAART foi menor (6,5 casos/100 mulheres-ano) e bem próxima à encontrada neste estudo (5,2 casos/100 mulheres-ano) comparada aquelas que não usaram HAART (10,7 casos/100 mulheres-ano). Outra possibilidade para justificar estas menores incidências foi o pequeno tempo de seguimento destas mulheres (média de 4,2 anos), já que o tempo médio desenvolvimento das lesões intraintraepiteliais escamosas, em especial HSIL, podem levar até 10 anos (IARC, 2007).

A imunossupressão caracterizada por um declínio dos níveis de linfócitos TCD4+ esteve correlacionada com o maior risco de desenvolvimento de SIL em vários estudos, especialmente quando as mulheres apresentavam contagem de linfócitos TCD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup> (Ellebrock et al, 2000; Massad et al, 2001; Soncini, 2007). Neste estudo verificamos também que as mulheres com HIV e imunodeficiência severa desenvolveram aproximadamente 3 vezes mais LSIL, HSIL e SIL durante o seguimento comparadas às imunocompetentes.

O principal parâmetro utilizado para avaliação de imunodeficiência neste estudo foi a contagem de linfócitos T CD4+ até 12 meses do evento ou da censura e de acordo com ela estimamos risco de SIL, LSIL e HSIL nestas mulheres sendo observado um maior risco de desenvolvimento LSIL, HSIL e SIL entre as mulheres com contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mm<sup>3</sup>. Estes achados foram confirmados mesmo após o ajuste pelas variáveis de controle. Assim, mesmo sem ter apresentado significância estatística, estes dados sugerem que a imunodeficiência severa pode estar

relacionada ao risco de desenvolvimento de SIL, em concordância com os achados de Heard e colaboradores, em 2000, Davis e colaboradores, em 2001, Schuman e colaboradores, em 2003 e de Heard e colaboradores, em 2006, e que, na maior parte dos estudos como neste, a incidências de lesões intraepiteliais foi mais frequente do tipo LSIL.

A HAART mudou a história natural da infecção pelo HIV reduzindo a incidência de doenças relacionadas a AIDS e aumentando a sobrevivência das mulheres com HIV. Recentes estudos têm indicado que a HAART pode influenciar no desenvolvimento e curso da doença cervical. Em nosso estudo, entre as mulheres que usaram HAART, foi possível verificar, através das análises de Cox não ajustada e ajustada, que o risco de HSIL foi, respectivamente, 80% e 90% menores comparado àquele observado entre as mulheres que não utilizaram HAART (HR=0,2; IC95%: 0,1-0,6; p = 0,002), (HR=0,1; IC95%: 0,0-0,3; p < 0,001). Neste estudo também foi observado um efeito protetor para SIL e LSIL naquelas mulheres que usaram HAART, embora para LSIL não tenha havido significância estatística. Considerando que as mulheres com SIL representaram a soma das mulheres com LSIL e HSIL, possivelmente o efeito protetor para SIL nestas mulheres que usaram HAART foi devido, preponderantemente, ao efeito protetor para HSIL. Heard e colaboradores, em 2006, verificaram a influência protetora do uso de HAART no desenvolvimento de SIL em 298 mulheres francesas. Soncini e colaboradores, em 2007, também observaram que no grupo de 101 mulheres italianas com HIV, as que fizeram uso de HAART apresentaram uma redução no risco de desenvolvimento de SIL. Ambos os estudos não avaliaram separadamente o risco de desenvolvimento de LSIL e HSIL nestas mulheres como foi realizado no nosso, com isto não podemos inferir o impacto do uso da HAART no desenvolvimento de HSIL nestes estudos.

A magnitude do efeito das variáveis de interesse (contagem de linfócitos T CD4+ até 12 meses do evento ou da censura e uso da HAART) variou sobre o risco de desenvolvimento de LSIL e HSIL, porém de forma coerente, isto é, quanto maior a imunodeficiência ou ausência de uso de HAART, maior o risco de SIL, embora nem sempre foi observada significância estatística. Este fato pode ter ocorrido devido ao pequeno número de eventos no estudo, em especial HSIL, e o pequeno tempo de seguimento destas mulheres.

Assim, os resultados sugeriram que imunodeficiência severa pode estar relacionada ao risco de desenvolvimento SIL, embora não tenha sido observado significância estatística, de forma semelhante ao encontrado por outros autores (Palefsky et al, 1999; Heard et al, 2000; Shuman et al, 2003; Heard et al, 2006) e o efeito protetor do uso de HAART foi observado para SIL, seja LSIL ou HSIL. Entretanto, a magnitude do efeito foi maior e significativo sobre o risco de HSIL (Heard et al, 2006; Soncini et al, 2007).



**Quadro 4 – Estudos longitudinais que demonstraram a incidência de SIL em mulheres com HIV/AIDS , o risco de desenvolvimento de SIL de acordo com a imunodeficiência severa e o uso de HAART**

Autor, ano	Número de pacientes incluídas	Faixa etária	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Técnicas diagnósticas utilizadas para SIL	Definição do evento	Tempo de acompanhamento	Densidade de incidência (casos/100 mulheres-ano)	Risco de SIL nas mulheres com imunodeficiência	Risco de SIL nas mulheres que usaram HAART
Ellebrock et al, 2000	328 mulheres com HIV e 325 mulheres sem HIV	>35 anos	Ter útero; sem evidência de SIL na entrada do estudo	Soroconversão durante o estudo	Citologia, colposcopia e/ou histologia	Diagnóstico histológico	2 anos e 5 meses	8,3 em mulheres com HIV; 1,8 em mulheres sem HIV	HR* = 1,3 (IC95%: 0,9-2,1; p=0,18)	Não foi avaliado
Massad et al, 2001	1639 mulheres com HIV e 452 mulheres sem HIV	<37 anos	Sem evidência de SIL na entrada do estudo	Histerectomia total; ausência de citologia na inclusão	Citologia oncológica	Diagnóstico citológico	5 anos	8,9 em mulheres com HIV e 2,2 em mulheres sem HIV	HR <sup>†</sup> = 2,0 (p< 0,001)	Não foi avaliado
Schuman et al, 2003	774 mulheres com HIV e 391 mulheres sem HIV	<35 anos	Sem evidência de SIL na entrada do estudo	Soroconversão durante o estudo	Citologia oncológica	Diagnóstico citológico	5 anos	11,5 em mulheres com HIV e 2,62 em mulheres sem HIV	OR <sup>‡</sup> = 1,76 (IC95%: 0,24-0,90; p=0,024)	OR <sup>‡</sup> = 0,86 (IC95%: 0,4-1,2; p=0,57)
Heard et al, 2006	298 mulheres com HIV	<35 anos	Sem evidência de SIL na entrada do estudo; ter útero; não ter história previa de SIL ou Câncer	Ausência de seguimento	Citologia, colposcopia e/ou histologia	Citológico, colposcópico e/ou histológico	2 anos e 3 meses	10,7 em mulheres com HIV sem uso de HAART e 6,5 em mulheres com HIV em uso de HAART	HR <sup>§</sup> = 1,3 (IC95%: 0,7-2,4; p=0,54)	HR <sup>  </sup> = 0,7 (IC95%: 0,4-1,2; p=0,15)

Soncini et al, 2007	101 mulheres com HIV	?	Ter útero; sem evidencia de SIL na entrada do estudo; não ter história previa de SIL ou Câncer	Ausência de seguimento	Citologia, colposcopia e/ou histologia	Citologico, colposcópico e/ou histológico	3 anos	Não foi realizado	HR** = 2,38 (IC95%: 1,44-3,96; p= 0,001)	HR**=0,3 (IC95%: 0,13-0,68; p= 0,04)
Stiepanowez, 2009	271 Mulheres com HIV	<40 anos	Ter útero; já ter atividade sexual; não ter história prévia de SIL ou Câncer; ausência de SIL ou câncer na entrada do estudo	Primeira colposcopia sem resultado ou inconclusivo; ausência de um seguimento citológico	Citologia, colposcopia e/ou histologia	Citologico, colposcópico e/ou histológico	4,2 anos	5,2	HR††=2,0; (IC95%: 0,9-4,9; p= 0,11) para SIL; HR††=2,4 (IC95%: 0,9-6,6; p=0,08) para LSIL; HR††=1,7 (IC95%: 0,2-13,5; p=0,62) para HSIL	HR††=0,2 (IC95%: 0,1-0,5; p= 0,001) para SIL; HR††=0,4 (IC95%: 0,1-1,3; p= 0,12) para LSIL; HR††=0,1 (IC95%: 0,0-0,3; p<0,001) para HSIL

\*Modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado pela idade, tabagismo e infecção pelo HPV. † Modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado pela idade, idade da primeira atividade sexual e infecção pelo HPV. ‡ Modelos de riscos ajustado pela idade, etnia, escolaridade e infecção pelo HPV. § Modelo de riscos proporcionais de Cox não ajustado. || Modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado pela idade, tabagismo, número de parceiros sexuais, uso de contraceptivos orais, uso de condom e etnia. \*\* Modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado pela idade, uso de drogas e tabagismo. †† Modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado pela idade, etnia, escolaridade, renda familiar mensal, tabagismo, tempo decorrido desde a primeira relação sexual, manifestações clínicas relacionadas a AIDS e Nadir de linfócitos T CD4+.

## 10 – Conclusões

A incidência de SIL, seja LSIL ou HSIL, foi considerada baixa neste grupo de mulheres com HIV/AIDS e nenhum caso de câncer cervical invasor foi observado

Mulheres com contagem de linfócitos TCD4 + < 200 céls/mm<sup>3</sup> apresentaram um risco de SIL maior do que as demais, seja LSIL ou HSIL, embora sem significância estatística.

O uso de HAART mostrou-se significativamente associado ao menor risco de SIL e de HSIL; o efeito protetor do uso de HAART sobre o risco de LSIL foi expressivo, embora não significativo.

A recuperação imunológica mediante o uso de HAART pode diminuir o risco de lesões precursoras do câncer cervical.

As recomendações para o rastreamento de lesões pré-invasivas do colo uterino devem ser avaliadas de forma diferenciada para mulheres com HIV/AIDS em acompanhamento rigoroso e em uso de HAART com conseqüente melhora imunológica.

## 11 – Referências

Abularach SM, Anderson JR. Gynecologic Problems. In: A Guide to the Clinical Care of Women with HIV. USA: Department of Health and Human Services Health Resources and Services Administration, HIV/AIDS Bureau; 2005. p.177-230.

Ahdieh-Grant L, Klein RS, Burk R, 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 MA, Massad SL, Strickler DH, Minkoff H, et al. Highly Active Antiretroviral Therapy and Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in Immunodeficiency Virus –Positive Women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1070-6.

Ahdieh-Grant L, Munoz A, Vlahov D, Trimble C, Timpson, L, Shah, K. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1148-1157.

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ACCP). Consensus Guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening test. Disponível em <http://ww.asccp.org/consensus.shtml> (acesso em 04/02/2009).

Araújo ACLA, Melo VH, Castro LPF, Guimarães CMD et al. Associação entre a carga viral e os linfócitos T CD com as lesões intraepiteliais do colo uterino em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(3).

Bartlett JG, Gallant JE. Tratamento clínico da infecção pelo HIV. Faculdade de Medicina da Universidade Johns Hopkins; 2005-2006.

Berek JS. Simplification of the New Bethesda 2001 classification system. *American Journal Obst Gynecol* 2003; 188 (3 Suppl): 2-5.

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

Bradbeer C. Is infection with HIV a risk factor for cervical Intraepithelialneoplasia. *Lancet*, 1987, v.2, p.1277.

Branca M, Garbuglia AR, Benedetto A, et al. Factors predicting the persistence of genital human papillomavirus infections and Pap smear abnormality in HIV-positive and HIV-negative women during prospective follow-up. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 417-425.

Campos DPC, Ribeiro SR, Grinsztejn B, Veloso VG et al Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. *AIDS* 2005; 19 (suppl 4): S22- S26.

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

Centers for Disease control (CDC). Sexually Transmitted Disease. Treatment guidelines 2006. Disponível em [http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/cancer\\_screening.htm](http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/cancer_screening.htm) (Acesso em 04/02/2009)

Cheever LW. Adherence to HIV Therapies. In: A Guide to the Clinical Care of Women with HIV. USA: Department of Health and Human Services Health Resources and Services Administration, HIV/AIDS Bureau; 2005.p. 167-76

Chesney M A, Ickovics J R., Chambers D B, Gifford A L, Neidig J, Zwick D B B. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG Adherence Instruments. *AIDS Care* 2000; 12(3): 255-266.

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

Coelho RA, Facndo MKF, Nogueira AL, Sakano CRSB, Ribalta JCL et al. Relação entre diagnóstico citopatológico de neoplasia intraepitelial escamosa cervical e índices de células CD4 e de carga viral em pacientes HIV- soropositivas. *Rev Bras Ginecol obstet* 2004; 26(2).

Conley LJ, Ellenbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359:108–13

Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac MB. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. *Gynecol Oncol* 2001; 80:350–54.

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

Delmas MC, Larsen C, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV infected women: prevalence, incidence and regression. *AIDS* 2000; 1775-84.

Dourado I, Veras M A, Barreira D, et al. Tendências da epidemia de AIDS no Brasil após a terapia anti-retroviral. *Rev. Saúde Pública* 2006; 40:9-17.

Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 282: 1031-37.

Evander M, Edlund K, Gustafsson A, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1026-1030.

Feinberg J, Maenza J. Primary Medical Care. In: A Guide to the Clinical Care of Women with HIV. USA. Department of Health and Human Services Health Resources and Services Administration, HIV/AIDS Bureau; 2000. p. 91-166.

Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. Porto Alegre: Artes Médicas;1996. 3<sup>a</sup> edição. p.89-90.

Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996. 3<sup>a</sup> edição. p.129-30.

Frisch AL, Biggar RJ, et al. Human papilloma virus associated cancers in pacientes with human immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1500.

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

Goodman A. Screening for cervical cancer: The current approach. *Family Practice Certification*, 2007. Disponível em: <http://www.fpronline.com/article.cfmID=327> (acesso em 04/12/2008).

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

Harris TG, Burk RD, Palesfky JM, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell count and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005; 293:1471-76.

Heard I, Potard V, Castagliola D. Limited impact of immunosuppression and HAART on the incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV- positive women. *Antiviral Therapy* 2006; 11:1091-6.

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

Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. *Obstet Gynecol* 2000, 96:403-409.

Ho GH, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998, 338:423-28.

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

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, v. 90 p. 99-350, 2007.

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

Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, et al. Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:21-27.

Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human pillomavirus infection. *Epidemiol Reviews*. 1988; The John Hopkins University School of Hygiene and Public Health;10: 122-163.

Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP., Pannuti CS, et al. High prevalence of human papillomavirus(HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus –infected women in Brazil. *J Clin Microbiology* 2002; 40:3341-45.

Lomalisa P, Smith T, Guidozi F. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical cancer in South Africa. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 460-63.

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

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

Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003;17(11): 1675-82

Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Hudes ES, Barbosa-Junior A, Barros MBA, et al. Sobrevivência atual dos pacientes com AIDS no Brasil. Evidência dos resultados de um esforço nacional. *AIDS – Boletim Epidemiológico - Ano XV Nº 01*. 2002. Brasília: Ministério da Saúde.

Massad LS, Ahdieh L, Benning L. Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27:432-442.

Ministério da Saúde, Programa Nacional de Doença Sexualmente Transmissíveis e AIDS(MS-PNDST/AIDS). Boletim epidemiológico, 2005. Disponível <http://www.aids.gov.br> (acesso em 02/01/2007).

Ministério da Saúde, Programa Nacional de Doença Sexualmente Transmissíveis e AIDS(MS-PNDST/AIDS). Boletim epidemiológico, 2008. Disponível <http://www.aids.gov.br> (acesso em 19/11/2008).

Ministério da Saúde, Programa Nacional de Doença Sexualmente Transmissíveis e AIDS(MS-PNDST/AIDS). Boletim Epidemiológico, 2000. Disponível em <http://www.aids.gov.br> (acesso em 18/10/2007).

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Doença Sexualmente Transmissíveis e AIDS. Plano estratégico, 2005. Disponível em <http://www.aids.gov.br> (acesso em 18/10/2007).

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil, 2008. Disponível em: <http://www.inca.org.br> (acesso em 11/01/2009).

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer do colo do útero: informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas; 2007. Disponível em <http://www.inca.gov.br> (acesso em 30/03/07).

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde Instituto Nacional do Câncer. Coodenação de prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizada: recomendações para profissionais de saúde. 2.-ed., 2006 <http://www.inca.gov.br> (acesso em 26/11/2008).

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

Minkoff H, Feldman J, De Hovitz J, Landesman S, Burk R, et al. A longitudinal study of papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus- and human immunodeficiency virus-uninfected women. *Am j Obstet Gynecol* 1998; 178:982-86.

Moore AL, Sabin CA, Madge S, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical intraepithelial neoplasia. *AIDS* 2002;16:927-29

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cancer cervical. *N Engl J Med* 2003;348:518-527

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

Okada MMK, Gonçalves MAG, Giraldo PC. Epidemiologia e Patogênese do Papilomavírus humano. Em: Consenso Brasileiro de HPV. São Paulo: BG Cultural, 2000

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

Palefsky JM. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 382-88.

Parella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(13):853-60.

Phelps RM, Smith DK, Heilig CM, Gardner LI, Carpenter CC, Klein RS, et al. Cancer incidence in women with or at risk for HIV. *Int J Cancer* 2001 ; 94:753-7.

Quinn TC, Mawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 342:921-29.



Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75(1): 131-3.

Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, et al. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis* 2003;188:128-136.

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

Shah PN, et al. HIV infection and the gynaecologist. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 38(13):853-60.

Sillman F, Stanek A, Sedlis A et al. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:300-8.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'connor D, Prey M, Raab S, et al. For the Forum Group Members and the Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System. Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA* 2002; 287:2114-9.

Sun Xw, Kuhn L, Ellerbrock TV, et al. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337:1343-9.

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

Trottier H, Franco EL. Human Papillomavirus and Cervical Cancer: Burden of Illness and basis for Prevention. *The American Journal of Managed Care*, Dec. 2006b, v.12, n.17, p. S462-S472 (suppl).

UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) and WHO( World Health Organization).The Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, 2007. Disponível em <http://www.unaids.org> (acesso em 17/07/2007).

Villa LL. Human Papillomaviruses And Cervical Cancer. *Advances in Cancer Research* 1997; 71: 321-41.

Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, Jakob C, Roy M. International terminology of colposcopy: updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003; 101(1): 175-7.


Wright TC, Moscarella RD, et al. Significance of mild cytologic atypia in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1996; 87:515-9.

Zur Hausen H, 2000. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst*, 92(9): 690-8.

## 12 – Anexos

Anexo 1 – Instrumento de coleta de dados do Setor de Ginecologia do IPEC /  
FIOCRUZ. “COMPORTAMENTO”


Abr. 17. 2009 5:04PM Mail IPEC - FIOCRUZ Nº. 3238 P. 1/23



**IPEC**  
Instituto de Pesquisas  
Ginecológicas

**COMPORTAMENTO - Visita de Seguimento**  
Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006

CVS06/0001



**Visita:**   **Número Coorte:**

**Registro HEC:**       **Data da entrevista:**   /   /     **Iniciais do Entrevistador:**

**Assinatura**

**ATENÇÃO:** Aplicar todas as perguntas deste formulário relativamente aos últimos seis meses, ou a partir da última entrevista de comportamento, isto é, desde .....

/   /

**1) Estado civil legal:**

Solteira  
 Casada  
 Divorciada/desquitada  
 Viúva  
 Outro

**2) Tipo de convivência nos últimos seis meses:**

Não viveu maritalmente  
 Vivendo maritalmente  
 Viveu maritalmente, mas não no momento

**3) Escolaridade:**

Analfabeta  
 Primeiro grau incompleto até a quarta série  
 primeiro grau incompleto até a oitava série  
 Primeiro grau completo  
 Segundo grau incompleto  
 Segundo grau completo  
 Terceiro grau incompleto  
 Terceiro grau completo

**Quantos anos de estudo você tem:**    IGY

**4) Trabalhou nos últimos seis meses:**

Sim  Não  NQI

**5) Parou de trabalhar ou não trabalhou nos últimos seis meses:** (Se teve mais de um trabalho, marcar os motivos pelos quais parou de trabalhar em todos)

Sim, por decisão própria, independente do HIV  
 Sim, por decisão própria, em decorrência do HIV  
 Sim, por decisão própria, em decorrência de outra doença não relacionada ao HIV  
 Sim, porque foi afastada em decorrência da AIDS  
 Sim, porque foi afastada por motivo não relacionado à AIDS  
 Sim, porque foi demitida nos últimos seis meses, em decorrência do HIV  
 Sim, porque foi demitida nos últimos seis meses, por motivo não relacionado ao HIV  
 Sim, não trabalhou porque não conseguiu emprego  
 Não, continua trabalhando regularmente  
 Não, continua trabalhando com serviços esporádicos ("bicos")

Draft

Comportamento - Visita de Seguimento  
página 01 de 09

**COMPORTAMENTO - Visita de Seguimento**Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006

CVS06/0001



- 6) Renda familiar mensal em Reais:   .     IGN
- 7) Quantas pessoas contribuem na sua família para esta renda:    IGN
- 8) Quantas pessoas vivem desta renda:    IGN
- 9) Auxílio-doença INSS:  
 Sim  Não  NQI
- 10) Pensão de companheiro/familiar falecido:  
 Sim  Não  NQI
- 11) Auxílio-transporte (FETRANSPOR):  
 Sim  Não  NQI
- 12) Recebeu regularmente cesta básica de alguma instituição: (Regularmente: pelo menos três vezes em seis meses)  
 Sim  Não  NQI
- 13) Moradia:  
 Própria  dos pais/parentes/amigos - Própria  
 Alugada  dos pais/parentes/amigos - Alugada  
 Mora na rua  Outro \_\_\_\_\_  
 Abrigo/Alojamento
- 14) Tipo de domicílio:  
 Casa  Barraco  
 Quarto  Outro \_\_\_\_\_  
 Apartamento
- Quantas pessoas moram com você:    IGN
- 15) Recebe apoio financeiro de: (Pode-se marcar mais de uma opção)  
 Pais  Ex-parceiro  
 Irmãos  Amigos  
 Filhos  Outros \_\_\_\_\_  
 Parceiro  Ninguém
- 16) Recebe apoio emocional de: (Pode-se marcar mais de uma opção)  
 Pais  Ex-parceiro  
 Irmãos  Amigos  
 Filhos  Outros \_\_\_\_\_  
 Parceiro  Ninguém



**COMPORTAMENTO - Visita de Seguimento**Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006

CVS06/0001

17) Sentiu-se discriminada devido à AIDS nos últimos seis meses: (Pode-se marcar mais de uma opção)

- Não, pois ninguém sabe  
 Não  
 Sim, por família  
 Sim, por parceiro  
 Sim, por amigo  
 Sim, por ex-parceiro  
 Sim, no trabalho  
 Sim, por profissional de saúde  
 Sim, por outros \_\_\_\_\_

**PERGUNTAS SOBRE FUMO, BEBIDAS ALCOÓLICAS E USO DE DROGAS**

18) Tabagismo: você fumou cigarros nos últimos seis meses:

- Sim  Não  IGN  NQI (Se "Não", "IGN" ou "NQI", pular para a questão 20)

19) Número de cigarros por dia, em média:

--	--	--	--	--	--

 IGN

20) Etilismo: você fez uso de bebidas alcoólicas nos últimos seis meses:

- Sim  Não  IGN  NQI (Se "Não", "IGN" ou "NQI", pular para a questão 26)

21) Quando você bebe cerveja, vinho (bebidas fermentadas), qual a quantidade usual:

- 1 a 2 copos  
 3 a 4 copos  
 5 ou mais copos  
 Não bebo cerveja, vinho (bebidas fermentadas)

22) Quando você bebe cachaça, conhaque (bebidas destiladas), qual a quantidade usual:

- 1 a 2 doses  
 3 a 4 doses  
 5 ou mais doses  
 Não bebo cachaça, conhaque (bebidas destiladas)

23) Nos últimos seis meses, quantos dias por mês você fez uso de bebidas alcoólicas, em média:

--	--	--	--	--	--

 IGN

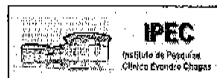
24) Você sentiu necessidade de diminuir a ingestão de bebidas alcoólicas, nos últimos seis meses:

- Sim  Não  IGN  NQI

25) Alguém comentou que você fez uso exagerado de bebidas alcoólicas, nos últimos seis meses:

- Sim  Não  IGN  NQI



**COMPORTAMENTO - Visita de Seguimento**Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006

CVS06/0001

**26) Drogas: você usou drogas, nos últimos seis meses:**
 Sim  Não  IGN  NQI (Se "Não", "IGN" ou "NQI", pular para a questão 29)
**27) Usou:**

	Se "Sim", número aproximado de vezes:		Se "Sim", número aproximado de vezes:
<b>Maconha:</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> IGN	<b>LSD:</b>
<b>Cocaína IV:</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> IGN	<b>Outras:</b>
<b>Cocaína (pó):</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> IGN	<b>Remédios para dormir, sem prescrição médica:</b>
<b>Crack:</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<b>Cola:</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> IGN	<b>Remédios para acalmar, sem prescrição médica:</b>
			<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
			<b>ATENÇÃO: se usou drogas injetáveis, preencher questão 28</b>

**28) Você compartilhou seringa com alguém: (Pode-se marcar mais de uma opção)**
 Não  Sim, com amigos  
 Sim, com parceiro atual  Sim, com familiar  
 Sim, com ex-parceiro  Sim, com outros  
 Sim, com estranhos
**PERGUNTAS SOBRE PARCEIROS E PRÁTICAS SEXUAIS**

**29) Número total de parceiro(s) com os quais teve ou não relações sexuais, nos últimos seis meses:**  IGN  
 OBS: Relações sexuais significa: sexo oral, chupando ou sendo chupada, sexo vaginal e/ou sexo anal (Se "ZERO", pular para a questão 44)

**30) Destes, quantos eram HIV positivos, nos últimos seis meses:**  IGN

**31) Algum destes parceiros faleceu de AIDS, nos últimos seis meses:**

 Sim  Não  IGN  NQI

**32) Você teve algum parceiro usuário de droga injetável (UDI), nos últimos seis meses:**

 Sim  Não  IGN  NQI

**33) Número total de parceiro(s) sexuais, nos últimos seis meses:**  IGN

OBS: Parceiros sexuais: com quem você manteve relações sexuais, que significa sexo oral, chupando ou sendo chupada, sexo vaginal e/ou sexo anal (Se "ZERO", pular para a questão 39)

Abr. 17. 2009 5:04PM Mail IPEC - FIOCRUZ

Nº. 3238 P. 5/23

**COMPORTAMENTO - Visita de Seguimento**Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006

CVS06/0001

**34) Prática(s) sexual(is) nos últimos seis meses:** (Pode-se marcar mais de uma opção)

- Oral receptiva (foi chupada)     Anal (foi penetrada)  
 Oral ativa (chupou)             IGN  
 Vaginal                                 NQI

**35) Você usou/usa preservativos:** (Pode-se marcar mais de uma opção)

- Masculino     Nenhum  
 Feminino     IGN  
 Ambos         NQI

**36) Você teve/tem parceiro(s) testados e que eram (são) HIV positivos:**

- Sim     Não     IGN     NQI    (Se "Sim", responder o bloco I, a seguir - questões 36.1 a 36.11)

**37) Você teve/tem parceiro(s) testados e que eram (são) HIV negativos:**

- Sim     Não     IGN     NQI    (Se "Sim", responder o bloco II, a seguir - questões 37.1 a 37.11)

**38) Você teve/tem parceiro(s) que você não sabia (sabe) se eram (são) positivos ou negativos para o HIV (vírus da AIDS):**

- Sim     Não     IGN     NQI    (Se "Sim", responder o bloco III, a seguir - questões 38.1 a 38.11)

	<b>Bloco I: Parceiros HIV+ testados</b>	<b>Bloco II: Parceiros HIV- testados</b>	<b>Bloco III: Parceiros com sorologia desconhecida para o HIV</b>
- Número de parceiros:	36.1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> IGN	37.1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> IGN	38.1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> IGN
- Número de novos parceiros:	36.2 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> IGN	37.2 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> IGN	38.2 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> IGN
- Parceiro(s) sabia(m) do seu diagnóstico de infecção pelo HIV:	36.3 <input type="checkbox"/> todos eles <input type="checkbox"/> alguns deles <input type="checkbox"/> nenhum deles <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI	37.3 <input type="checkbox"/> todos eles <input type="checkbox"/> alguns deles <input type="checkbox"/> nenhum deles <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI	38.3 <input type="checkbox"/> todos eles <input type="checkbox"/> alguns deles <input type="checkbox"/> nenhum deles <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI
- Teve relações desprotegidas com:	36.4 <input type="checkbox"/> parceiro fixo <input type="checkbox"/> parceiro casual <input type="checkbox"/> ambos <input type="checkbox"/> Não teve relações desprotegidas <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI	37.4 <input type="checkbox"/> parceiro fixo <input type="checkbox"/> parceiro casual <input type="checkbox"/> ambos <input type="checkbox"/> Não teve relações desprotegidas <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI	38.4 <input type="checkbox"/> parceiro fixo <input type="checkbox"/> parceiro casual <input type="checkbox"/> ambos <input type="checkbox"/> Não teve relações desprotegidas <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI



Abr. 17. 2009 5:04PM Mail IPEC - FIOCRUZ

Nº. 3238 P. 6/23

**COMPORTAMENTO - Visita de Seguimento**Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006

CVS06/0001



	<b>Bloco I: Parceiros HIV+ testados</b>	<b>Bloco II: Parceiros HIV- testados</b>	<b>Bloco III: Parceiros com sorologia desconhecida para o HIV</b>
<b>- As relações sexuais desprotegidas foram acidentais:</b>	<b>36.5</b> <input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Na maioria das vezes <input type="checkbox"/> Em algumas <input type="checkbox"/> Em nenhuma <input type="checkbox"/> Não teve relações desprotegidas <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI	<b>37.5</b> <input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Na maioria das vezes <input type="checkbox"/> Em algumas <input type="checkbox"/> Em nenhuma <input type="checkbox"/> Não teve relações desprotegidas <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI	<b>38.5</b> <input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Na maioria das vezes <input type="checkbox"/> Em algumas <input type="checkbox"/> Em nenhuma <input type="checkbox"/> Não teve relações desprotegidas <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI
<b>- Seu(s) parceiro(s) concorda(ram) em usar preservativos:</b>	<b>36.6</b> <input type="checkbox"/> Todos eles <input type="checkbox"/> A maioria <input type="checkbox"/> Alguns deles <input type="checkbox"/> Nenhum deles <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI	<b>37.6</b> <input type="checkbox"/> Todos eles <input type="checkbox"/> A maioria <input type="checkbox"/> Alguns deles <input type="checkbox"/> Nenhum deles <input checked="" type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI	<b>38.6</b> <input type="checkbox"/> Todos eles <input type="checkbox"/> A maioria <input type="checkbox"/> Alguns deles <input type="checkbox"/> Nenhum deles <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI
<b>- Você teve contato com esperma quando fez sexo oral:</b>	<b>36.7</b> <input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Na maioria das vezes <input type="checkbox"/> Algumas vezes <input checked="" type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Não praticou sexo oral ativo (chupou) <input checked="" type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI	<b>37.7</b> <input checked="" type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Na maioria das vezes <input type="checkbox"/> Algumas vezes <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Não praticou sexo oral ativo (chupou) <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI	<b>38.7</b> <input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Na maioria das vezes <input type="checkbox"/> Algumas vezes <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Não praticou sexo oral ativo (chupou) <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI
<b>- O(s) seu(s) parceiro(s) teve(tiveram) contato com secreção vaginal quando fez (fizeram) sexo oral com você:</b>	<b>36.8</b> <input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Na maioria das vezes <input checked="" type="checkbox"/> Algumas vezes <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Não praticou sexo oral receptivo (chupada) <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI	<b>37.8</b> <input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Na maioria das vezes <input type="checkbox"/> Algumas vezes <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Não praticou sexo oral receptivo (chupada) <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI	<b>38.8</b> <input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Na maioria das vezes <input type="checkbox"/> Algumas vezes <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Não praticou sexo oral receptivo (chupada) <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> NQI



**COMPORTAMENTO - Visita de Seguimento**Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006

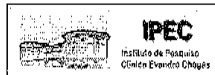
CVS06/0001



<b>Bloco I: Parceiros HIV+ testados</b>	<b>Bloco II: Parceiros HIV- testados</b>	<b>Bloco III: Parceiros com sorologia desconhecida para o HIV</b>
<p><b>36.9</b></p> <p><b>- O(s) seu(s) parceiro(s) teve(tiveram) contato com sangue menstrual quando fez (fizeram) sexo oral com você:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Na maioria das vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Algumas vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Não praticou sexo oral receptivo</p> <p><input type="checkbox"/> Não menstrua mais</p> <p><input type="checkbox"/> IGN</p> <p><input type="checkbox"/> NQI</p>	<p><b>37.9</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Na maioria das vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Algumas vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Não praticou sexo oral receptivo</p> <p><input type="checkbox"/> Não menstrua mais</p> <p><input type="checkbox"/> IGN</p> <p><input type="checkbox"/> NQI</p>	<p><b>38.9</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Na maioria das vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Algumas vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Não praticou sexo oral receptivo</p> <p><input type="checkbox"/> Não menstrua mais</p> <p><input type="checkbox"/> IGN</p> <p><input type="checkbox"/> NQI</p>
<p><b>36.10</b></p> <p><b>- Você usou preservativos para sexo vaginal:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Na maioria</p> <p><input type="checkbox"/> Algumas vezes das vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Não praticou sexo vaginal</p> <p><input type="checkbox"/> IGN</p> <p><input type="checkbox"/> NQI</p>	<p><b>37.10</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Na maioria</p> <p><input type="checkbox"/> Algumas vezes das vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Não praticou sexo vaginal</p> <p><input type="checkbox"/> IGN</p> <p><input type="checkbox"/> NQI</p>	<p><b>38.10</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Na maioria</p> <p><input type="checkbox"/> Algumas vezes das vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Não praticou sexo vaginal</p> <p><input type="checkbox"/> IGN</p> <p><input type="checkbox"/> NQI</p>
<p><b>36.11</b></p> <p><b>- Você usou preservativos para sexo anal:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Na maioria</p> <p><input type="checkbox"/> Algumas vezes das vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Não praticou sexo anal</p> <p><input type="checkbox"/> IGN</p> <p><input type="checkbox"/> NQI</p>	<p><b>37.11</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Na maioria</p> <p><input type="checkbox"/> Algumas vezes das vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Não praticou sexo anal</p> <p><input type="checkbox"/> IGN</p> <p><input type="checkbox"/> NQI</p>	<p><b>38.11</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Na maioria</p> <p><input type="checkbox"/> Algumas vezes das vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Não praticou sexo anal</p> <p><input type="checkbox"/> IGN</p> <p><input type="checkbox"/> NQI</p>





**COMPORTAMENTO - Visita de Seguimento**Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006

CVS06/0001



39) Número total de parceiro(s) com os quais mantém, ou não, relações sexuais, atualmente:

 IGN

Relações sexuais significa: sexo oral, chupando ou sendo chupada, sexo vaginal e/ou sexo anal

(Se "ZERO", pular para a questão 44)

40) Destes parceiros atuais, quantos são HIV+:

 IGN

41) Número total de parceiros sexuais, atualmente:

 IGN

Parceiros sexuais: com quem você mantém relações sexuais, que significa sexo oral, chupando ou sendo chupada, sexo vaginal e/ou sexo anal

(Se "ZERO", pular para a questão 44)

42) Destes parceiros sexuais atuais, quantos são HIV+:

 IGN

43) Tem atualmente (um ou mais) parceiro(s) usuário(s) de droga injetável (UDI):

 Sim  Não  Sem parceiro  IGN  NQI

44) Quando foi a sua última relação sexual (mês e ano):


 IGN

45) Você usou preservativos nesta última relação sexual:

 Sim  Não  IGN  NQI
**PERGUNTAS SOBRE ABUSO E VIOLÊNCIA SEXUAL**

46) Sexo não consentido nos últimos seis meses (ESTUPRO):

 Sim  Não  IGN  NQI (Se "Não", "IGN" ou "NQI", pular para a questão 51)

47) Sexo não consentido por: (Pode-se marcar mais de uma opção)

 Familiar  Parceiro  Ex-parceiro  Estranho  Outro

48) Sexo não consentido resultando em gravidez:

 Sim  Não  IGN  NQI

49) Sexo não consentido - teve assistência médica:

 Sim  Não  IGN  NQI

50) Sexo não consentido foi notificado judicialmente:

 Sim  Não  IGN  NQI

51) Sofreu alguma agressão física não ligada diretamente à prática sexual (VIOLÊNCIA):

 Sim  Não  IGN  NQI (Se "Não", "IGN" ou "NQI", pular para a questão 57)

Abr. 17. 2009 5:04PM Mail IPEC - FIOCRUZ

Nº. 3238 P. 9/23

**COMPORTAMENTO - Visita de Seguimento**Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006

CVS06/0001

52) A agressão física foi por: (Pode-se marcar mais de uma opção)
 Familiar  Parceiro  Ex-parceiro  Estranho  Outro

53) Esta agressão física foi durante a gravidez:

 Sim  Não  IGN  NQI

54) Esta agressão física se agravou durante o período da gravidez:

 Sim  Não  IGN  NQI

55) Agressão física - teve assistência médica:

 Sim  Não  IGN  NQI

56) Agressão física foi notificada judicialmente:

 Sim  Não  IGN  NQI

57) Alguma pessoa foi recentemente diagnosticada como sendo portadora do HIV (vírus da AIDS) na família:

(Pode-se marcar mais de uma opção)
 Sim, parceiro  Sim, irmã/irmão

 Sim, mãe  Sim, tios

 Sim, pai  Sim, outros

 Sim, filho  Não

DRAFT



## Anexo 2 – Instrumento de coleta de dados do Setor de Ginecologia do IPEC / FIOCRUZ. “GINECOLÓGICO/QUEIXAS ATUAIS”

Abr. 17. 2009 5:04PM Mail IPEC - FIOCRUZ

Nº. 3238 P. 10/23



### GINECOLÓGICO - Visita de Seguimento

Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2005

GVS0001/06

Visita:   Número Coorte:      Registro HEC:      Data da entrevista:  /  /    Iniciais do Entrevistador:   

Assinatura

Aplicar as perguntas relativas aos últimos seis meses, ou seja, de  /  /     até hoje.

01) Menstruou nos últimos seis meses:

 sim  não  ign  nqiSe "NÃO", "IGN" ou "NQi"  
pular para a questão 04

02) Ciclos menstruais:

 regulares  irregulares

03) Alterações menstruais:

(pode-se marcar mais de uma opção)

- amenorréia
- hipermenorréia
- hipomenorréia
- polimenorréia
- oligomenorréia
- nenhuma

04) Idade na menopausa (anos):

   Não se aplica

05) Laqueadura feita após a última consulta ginecológica:

 sim  não  ign Se "SIM",  
pular para a questão 20Se sim, data:  /  /    

06) Histerectomia feita após a última consulta ginecológica:

 sim  não  ign Se "SIM",  
pular para a questão 20Se sim, data:  /  /    

07) Quantas vezes engravidou nos últimos seis meses:

 NÃO incluir gestações ocorridas há  
mais de seis meses, ou seja,  
gestações que já foram contempladas  
na visita anterior.Preencher um formulário "HISTÓRIA DA  
GESTAÇÃO" para cada ocorrência de  
gestação neste novo período.

08) Você está grávida:

 sim não ignSe "NÃO" ou "IGN",  
pular para a questão 10

09) Idade gestacional (semanas):

10) Você pariu nos últimos seis meses:

 sim  não Se "NÃO", pular para a questão 17

Se "SIM", registrar abaixo somente o que ocorreu nos últimos seis meses

11) Parto:

 prematuro  à termo

12) Número de partos normais:

   IGN

13) Número de cesáreas eletivas:

   IGN

14) Número de cesáreas de urgência:

   IGN

15) Número de filhos que nasceram mortos (natimortos):

   IGN

16) Você amamentou seu(s) filho(s) recém-nascido(s):

 sim  não

**GINECOLÓGICO - Visita de Seguimento**Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2005

GVS0001/08



17) Número de abortos após a última consulta ginecológica:

 IGN
(Se "ZERO",  
pular para a questão 20)

18) Quantos abortos espontâneos nos últimos seis meses:

 IGN

19) Quantos abortos provocados nos últimos seis meses:

 IGN

20) Você sentiu vontade de engravidar nos últimos seis meses:

- sim  
 não  
 ign  
 nqi

21) Você deseja engravidar nos próximos 6 meses:

- sim  
 não  
 ign

22) Seu parceiro deseja ter filhos:

- sim  
 não  
 sem parceiro  
 ign

23) Você tentou engravidar nos últimos 6 meses:

- sim (Se "Sim", responder as perguntas a seguir)  
 não  
 ign

24) Como você tentou engravidar nos últimos 6 meses:  
(Marque todas as opções que se aplicarem)

- interrompeu uso de contraceptivo  
 coito sem uso de preservativo → N° de vezes: 
  
 auto-inseminação com seringa → N° de vezes:

25) Número de filhos vivos:

 IGN

26) Número de filhos falecidos de AIDS:

 IGN

27) Número de filhos ainda sem resultado definitivo para o teste da AIDS e que podem ter sido expostos ao vírus durante a gestação:

 IGN

28) Número de filhos HIV positivos, possivelmente expostos ao vírus durante a gestação:

 IGN

29) Número de filhos HIV negativos, que podem ter sido expostos ao vírus durante a gestação:

 IGN

30) Número de filhos HIV positivos, e que foram amamentados ao seio:

 IGN

31) Número de filhos HIV negativos, que podem ter sido expostos ao vírus durante a gestação e que foram amamentados ao seio:

 IGN




**GINECOLÓGICO - Visita de Seguimento**

Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2005



32) Método(s) anticoncepcional (ais) usados:  Não se aplica (No caso de Menopausa ou Histerectomia)

	Nos últimos seis meses:			Atualmente:		
Nenhum:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Pílula:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Contraceptivo Injetável:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Preservativos masculinos:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
DIU:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Preservativos femininos:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Diafragma:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Espemicida:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Tabela:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Coito Interrompido:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Vasectomia:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Data: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>						
Outros:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Contraceptivo de Emergência:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Se "Sim", n° de vezes que usou: <input type="text"/>						

33) DST e/ou outra infecção ginecológica nos últimos seis meses:  
 sim  não  ign (Se "NÃO" ou "IGN" pular para a questão 34)

Sífilis:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Gonorréia:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Clamídia:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Candidíase vaginal:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Tricomoníase:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Herpes genital (vesículas/úlceras):	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Herpes anal (vesículas/úlceras):	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Herpes labial:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Condiloma genital:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Condiloma anal:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Cancróide:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Molusco contagioso (genital/anal):	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Doença inflamatória pélvica:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Linfogranuloma venéreo:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Vaginose bacteriana:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign
Outras:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> ign

34) Histerectomia:  
 sim  não  ign (Se "SIM", pular para a questão 36)

35) Miomatose:  
 sim  não  ign

36) Outra intercorrência ginecológica:  
 sim  não  ign

Se "SIM", especificar:

37) Há quanto tempo fez seu último exame ginecológico (meses):

IGN

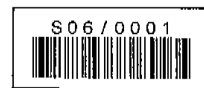
38) Você completou as três doses da vacinação contra hepatite B:

sim  não  ign





**GINECOLÓGICO / QUEIXAS ATUAIS**  
Modificado para verificação e teste em  
Fevereiro/2006



Visita:

 / 

Número Coorte:

Registro HEC:

Data da Entrevista:

 /  /    

Iniciais do Entrevistador:

Assinatura

1) Atualmente está com corrimento:

 Sim  Não

2) Cor:

- Transparente  
 Branco  
 Amarelado/Purulento  
 Acizentado  
 Sanguinolento  
 Outro

3) Características do corrimento:

- Normal  
 Homogêneo  
 Flocular  
 Bolhoso  
 Outro

4) Odor:

 Sim  Não

5) Atualmente está com prurido:

 Sim  Não

13) Sangramento vaginal fora do período menstrual:

 Sim  Não  Ignorado

6) Atualmente está com dor pélvica:

 Sim  Não

14) Hipermenorréia:

 Sim  Não

7) Dispareunia:

 Sim  Não  Sem atividade sexual

15) Dismenorréia:

 Sim  Não

8) Sangramento pós-coito:

 Sim  Não  Sem atividade sexual

16) Mastalgia:

 Sim  Não

9) Ardência ao urinar:

 Sim  Não

17) "Caroços" (nódulos) nos seios:

 Sim  Não  Ignorado

10) Polaciúria:

 Sim  Não

18) Descarga papilar:

 Sim  Não

11) Lesões genitais:

 Sim  Não

19) Relação sexual desprotegida com suposto risco de gravidez:

 Sim  Não

12) Lesões anais:

 Sim  Não

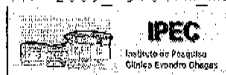
Draft



**Anexo 3 – Instrumento de coleta de dados do Setor de Ginecologia do IPEC /  
FIOCRUZ. “EXAME GINECOLÓGICO”**

Abr. 17. 2009\_ 5:04PM Mail IPEC - FIOCRUZ

Nº. 3238 P. 14/23



**EXAME GINECOLÓGICO**  
Modificação para verificação e teste  
Fevereiro/2006



Visita:

Número Coorte:

Registro HEC:

Data da entrevista:

 /  / 

Iniciais do Entrevistador:

Assinatura

**MAMAS:**

01) Alterações:

 Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a Questão 11)

02) Mama alterada:

 Regulares  Irregulares  Não Avaliado

03) Nodulação:

 Sim  Não  NA

04) Ulceração:

 Sim  Não  NA

05) Descarga papilar:

 Sim  Não  NA

06) Linfonodos axilares:

 Sim  Não  NA

07) Linfonodos supraclaviculares:

 Sim  Não  NA

08) Condensação:

 Sim  Não  NA

09) Outros:

 Sim  Não  NA

10) Especificar:

---



---

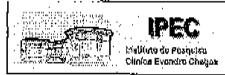
**VULVA:**

11) Alterações:

 Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 24)

12) Lesões:

 Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 18)

**EXAME GINECOLÓGICO**  
Modificado para verificação e teste.  
Fevereiro/2006



**13) Lesão ulcerada:**

Sim  Não  NA

Número:

Tamanho da maior lesão (cm):

 , 

**14) Lesão vesiculosa:**

Sim  Não  NA

**15) Lesão vegetante:**

Sim  Não  NA

Número:

Tamanho da maior lesão (cm):

 , 

**16) Lesão plana:**

Sim  Não  NA

Número:

Tamanho da maior lesão (cm):

 , 

**17) Lesão papulosa:**

Sim  Não  NA

**18) Bartholinite:**

Sim  Não  NA

**19) Skenite:**

Sim  Não  NA

**20) Fissuras:**

Sim  Não  NA

**21) Pigmentação:**

Hipopigmentação  Hiperpigmentação  Ausência de pigmentação  Normal

**22) Outros:**

Sim  Não  NA

**23) Especificar:**

---

---

**URETRA:**

**24) Doçorosa:**

Sim  Não  NA

**25) Espessada:**

Sim  Não  NA





**EXAME GINECOLÓGICO**  
Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006



**26) Secreção:**

Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 30)

**27) Cor da secreção:**

Amarelada  Sanguinolenta  Esbranquiçada  Esverdeada

**28) Outros:**

Sim  Não  NA

**29) Especificar:**

---



---

**VAGINA:**

**30) Alterações:**

Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 41)

**31) Secreção:**

Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 35)

**32) Cor da secreção:**

Esbranquiçada  Sanguinolenta  Amarelo-esverdeada  Acinzentada  NA

**33) Consistência:**

Fluida  Aderente/Floculada  NA

**34) Volume:**

Abundante  Escasso  NA

**35) Lesão:**

Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 41)

**36) Lesão ulcerada:**

Sim  Não  NA

Número:

--	--

Tamanho da maior lesão (cm):

--	--	--	--

**37) Lesão vegetante:**

Sim  Não  NA

Número:

--	--

Tamanho da maior lesão (cm):

--	--	--	--

**38) Lesão fistulosa:**

Sim  Não  NA

**39) Outros:**

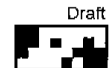
Sim  Não  IGN  NA

**40) Especificar:**

---

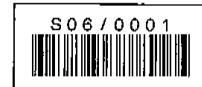


---





**EXAME GINECOLÓGICO**  
Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006



**COLO DO ÚTERO:**

**41) Presente:**

Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 53)

**42) Alterações:**

Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 53)

**43) Sangramento:**

Sim  Não  NA

**44) Hiperemia:**

Sim  Não  NA

**45) Muco cervical:**

Sim  Não  NA

**46) Ectopia (mácula rubra):**

Sim  Não  NA

**47) Lesão plana:**

Sim  Não  NA

Número:

Tamanho da maior lesão (cm):

,

**48) Lesão polipóide:**

Sim  Não  NA

**49) Lesão ulcerada:**

Sim  Não  NA

Número:

Tamanho da maior lesão (cm):

,

**50) Lesão vegetante:**

Sim  Não  NA

Número:

Tamanho da maior lesão (cm):

,

**51) Outros:**

Sim  Não  NA

**52) Especificar:**

---



---

**TOQUE:**

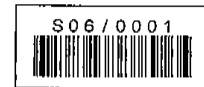
**53) Doloroso:**

Sim  Não  NA





**EXAME GINECOLÓGICO**  
Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006

**ÚTERO:****54) Presente:**

Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 62)

**55) Alterações:**

Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 62)

**56) Volume aumentado:**

Sim  Não  NA

**57) Consistência:**

Normal  Anormal  NA (Se "Normal", pular para a questão 59)

**58) Consistência anormal:**

Endurecida  Amolecida  Outra

**59) Forma irregular:**

Sim  Não  NA

**60) Mobilidade:**

Normal  Reduzida  Fixa  IGN  NA

**61) Dor à mobilização:**

Sim  Não  NA

**REGIÃO ANEXIAL:****62) Alterações:**

Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a Questão 69)

**63) Anexos alterados:**

Direito  Esquerdo  Ambos

**64) Volume:**

Normal  5 cm  <5 cm  NA

**Anexo com maior volume:**

Direito  Esquerdo

**65) Consistência:**

Cística  Sólida  Mista  NA

**66) Dor à palpação:**

Direito  Esquerdo  Ambos  Não

**67) Outros:**

Sim  Não  NA

**68) Especificar:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**EXAME GINECOLÓGICO**  
Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006



**REGIÃO PERINEAL:**

69) Alterações:

Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 77)

70) Lesão plana:

Sim  Não  NA

Número:

Tamanho da maior lesão (cm):

  , 

71) Lesão ulcerada:

Sim  Não  NA

Número:

Tamanho da maior lesão (cm):

  , 

72) Lesão vesiculosa:

Sim  Não  NA

73) Lesão vegetante:

Sim  Não  NA

74) Lesão fistulosa:

Sim  Não  NA

Número:

Tamanho da maior lesão (cm):

  , 

75) Outros:

Sim  Não  NA

76) Especificar:

---



---

**REGIÃO ANAL:**

77) Alterações:

Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 89)

78) Lesão:

Sim  Não  NA (Se "Não" ou "NA", pular para a questão 88)

79) Eritema:

Sim  Não  NA

80) Edema:

Sim  Não  NA

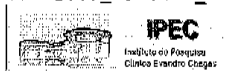
81) Hemorróida:

Sim  Não  NA

82) Fissura:

Sim  Não  NA





**EXAME GINECOLÓGICO**  
Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006

S06/0001

**83) Lesão plana:**
 Sim  Não  NA

Número:

Tamanho da maior lesão (cm):

  , 
**84) Lesão ulcerada:**
 Sim  Não  NA

Número:

Tamanho da maior lesão (cm):

  , 
**85) Lesão vesiculosa:**
 Sim  Não  NA
**86) Lesão vegetante:**
 Sim  Não  NA

Número:

Tamanho da maior lesão (cm):

  , 
**87) Lesão fistulosa:**
 Sim  Não  NA
**88) Secreção:**
 Sim  Não  NA
**89) Realizada coleta de amostras para exames laboratoriais:**
 Sim  Não  NA (Se "Sim", preencher Questionário de LABORATÓRIO GINECOLÓGICO)
**90) Diagnóstico clínico-ginecológico:**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Vaginose bacteriana    | <input type="checkbox"/> Condiloma anal   |
| <input type="checkbox"/> Trichomoníase          | <input type="checkbox"/> Herpes genital   |
| <input type="checkbox"/> Candidíase genital     | <input type="checkbox"/> Herpes anal  |
| <input type="checkbox"/> Candidíase anal        | <input type="checkbox"/> Sífilis  |
| <input type="checkbox"/> Clamídia               | <input type="checkbox"/> Câncer mole  |
| <input type="checkbox"/> Gonorréia              | <input type="checkbox"/> Molusco contagioso   |
| <input type="checkbox"/> Cervicite inespecífica | <input type="checkbox"/> Outros (Se "Outros", preencher questão 91.<br>Caso contrário, encerre o questionário aqui) |
| <input type="checkbox"/> Condiloma genital      |   |

**91 - Outros diagnósticos:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> DTPA                  | <input type="checkbox"/> Dor pélvica   |
| <input type="checkbox"/> Alteração menstrual   | <input type="checkbox"/> Tumor uterino |
| <input type="checkbox"/> Doença mamária        | <input type="checkbox"/> Tumor anexial |
| <input type="checkbox"/> Patologia endometrial | <input type="checkbox"/> Outros        |



### Anexo 4 – Instrumento de coleta de dados do Setor de Ginecologia do IPEC / FIOCRUZ. “LABORATÓRIO GINECOLÓGICO”

Abr. 17. 2009 5:04PM Mail IPEC - FIOCRUZ

Nº. 3238 P. 21/23



#### LABORATÓRIO GINECOLÓGICO

Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006



Visita:

Número Coorte:

Registro HEC:

Data da entrevista:

 /  / 

Iniciais do Entrevistador:

Assinatura

**1 - Exame direto realizado:**

Sim  Não  IGN  NA

Se "Sim", especifique a data

 /  / 

**2 - Presença de hifas:**

Sim  Não  IGN  NA

**3 - Presença de tricomonas**

Sim  Não  IGN  NA

**4 - Ph**

>4.5  <4.5  =4.5  IGN  NA

**5 - Presença de 'clue cells':**

Sim  Não  IGN  NA

**6 - Teste Whiff:**

Sim  Não  IGN  NA

**7 - Colpocitológico oncócito triplíce: (Pode-se marcar mais de uma opção)**

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Normal                       | <input type="checkbox"/> HPV               |
| <input type="checkbox"/> Inflamatório inespecífico    | <input type="checkbox"/> LSIL              |
| <input type="checkbox"/> Inflamatório por Gardnerella | <input type="checkbox"/> HSIL              |
| <input type="checkbox"/> Inflamatório por cândida     | <input type="checkbox"/> Carcinoma Invasor |
| <input type="checkbox"/> Inflamatório por trichomonas | <input type="checkbox"/> Colpite atrófica  |
| <input type="checkbox"/> ASCUS                        | <input type="checkbox"/> Não realizado     |
| <input type="checkbox"/> AGUS                         |  |

Se "Sim", especifique a data

 /  / 

Aguardando Resultado

**8 - GRAM Score NUGENT:**

0-3  4-6  7-8  >=9  Não realizado

**9 - Bacteriologia/Cultura (fundo de saco/vagina/cervix): (Pode-se marcar mais de uma opção)**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Negativa                  | <input type="checkbox"/> Cândida       |
| <input type="checkbox"/> Diplococos Gram-Negativos | <input type="checkbox"/> Lactobacilos  |
| <input type="checkbox"/> Gardnerella               | <input type="checkbox"/> Não Realizada |
| <input type="checkbox"/> Outros                    |  |

Se "Sim", especifique a data

 /  / 

Aguardando resultado

**10 - LCR para clamídia (Urina):**

Positiva  Negativa  Não realizado

Se "Positiva", especifique a data

 /  / 

Aguardando resultado

**11 - LCR para Neisseria (Urina):**

Positiva  Negativa  Não realizado

Se "Positiva", especifique a data

 /  / 

Aguardando resultado





**LABORATÓRIO GINECOLÓGICO**

Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006



**12 - Captura Híbrida para HPV:**

- Positiva
- Negativa
- Não realizado

(Se "Negativa" ou "Não realizada", pular para a Questão 14)

**Especifique a data**

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

- Aguardando resultado

**13 - Genotipagem do HPV:**

- Oncogênico
- Não Oncogênico
- Ambos

**14 - RLU:**

- Aguardando resultado

**15 - VDRL:**

- Reativo
- Não Reativo
- Indeterminado
- Não realizado

**Especifique a data**

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

- Aguardando resultado

**16 - TPHA:**

- Positivo
- Negativo
- Indeterminado
- Não realizado
- Aguardando resultado

**17 - HBSAG:**

- Reativo
- Não Reativo
- Indeterminado
- Não realizado

**Especifique a data**

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

- Aguardando resultado

**18 - Anti - HBS:**

- Reativo
- Não Reativo
- Indeterminado
- Não realizado
- Aguardando resultado

**19 - Anti - HBC:**

- Reativo
- Não Reativo
- Indeterminado
- Não realizado
- Aguardando resultado

**20 - Anti - HCV:**

- Reativo
- Não Reativo
- Indeterminado
- Não realizado

**Especifique a data**

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

- Aguardando resultado

**21 - DIAGNÓSTICO DEFINITIVO (CLÍNICO-LABORATORIAL):**

**Vaginose bacteriana**

- Sim
- Não
- NA

**Vaginose bacteriana diagnosticada por critérios de Amsel:**

- Sim
- Não
- NA

**Vaginose bacteriana diagnosticada por critérios de Nugent:**

- Sim
- Não
- NA

**Tricomoníase**

- Sim
- Não
- Indeterminado
- NA

**Candidíase genital**

- Sim
- Não
- Indeterminado
- NA



**LABORATÓRIO GINECOLÓGICO**Modificado para verificação e teste  
Fevereiro/2006

S0001/06

**Clamídia** Sim  Não  Indeterminado  NA**Gonorréia** Sim  Não  Indeterminado  NA**Cervicite inespecífica** Sim  Não  Indeterminado  NA**Condiloma genital** Sim  Não  Indeterminado  NA**Infecção por HPV** Sim  Não  Indeterminado  NA**L.SIL** Sim  Não  Indeterminado  NA**H.SIL** Sim  Não  Indeterminado  NA**Carcinoma invasor** Sim  Não  Indeterminado  NA**Herpes genital em atividade** Sim  Não  Indeterminado  NA**Sífilis - infecção atual** Sim  Não  Indeterminado  NA**Sífilis - cicatriz sorológica** Sim  Não  Indeterminado  NA**Cancro mole** Sim  Não  Indeterminado  NA**Ulceração genital inespecífica** Sim  Não  Indeterminado  NA**Molusco contagioso** Sim  Não  Indeterminado  NA**Hepatite B** Sim  Não  Indeterminado  NA**Hepatite C** Sim  Não  Indeterminado  NA**Vacinação/imunização contra Hepatite B** Sim  Não  Indeterminado  NA**Atenção: Para uso da Central de Dados**Situação do questionário:  Finalizado





## Anexo 6 – Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IFF/FIOCRUZ.

**Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa**

Título do Projeto: Risco de Lesão intra-epitelial cervical em mulheres com HIV/AIDS correlacionando: imunossupressão e uso de terapia anti-retroviral potente.		
Pesquisador Responsável Dra. Vânia Stiepanowez de Oliveira Rocha		
Data da Versão 07/05/2008	Cadastro FR191152	Data do Parecer 02/07/2008
Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais		
Objetivos do Projeto Estimar o risco de lesão intra-epitelial cervical em mulheres infectadas pelo HIV, acompanhadas no IPEC e no IFF, correlacionando esta ocorrência ao estado imunológico das pacientes e ao uso de terapia antiretroviral potente.		
Sumário do Projeto Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que será conduzido no âmbito de uma coorte de mulheres com HIV/AIDS, em acompanhamento prospectivo de forma conjunta em duas unidades de saúde da FIOCRUZ.		

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de identificação

Introdução	Adequada
------------	----------

Comentários sobre a Introdução  
Súcinta, apresenta de forma clara o problema a ser pesquisado.

Objetivos	Adequados
-----------	-----------

Comentários sobre os Objetivos  
Claros e bem especificados.

Pacientes e Métodos	Situação
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 144 Local IFF
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Menores de 18 anos
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crêterios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco-benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Não se aplica
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

APROVADO

Válido Até 31/03/2005

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ  
Telefone: 2552-8491 / 2554-1700 r. 1730

Página 1-2  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Não informa se haverá alguma conduta diferenciada para os adolescentes.

Cronograma	Comentário
Data de início prevista	
Data de término prevista	
Orçamento	Adequado
Fonte de financiamento externa	Não

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento  
Precisa ser ajustado ao tempo correto. Não poderia iniciar antes do parecer do Comitê.

Referências Bibliográficas	Adequadas
----------------------------	-----------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

Relevante e bem estruturado.

APROVADO

Válido Até 31/03/2005

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ  
Telefone: 2552-8491 / 2554-1700 r. 1730

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)