

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS ARARANGUÁ
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Pâmela Raquel Coradeschi

**HPV E LESÕES INTRAEPITELIAIS DO COLO UTERINO EM MULHERES
HIV POSITIVAS E NEGATIVAS NA CIDADE DE FLORIANÓPOLIS**

Araranguá

2022

Pâmela Raquel Coradeschi

**HPV E LESÕES INTRAEPITELIAIS DO COLO UTERINO EM MULHERES
HIV POSITIVAS E NEGATIVAS NA CIDADE DE FLORIANÓPOLIS**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em
Medicina da Universidade Federal de Santa
Catarina como requisito para a obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Iane Maria Teixeira Dagostin

Coorientador: Prof. Dr. Edison Natal Fedrizzi

Araranguá

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Coradeschi, Pâmela Raquel
HPV E LESÕES INTRAEPITELIAIS DO COLO UTERINO EM MULHERES
HIV POSITIVAS E NEGATIVAS NA CIDADE DE FLORIANÓPOLIS /
Pâmela Raquel Coradeschi ; orientador, Iane Maria Teixeira
Dagostin, coorientador, Edison Natal Fedrizzi, 2022.
32 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá,
Graduação em Medicina, Araranguá, 2022.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. HPV; . 3. HIV; . 4. lesões
intraepiteliais cervicais; . 5. prevalência.. I. Dagostin,
Iane Maria Teixeira . II. Fedrizzi, Edison Natal . III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Medicina. IV. Título.

Pâmela Raquel Coradeschi

**HPV E LESÕES INTRAEPITELIAIS DO COLO UTERINO EM MULHERES
HIV POSITIVAS E NEGATIVAS NA CIDADE DE FLORIANÓPOLIS**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharelado em Medicina e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação de Medicina.

Local, 26 de julho de 2022.

Prof. Dra. Ana Carolina Lobor Cancelier
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof.(a) Iane Maria Teixeira Dagostin
Orientadora
Instituição UFSC

Prof. Dr. Roger Flores Ceccon
Avaliador
Instituição UFSC

Prof. Arthur Tavares Corrêa Dias
Avaliador
Instituição UFSC

Este trabalho é dedicado ao meu mestre Prof. Dr. Edison Natal Fedrizzi, meus pais e a minha eterna amiga, Priscila Carniel.

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, que sempre tem reservado o melhor para mim. Por ter realizado meus sonhos mesmo quando eu já os havia esquecido. Por ter feito não a minha, mas a Sua vontade: boa, perfeita e agradável.

Ao meu pai, Antônio Coradeschi (in memorian), pelo exemplo e amor, que ajudaram em muito a definir o meu caráter, e cujas lembranças estarão sempre na minha memória.

A minha mãe, Luciana Koerich Coradeschi, primeira pessoa que me incentivou a trilhar os caminhos da educação. Obrigada por não ter desistido disso nem mesmo quando as dificuldades nos acometeram e por estar fazendo o possível e o impossível para que eu estivesse aqui hoje.

As minhas irmãs, Pollyana Caroline Coradeschi e Ana Paula Coradeschi. Obrigada por sempre orarem por mim, torcerem pelo meu sucesso e acreditarem nas minhas qualidades. Espero sempre orgulhar vocês, e com este trabalho não é diferente.

Ao meu namorado, Amarildo Nazareno Stahelin Júnior, por ser meu parceiro não somente no amor, mas também na vida. Por ter acolhido meu sonho e ter feito dele seu também. Obrigada por todo o apoio e compreensão nesses últimos tempos, pelo incentivo de sempre e a confiança incondicional na minha capacidade.

Ao prof. Dr. Edison Natal Fedrizzi, meu coorientador, por ter me acolhido com tanto carinho. Obrigada por todos os conselhos – acadêmicos e da vida –, pela ética, paciência e maestria com que conduziu esse trabalho. Obrigada por ser meu role model da Medicina, exemplo de médico, professor e pesquisador. Quando crescer quero ser como você. Sua importância nesse trabalho foi estatisticamente significativa ($p < 0.05$).

A profa. Iane Dagostin, por todo o auxílio e cooperação desenvolvendo e escrevendo esse estudo.

As professoras Dra. Maruí Corseli e Dra. Simone Antunez, por toda a dedicação dispensada a esse trabalho: por ter me ensinado o risco de viés, a análise da qualidade da evidência e a como rodar um banco de dados no STATA.

A todas as mulheres que se dispuseram a participar do estudo, meu muito obrigada!

A Barbara Schwabe e Natalia Rengel que contribuíram para que eu chegasse aqui hoje. Esse trabalho aqui também tem um pedacinho de vocês: Os meus mais sinceros agradecimentos.

Aos meus amigos Ana Paula Mayra, Ângela Zago, Edson Santos, Letícia Silva e Letícia Silveira, por toda a amizade, companheirismo e apoio dentro e fora da faculdade. Aos demais amigos que conquistei no curso, pois certamente que vocês contribuíram para que a graduação se tornasse o melhor momento da minha vida. Esse trabalho aqui também tem um pedacinho de vocês: Os meus mais sinceros agradecimentos.

Por último, agradeço a minha melhor amiga, Priscila Carniel (in memorian), uma menina meiga, companheira e iluminada, meu exemplo de força e determinação, que tive a honra de participar da sua vida, mesmo que de forma breve. Priscila sempre lutou por seus

objetivos, e apesar de todas suas dificuldades detinha dentro de si uma força e um desejo enorme em se tornar médica. Hoje, junto a Deus, me espelho em sua garra e luto por nós duas para a realização do nosso sonho: nos tornarmos médicas! Dedico essa conquista a você, minha amiga!

“Ao examinar a doença, ganhamos sabedoria sobre anatomia, fisiologia e biologia. Ao examinar a pessoa com doença, ganhamos a sabedoria sobre a vida” (Oliver Sacks).

RESUMO

Objetivo: Comparar a prevalência da infecção pelo HPV e das lesões intraepiteliais do colo de útero em mulheres HIV positivas e negativas e descrever os possíveis fatores de risco associado. **Métodos:** A amostra foi composta por 50 mulheres HIV positivas (grupo de estudo) e 50 mulheres HIV negativas (grupo controle) recrutadas no sistema público de saúde de Florianópolis durante os meses de janeiro a abril de 2022. Foram coletadas amostras cervicais para análise citológica e para detecção do DNA HPV de alto risco oncogênico, por reação em cadeia da polimerase (PCR). As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado, com nível de significância estabelecido ao nível de 5%. **Resultados:** A infecção pelo HPV foi mais prevalente no grupo controle, entretanto, as mulheres HIV positivas tiveram uma maior frequência de lesões intraepiteliais diagnosticadas na citologia. **Conclusão:** A prevalência de lesões intraepiteliais do colo do útero em mulheres infectadas pelo HIV maior do que em mulheres sem infecção. A presença de infecção pelo HIV foi o fator de risco mais importante associado ao desenvolvimento de lesões cervicais.

Palavras chaves: HPV; HIV; coinfeção; lesões intraepiteliais cervicais; prevalência.

ABSTRACT

Objective: To compare the prevalence of HPV infection and cervical intraepithelial lesions in HIV-positive and negative women and describe the possible associated risk factors. **Methods:** The sample consisted of 50 HIV positive women (study group) and 50 HIV negative women (control group) recruited from the public health system of Florianópolis during the months of January to April 2022. Cervical samples were collected for cytological analysis and for detection of high-risk oncogenic HPV DNA by polymerase chain reaction (PCR). Categorical variables were compared using the chi-square test, with a significance level set at 5% **Results:** HPV infection was more prevalent in the control group, however, HIV positive women had a higher frequency of intraepithelial lesions diagnosed on cytology. **Conclusion:** The prevalence of cervical intraepithelial lesions in HIV-infected women is higher than in women without infection. The presence of HIV infection was the most important risk factor associated with the development of cervical lesions.

Keywords: HPV; HIV; coinfection; cervical intraepithelial lesions; prevalence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TABELAS

Tabela 1- Características da População do Estudo.....	20
Tabela 2- Colpocitologia oncótica e PCR para DNA HPV entre mulheres HIV positivas e negativas.....	21
Tabela 3- Prevalência do HPV em relação a contagem de células TCD4, carga viral, uso de TARVC e tempo de infecção HIV no grupo das mulheres HIV-positivas.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HPV-Papiloma Vírus Humano

HIV-Vírus Da Imunodeficiência Humana

INCA-Instituto Nacional de câncer

IARC-Agência Internacional de Pesquisa em Câncer

IST-Infecção Sexualmente Transmissível

NIC-Neoplasia Intraepitelial Cervical

ASC-H-Atipias celulares não podendo descartar lesão de alto grau

ASC-US-Células escamosas atípicas de significado indeterminado

LSIL-Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau

HSIL-Lesão intraepitelial escamosa de alto grau

TARV-Terapia antirretroviral

RR- Risco relativo

SUMÁRIO

RESUMO	15
ABSTRACT	16
INTRODUÇÃO.....	17
METODOLOGIA.....	19
RESULTADOS	20
DISCUSSÃO.....	24
CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS	28
ANEXO A- Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa.	32
ANEXO B- Normas do periódico científico ao qual o artigo será submetido.	33
APÊNDICE A- Questionário.....	35
APÊNDICE B- Detalhes metodológicos adicionais.....	39

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HPV E LESÕES CERVICAIS EM
MULHERES HIV POSITIVAS E NEGATIVAS NA CIDADE DE
FLORIANÓPOLIS.**

**PREVALENCE OF HPV INFECTION AND CERVICAL LESIONS IN HIV
POSITIVE AND NEGATIVE WOMEN IN THE CITY OF FLORIANOPOLIS.**

Pâmela Raquel Coradeschi¹, Iane Dagostin², Maria Elizabeth Menezes³, Paula Fernanda Santos⁴, Daniella Couto Vieira⁵, Ana Paula Farina Pasinato⁶; Edison Natal Fedrizzi⁷

¹Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina da UFSC

²Professora do Curso de Gradação em Medicina da UFSC

³Presidente do Instituto de Biotecnologia Aplicada (IBIOTECNO)

⁴Coordenadora do Setor de Biologia Molecular do Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ)

⁵Professora Adjunta do Departamento de Patologia da UFSC

⁶Médica Patologista da Unidade de Laboratório de Anatomia Patológica do HU/EBSERH/UFSC

⁷Professor Associado de Ginecologia e Obstetrícia da UFSC

Endereço para correspondência:

Centro de Pesquisa Clínica Projeto HPV - Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC). Campus Universitário, Bairro Trindade – CEP: 88040-970 – Florianópolis (SC), Brasil.

E-mail: enfedrizzi@uol.com.br

Fonte de financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq.

Conflito de interesse: Nenhum.

RESUMO

Objetivo: Comparar a prevalência da infecção pelo HPV e das lesões intraepiteliais do colo de útero em mulheres HIV positivas e negativas e descrever os possíveis fatores de risco associado. **Métodos:** A amostra foi composta por 50 mulheres HIV positivas (grupo de estudo) e 50 mulheres HIV negativas (grupo controle) recrutadas no sistema público de saúde de Florianópolis durante os meses de janeiro a abril de 2022. Foram coletadas amostras cervicais para análise citológica e para detecção do DNA HPV de alto risco oncogênico, por reação em cadeia da polimerase (PCR). As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado, com nível de significância estabelecido ao nível de 5%. **Resultados:** A infecção pelo HPV foi mais prevalente no grupo controle, entretanto, as mulheres HIV positivas tiveram uma maior frequência de lesões intraepiteliais diagnosticadas na citologia. **Conclusão:** A prevalência de lesões intraepiteliais do colo do útero em mulheres infectadas pelo HIV maior do que em mulheres sem infecção. A presença de infecção pelo HIV foi o fator de risco mais importante associado ao desenvolvimento de lesões cervicais.

Palavras chaves: HPV; HIV; coinfecção; lesões intraepiteliais cervicais; prevalência.

ABSTRACT

Objective: To compare the prevalence of HPV infection and cervical intraepithelial lesions in HIV-positive and negative women and describe the possible associated risk factors. **Methods:** The sample consisted of 50 HIV positive women (study group) and 50 HIV negative women (control group) recruited from the public health system of Florianópolis during the months of January to April 2022. Cervical samples were collected for cytological analysis and for detection of high-risk oncogenic HPV DNA by polymerase chain reaction (PCR). Categorical variables were compared using the chi-square test, with a significance level set at 5% **Results:** HPV infection was more prevalent in the control group, however, HIV positive women had a higher frequency of intraepithelial lesions diagnosed on cytology. **Conclusion:** The prevalence of cervical intraepithelial lesions in HIV-infected women is higher than in women without infection. The presence of HIV infection was the most important risk factor associated with the development of cervical lesions.

Keywords: HPV; HIV; coinfection; cervical intraepithelial lesions; prevalence.

INTRODUÇÃO

O Papiloma vírus humano é considerado a infecção sexualmente transmissível mais prevalente do mundo (Cardial, 2019)¹ e associada ao desenvolvimento de lesões precursoras do câncer de colo uterino, principalmente, em mulheres imunossuprimidas, como as que convivem com a infecção pelo HIV (Palefsky et al, 2014)².

A história natural do câncer cervical envolve mudanças celulares que podem levar ao carcinoma invasor (Mejer et al, 1992)³. As lesões intraepiteliais cervicais causadas pelo vírus HPV são classificadas em alto e baixo grau – isso reflete o grau de acometimento e a probabilidade de progressão para lesões invasivas (Mitchell et al, 1994)⁴. A lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) podem progredir para lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e câncer invasivo ou podem regredir para um estado normal com elevado potencial de regressão (Ministério da Saúde, 2016)⁵. Células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas as (ASC-US) caracterizam-se pela presença de alterações celulares insuficientes para o diagnóstico de lesão intraepitelial, porém são mais significativas do que as encontradas em processos inflamatórios (Ministério da Saúde, 2016)⁵. Essas duas categorias citológicas têm riscos muito semelhantes de evolução para HSIL e podem ser gerenciadas de forma análoga (Perkins et al 2020)⁶. O termo HSIL engloba as neoplasias intraepiteliais cervicais de graus 2 e 3 (NIC 2 e NIC 3), sendo estas predominantemente causadas por tipos de HPV oncogênicos (Nayar, 2015)⁷. Quando não são tratadas, essas lesões cervicais podem progredir para lesões mais graves ou carcinoma invasor (Gardeil, 1997)⁸.

O câncer de colo do útero é classificado como o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres de 25-64 anos no mundo, com aproximadamente 466 mil casos novos em 2020. Este é responsável por 227 mil óbitos por ano, sendo a terceira causa mais frequente de morte por câncer em mulheres, no mesmo período (IARC, 2020)⁹.

Quanto à chance de uma mulher entrar em contato com o vírus, a probabilidade aumenta de acordo com número de parcerias sexuais, uso de preservativo, início da atividade sexual, estado civil e escolaridade. Outros fatores como uso prolongado de anticoncepcional oral por mais de 10 anos, tabagismo e alterações no sistema imunológico propiciam a persistência viral (Nonnenmacher B et al., 2002)¹⁰, principalmente, em mulheres HIV positivas (Miranda AE et al 2017)¹¹.

Indivíduos com imunodeficiências hereditárias, distúrbios autoimunes, transplante de órgãos ou medula óssea ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm risco aumentado de infecção pelos tipos de papilomavírus humano (HPV) de baixo e alto risco. A imunossupressão crônica fornece um ambiente para a infecção persistente pelo HPV que acarreta um maior risco de transformação maligna (Burd, 2016)¹².

As mulheres infectadas com HIV, possuem uma maior suscetibilidade à infecção pelo HPV e, substancialmente, apresentam um maior número de lesão intraepitelial de alto grau, além de serem mais vulneráveis à progressão para o carcinoma cervical invasivo quando comparadas às mulheres HIV negativas (Miranda AE et al., 2017)¹¹. Ademais, estima-se que mais de um terço das mulheres HIV positivas com citologia cervical normal estejam infectadas pelo HPV, incluindo múltiplos genótipos virais (TELELAB, 2015)¹³. Além disso, quando há coinfeção HPV-HIV, deve-se atentar à imunossupressão ocasionada pela redução da quantidade de

linfócitos TCD4 provocada pelo HIV. Como desfecho, as mulheres soropositivas mantêm uma incidência e prevalência maior da infecção e lesão pelo papilomavírus quando comparadas às mulheres soronegativas (Konopnicki *et al.*, 2013)¹⁴. A baixa contagem de linfócitos TCD4 (<200 células/mm³) também está relacionada diretamente com uma menor eliminação do HPV quando comparadas às mulheres com TCD4 mais elevado ou mulheres soronegativas (Whitham H.K, *et al.*, 2017)¹⁵. Além disso, o baixo número de linfócitos TCD4 está relacionado com uma chance de progressão das lesões intraepiteliais de aproximadamente quatro vezes (Massad LS *et al.*, 2001)¹⁶.

A TARV tem impactado significativamente a incidência, manejo e prognóstico de doenças malignas relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana. Além de mudar a história natural da infecção pelo HIV em relação à incidência e sobrevida, a TARV diminuiu drasticamente a incidência de certas malignidades associadas ao HIV mediadas por vírus (Valgipuram e Tyring, 2018)¹⁷. Os principais objetivos da terapia antirretroviral são: alcançar e manter a supressão da viremia plasmática abaixo do nível de detecção dos ensaios atuais; melhorar a função imunológica geral, conforme demonstrado pelo aumento na contagem de células T CD4+ (Pau, 2014)¹⁸.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da infecção pelo Papilomavírus humano e as alterações citológicas no exame de Papanicolau em mulheres HIV positivas e negativas de Florianópolis e os possíveis fatores de risco associados.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional transversal prospectivo do tipo caso-controle, realizado no município de Florianópolis, Santa Catarina, durante os meses de janeiro a março de 2022. Foram convidadas a participar do estudo mulheres atendidas nos ambulatórios de ginecologia e infectologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago e Hospital Nereu Ramos, respectivamente. A amostra foi composta por 50 mulheres do grupo controle (HIV negativas) e 50 mulheres do grupo de estudo (HIV positivas).

Foram incluídas no estudo mulheres saudáveis sexualmente ativas que aceitaram preencher um questionário com perguntas sobre dados socioeconômicos, comportamentais e clínicos; serem submetidas a exame físico e ginecológico completo e coleta de amostras para os testes de colpocitologia oncótica e de PCR para detecção do Papilomavírus.

Os critérios de exclusão foram: 1) mulheres com diagnóstico de infecção genital pelo HPV; 2) mulheres em tratamento ou aguardando tratamento para verrugas genitais ou lesões intraepiteliais do trato genital inferior; 3) tratamento prévio de qualquer lesão cervical nos últimos seis meses; 4) mulheres que apresentaram colpocitologia oncótica; 5) doença crônica grave e 6) gravidez ou amamentação em curso.

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi lido, discutido e assinado por todas as participantes do estudo, ficando uma via com as mesmas e a outra com a equipe de pesquisa. Em seguida foi realizada uma entrevista padronizada. Além disso, todas foram submetidas a coleta de amostras cervicais para análise citológica e PCR.

As amostras foram coletadas da região endocervical e ectocervical para os exames citopatológico e DNA HPV. A coleta para o exame de Papanicolaou foi realizada com espátula de Ayres e escova cervical. Para o exame de PCR foi utilizado um swab e a amostra acondicionada em tubo estéril sem meio de cultura, congelado a -1°C e encaminhado para análise. Essas amostras foram submetidas ao estudo de biologia molecular pela *Bio Clin com kit HPV alto risco multiplex PCR* para detecção do DNA HPV. Este kit tem a sensibilidade de detecção a partir de 10 cópias por reação e reconhecer isoladamente HPV 16 e 18 e em conjunto os demais tipos (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 60).

As informações obtidas foram armazenadas em um banco de dados do programa Excel e a análise estatística realizada pelo programa STATA (versão 14.2). A associação entre os desfechos e as variáveis exploratórias foram realizadas por meio do teste qui-quadrado de Pearson. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando o resultado de p foi $\leq 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC sob o registro CAAE: 52671521.7.0000.012.

RESULTADOS

Tabela 1– Características da População do Estudo.

Variáveis	HIV (+) N (%)	HIV (-) N (%)
SÓCIO-DEMOGRÁFICAS		
Idade		
18-25	3 (6,00)	6 (12,00)
26-35	9 (18,00)	12 (24,00)
>35	38 (76,00)	32 (64,00)
Escolaridade		
Ensino fundamental	23 (46,00)	14 (28,00)
Ensino médio	16 (32,00)	21 (42,00)
Ensino Superior	11 (22,00)	15 (30,00)
Estado civil		
Solteira	21 (42,00)	17 (34,69%)
Casada	21 (42,00)	26 (53,06%)
Divorciada	4 (8,00)	5 (10,20%)
Viúva	4 (8,00)	1 (2,04%)
Renda familiar		
Menor que 1 salário mínimo	6 (12,00)	7 (14,00)
De 2 a 3 salários mínimos	39 (78,00)	36 (72,00)
Maior que 4 salários mínimos	5 (10,00)	7 (14,00)
ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS		
Início da atividade sexual		
≤12 anos	0 (0,00)	4 (8,00)
13-15 anos	11 (22,00)	7 (14,00)
≥16 anos	39 (78,00)	39 (78,00)
Números de Parceiros sexuais		
1-2	4 (8,00)	19 (38,00)
3-5	18 (36,00)	19 (38,00)
6 ou mais	28 (56,00)	12 (24,00)
Uso de preservativo nos últimos 12 meses		
Sem relação sexual	15 (30,00)	--
Sempre	21 (42,00)	9 (18,37)
Às vezes	4 (8,00)	9 (18,37)
Nenhuma vez	10 (20,00)	31(63.27)
Número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses		
Nenhum	15 (30,00)	3 (6,00)
1	32 (64,00)	42 (84,00)
2-3	2 (4,00)	4 (8,00)
≥ 4	1 (2,00)	1 (2,00)
História de IST		
Sim	18 (36,00)	28 (57,14)
Não	32 (64,00)	21 (42,86)
Paridade		
Até 3	31 (62,00)	38 (77,55)
3 ou mais	19 (38,00)	11 (22,45)
OUTRAS		
Depressão		
Sim	18 (36,00)	4 (8,00)

Não	32 (64,00)	46 (92,00)
Tabagismo		
Sim	15 (30,00)	5 (10,00)
Não	35 (70,00)	45 (90,00)
Candidíase		
Sim	36 (72,00)	21(42,00)
Não	14 (28,00)	29 (58,00)
Vacinação contra HPV		
Sim	16 (32,00)	8 (16,00)
Não	34 (68,00)	42 (84,00)

Fonte: Hospital Universitário/UFSC; Hospital Nereu Ramos, 2022

Foram analisadas as informações coletadas de 50 mulheres HIV positivas e 50 HIV negativas. Os dois grupos se mostraram semelhantes nas características sócio-demográficas, como idade, escolaridade, estado civil e renda familiar. A média e variância de idade foram de 39,4 anos e 107.78 para o grupo estudo e 42,9 anos e 141.87 para o grupo controle. Dentre as variáveis comportamentais, as mulheres HIV positivas apresentaram diferença significativa, com destaque para tabagismo e transtorno depressivo ($p < 0,05$). Em relação aos antecedentes ginecológicos o grupo controle apresentou um início precoce da atividade sexual (antes dos 12 anos) em comparação com o grupo de caso (após os 13 anos). Em contrapartida, as mulheres HIV positivas tiveram um maior número de parceiros (6 ou mais) em relação às mulheres HIV negativas (56% e 24%, respectivamente) e história de candidíase vulvovaginal (72% *versus* 42%). Com relação à atividade sexual atual, as mulheres soronegativas eram mais ativas (94%) do que as soropositivas (70%) ($p < 0,05$), assim como também a prática sexual desprotegida (63,7% do grupo controle e 20% do grupo caso). Ademais, os dois grupos se diferenciaram em relação à ocorrência de infecção sexualmente transmissível (IST) prévia, com prevalência de 36% entre as pacientes soropositivas e 57,14% entre as soronegativas ($p < 0,05$) (Tabela 1).

Tabela 2- Colpocitologia oncótica e PCR para DNA HPV entre mulheres HIV positivas e negativas.

EXAME	HIV + N (%)	HIV- N (%)	p
Colpocitologia Oncótica			
Sem alteração	36 (72,00)	43 (86,00)	0.086
Alterado	14 (36,00)	7 (14,00)	0.439
- LSIL	4 (8,00)	3 (6,00)	0.538
- ASC-US	3 (6,00)	2 (4,00)	
- HSIL	4 (8,00)	1 (2,00)	0.081
- ASC-H	3 (6,00)	1 (2,00)	
DNA HPV			
Negativo	38 (77,55) *	29 (63,04) **	0.121
Positivo	11 (22,44)	17 (36,95)	0.342
- HPV 16	1 (9,09)	--	0.206
- HPV 18	1 (9,09)	--	0.206
- Infecção múltipla	5 (45,45)	9 (52,94)	0.699
- Outros	4 (36,36)	8 (47,06)	0.576

Notas- (*) Missing=1 (**) Missing=4

Fonte: Hospital Universitário/UFSC; Hospital Nereu Ramos, 2022

Em relação a colpocitologia oncótica, as mulheres HIV positivas apresentaram o dobro de alterações quando comparadas a mulheres HIV negativas com uma proporção de 4:1 e 3:1 para HSIL e ASC-H, respectivamente (Tabela 2).

O resultado do DNA-HPV de alto risco oncogênico, detectado pela técnica de PCR, apresentou diferença significativa entre os grupos comparados. Na análise das pacientes que apresentaram PCR HPV positivo, foi mais frequente nas mulheres soronegativas (52,9% *versus* 45,5%), mas não chegou a ser estatisticamente significativa (Tabela 2).

Dentre os 17 casos positivos para HPV no grupo controle, somente uma mulher (5%) apresentou uma alteração maior no exame citopatológico (HSIL), enquanto que nos 11 casos positivos de HPV no grupo de casos, 7 (63%) mulheres apresentaram esta alteração (HSIL e ASC-H).

Tabela 3- Prevalência do HPV em relação a contagem de células TCD4, carga viral, uso de TARVC e tempo de infecção HIV no grupo das mulheres HIV-positivas.

Variáveis	N (%)	CITOLOGIA			DNA HPV		
		Normal N (%)	Alterada N (%)		- N (%)	+ N (%)	
TCD4 (célula/mm3)				0.013			0.024
< 200	4 (8,00)	1 (25,00)	3 (75,00)	0.029	1 (2.63)	3 (27.27)	0.009
200-500	17 (34,00)	10 (58.82)	7 (41.18)	0.136	13 (34.21)	4 (36.36)	0.895
> 500	29 (58,00)	25 (86.21)	4 (13.79)	0.009	24 (63.16)	4* (36.36)	0.114
CARGA VIRAL (cópias/mL)				0.032			0.010
Indetectável	45 (90,00)	34 (75.56)	11 (24.44)		36 (81.82)	8* (18.18)	
Detectável	5 (10,00)	2 (40,00)	3 (60,00)		2 (40,00)	3 (60,00)	
TARV				0.105			0.060
Sim	49 (98,00)	36 (73.47)	13 (26.53)		38 (79.17)	10* (20.83)	
Não	1 (2,00)	-----	1 (100)		-----	1 (100)	
Tempo de infecção HIV				0.748			0.453
Transmissão vertical	5 (10,00)	4 (11.11)	1 (7.14)	0.675	4 (10,53)	1 (9,09)	0.890
1-7 anos	11 (22,00)	7 (19.44)	4 (28.57)	0.484	7 (18,42)	4 (36,36)	0.209
≥ 8 anos	34 (68,00)	25 (69.44)	9 (64.29)	0.726	27 (71,05)	6* (54,55)	0.304

Nota: (*) Missing=1

Fonte: Hospital Nereu Ramos, 2022

Quando avaliamos as alterações citológicas e presença do DNA HPV nas mulheres HIV positivas, observamos que as mulheres com TCD4 inferior a 200 foram as que mais apresentaram alterações citológicas (75%) e DNA HPV positivo (27%) (Tabela 3). As mulheres com TCD4 acima de 500 tiveram a mesma positividade de alteração citológica que as mulheres HIV

negativas (86%) (Tabela 2 e 3). Em relação ao DNA HPV, 63% das mulheres que demonstraram a presença do HPV de alto risco oncogênico possuíam TCD4 até 500 mm³, quase o dobro do observado para as mulheres com TCD4 maior que 500 mm³ (36%) (Tabela 3).

Em relação à carga viral, das 45 mulheres com resultado indetectável, foi observado que a maioria (75%) apresentavam uma citologia sem alterações e DNA HPV negativo (81%) (Tabela 3).

A maioria das mulheres em uso da TARV tiveram um resultado normal à colpocitologia oncótica (73%) e DNA HPV negativo (79%) (Tabela 3).

Não houve relação entre tempo de infecção HIV e as alterações citológicas e infecção pelo HPV.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo analisar a frequência de alterações citológicas e da infecção pelo HPV em mulheres HIV positivas e HIV negativas que constituíram os grupos caso e controle, respectivamente. Ademais, foram correlacionadas variáveis sociodemográficas e antecedentes gineco-obstétricos para verificar a presença de uma associação significativa com o desfecho.

Ainda que em nosso estudo a maior prevalência da infecção pelo HPV esteve presente no grupo controle, das 17 mulheres positivas somente uma apresentou uma lesão cervical. Em contrapartida, das 11 mulheres HIV infectadas, 7 (63,6%) apresentaram alterações. De modo semelhante a este achado, o estudo de Wang et al (2019)¹⁹ revelou, através de exames citológicos, que 77,5% das mulheres HIV positivas infectadas pelo HPV apresentavam lesões cervicais detectáveis em comparação a apenas 4,9% das mulheres HIV negativas infectadas pelo HPV.

O grupo das mulheres HIV positivas apresentou o dobro de lesões pré-neoplásicas do colo de útero quando comparado ao grupo controle, com uma frequência de HSIL e ASC-H maior nas mulheres HIV positivas (relação de 4:1 e 3:1, respectivamente). Estes resultados são semelhantes a outros já publicados, que mostram um risco aumentado para o desenvolvimento destas lesões em mulheres que convivem com o HIV. O estudo de Moodley et al (2006)²⁰ salienta que a coinfeção viral, HIV e HPV de alto risco, aumenta cerca de 40 vezes as chances de evolução para uma lesão intraepitelial cervical. Liu et al (2018)²¹ também relataram uma maior incidência de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (RR 3,73) e de alto grau (RR 1,32) em mulheres HIV positivas, associado em grande parte ao aumento da persistência do HPV, associada à imunossupressão.

Castellsagué et al (2008)²² observaram que há inúmeros cofatores que aumentam a probabilidade de aquisição do HPV e seu progresso para a carcinogênese cervical. Os mais frequentes foram a coinfeção com outros agentes sexualmente transmissíveis, múltiplos parceiros sexuais e idade mais jovem na primeira relação sexual. Em nosso estudo, observamos que as mulheres HIV negativas com início da atividade sexual precoce (12 anos ou menos), vida sexual ativa, número de parceiros e o não uso de preservativos foram fatores de risco que aumentaram as chances para contaminação pelo HPV.

Apesar de vários estudos^{23,24} identificarem uma maior chance de IST prévia ou concomitante nas mulheres portadoras do HIV, o presente trabalho identificou uma maior taxa de IST presente no grupo controle, provavelmente pelo menor uso de preservativo e múltiplos parceiros sexuais no último ano.

Em relação à taxa de vacinação contra o HPV entre as mulheres que convivem com HIV, observamos que apenas 32% receberam o imunizante, sendo que, mais da metade das mulheres que não foram vacinadas possuem menos de 45 anos e estariam aptas a receber a medicação de acordo com o Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (MS, 2021)²⁵. A vacina contra o HPV é extremamente importante para este grupo de mulheres por apresentarem um maior risco de infecção por este vírus e cânceres HPV induzidos em comparação com pessoas HIV negativas.

Em relação às infecções, observamos um número aumentado de casos de candidíase (72%) nas mulheres HIV positivas. Alczuk et al (2015)²⁶ em seu estudo, que incluiu a presença de 178 mulheres infectadas pelo HIV e 200 mulheres não infectadas, demonstrou maior frequência de infecção vaginal pela *Candida* no grupo HIV do que no grupo controle. Holanda et al (2007)²⁵ e Peixoto et al (2014)²⁷ também associaram o HIV como fator de risco potencial para a cãndida vulvovaginal. Reda (2016)²⁸ observou que há uma alteração do meio ambiente vaginal nas mulheres HIV positivas, principalmente alteração do pH. Foi identificado também um aumento da prevalência de cãndida vulvovaginal, principalmente, entre aquelas com TCD4 <200/mm³ e/ou com a carga viral mais alta. Além disso, a infecção pelo HPV parece modificar a homeostase genital, com uma maior diversidade de espécies na microbiota vaginal de mulheres HPV-positivas quando comparado com as mulheres HPV-negativas (Di Paola et al 2017)²⁹.

Em relação à alta paridade e o risco aumentado de câncer do colo do útero, Munõz descreveu em seu trabalho a associação das alterações hormonais relacionadas à gestação e paridade e como ambas influenciam sobre a zona de transformação da ectocérvice, facilitando, assim, a exposição direta ao HPV e a outros cofatores. As alterações hormonais induzidas pela gravidez também podem influenciar a resposta imune à infecção por HPV, sua persistência e progressão (Munõz 2002)³⁰.

Fatores psicossociais têm sido associados a alterações imunológicas que, por sua vez, demonstraram desempenhar um papel na progressão a doença por HIV e neoplasias associadas ao HPV. Uma dessas condições é a depressão, considerada um potente fator imunossupressor. A depressão foi uma condição clínica estatisticamente mais frequente no grupo das mulheres HIV positivas. Grinsztejn et al demonstraram taxas mais altas de sintomas depressivos entre as mulheres infectadas pelo HIV e/ou HPV do que as mulheres não infectadas (Grinsztejn et al 2008)³¹.

O tabagismo é outro fator associado à imunossupressão genital e maior risco de progressão da infecção pelo HPV. Observamos em nosso estudo uma maior frequência do hábito de fumar em mulheres infectadas pelo HIV. Alguns pesquisadores demonstraram a presença de nicotina e carcinógenos específicos do tabaco no muco endocervical de fumantes, apontando para provável mitogênico direto, com danos ao DNA e desenvolvimento de lesões neoplásicas (Prokopczyk et al 1997; Vaccarella et al 2008)^{32,33}.

A maioria dos estudos demonstram que a infecção por HPV é mais prevalente em mulheres infectadas pelo HIV. Moodley et al (2006)²⁰, observaram um risco cerca de 5 vezes maior das mulheres que convivem com HIV apresentarem uma infecção por Papilomavírus humano de alto risco oncogênico quando comparadas à mulheres HIV negativas. Esta associação também foi observada por Monteiro et al (2021)³⁴, cuja coinfeção esteve presente em 63% da amostra. Um estudo anterior também realizado em Florianópolis demonstrou uma maior prevalência da infecção HPV em mulheres HIV infectadas (70%), comparado com as mulheres HIV negativas (21%) (Fedrizzi et al 2011)³⁵. Entretanto, não observamos esta associação neste estudo, não havendo diferença significativa entre os dois grupos (p=0.342). Uma possível explicação está no fato de que a maioria das mulheres HIV infectadas estarem fazendo uso de drogas anti-retrovirais (98%). A terapia antirretroviral combinada é um fator protetor em relação a infecção pelo papilomavírus humano e o surgimento da neoplasia intraepitelial cervical pela redução

importante da carga viral (indetectável) e melhora da imunidade pelo aumento das células TCD4.

Dois fatores estiveram associados à menor prevalência da infecção pelo HPV, o nível de células TCD4 e a carga viral das participantes. Das mulheres HIV positivas que apresentaram alterações citológicas, 70% possuíam contagem de células TCD4 de até 500 células/mm³. A infecção HIV leva a uma disfunção imunológica pela redução das células TCD4, tendo como resultado, uma menor taxa de eliminação do HPV, cuja persistência é responsável pelo o desenvolvimento das lesões precursoras (Mosicki et al 2004; Denny et al 2008)^{36,37}. O estudo de Denny et al (2008)³⁷ mostrou que mulheres infectadas pelo HIV com uma contagem de TCD4 maior que 500 células/mm³ tiveram uma redução de 57% no risco de desenvolver uma lesão pré-cancerosa de colo de útero quando comparadas com um valor de células TCD4 inferior a 200 células/mm³.

Em nosso estudo observamos que a carga viral indetectável esteve associada a um menor número de colpocitologias oncóticas alteradas e positividade do DNA HPV. No estudo de Delory et al (2017)³⁸, somente 19% das mulheres HIV positivas apresentavam infecção pelo HPV e, dessas, menos da metade desenvolveram algum tipo de neoplasia.

Observamos que as mulheres que faziam TARV tiveram um menor percentual de colpocitologias oncóticas alteradas e detecção do DNA HPV. Em uma revisão sistemática e metanálise conduzida por Kelly et al (2018)³⁹, as mulheres que vivem com HIV e fazem uso de TARV regular tiveram menor prevalência de HPV de alto risco do que aquelas que não estavam em uso da terapia, bem como uma diminuição do risco de incidência de HSIL. Outro estudo que corrobora com esta associação é a análise realizada por Menon et al (2017)⁴⁰ que avaliou a terapia antirretroviral na mediação da doença cervical, no qual os 22 estudos incluídos em sua revisão sugeriram um impacto positivo da duração da TARV, na contagem das células TCD4 e na redução da prevalência do HPV de alto risco oncogênico. Os resultados de Liu et al (2018)²¹ também mostraram uma associação significativa entre a TARV e a menor taxa de aquisição de HPV, sugerindo o aumento da depuração e, por consequência, a redução da progressão das displasias, provavelmente, por meio de reconstituição imunológica. Um estudo conduzido por Abel et al (2019)⁴¹ com 439 mulheres infectadas pelo HIV, onde aproximadamente 90% estavam em terapia antirretroviral e concentrações plasmáticas indetectáveis de HIV, demonstrou que todas apresentaram um menor risco de infecção pelo HPV.

CONCLUSÃO

A prevalência de lesões intraepiteliais do colo de útero em mulheres infectadas pelo HIV foi maior do que em mulheres sem a infecção pelo HIV, apesar destas apresentarem uma maior taxa de infecção pelo HPV, demonstrando que a presença da infecção pelo HIV foi o fator de risco mais importante associado ao desenvolvimento destas lesões.

REFERÊNCIAS

1. Cardial MF, Roteli-Martins CM, Naud P, Fridman FZ. Papilomavírus humano (HPV). In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap. 4, p. 26-39. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo; nº 13/ Comissão Nacional Especializada de Vacinas).
2. Palefsky J. CHAPTER 5 HPV infection and HPV-associated neoplasia in immunocompromised women. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2006;94 Suppl 1:S56–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292\(07\)60011-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292(07)60011-3)
3. Meijer CJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Helmerhorst T, Kenemans P, Walboomers JM. Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the polymerase chain reaction in relation to cytology: possible implications for cervical cancer screening. *IARC Sci Publ.* 1992;(119):271–81.
4. Mitchell MF, Hittelman WN, Hong WK, Lotan R, Schottenfeld D. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia: an argument for intermediate endpoint biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3(7):619–26.
5. Gov.br. [cited 2022 Jul 7]. Available from: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_brasileiras_rastreamento_cancer_colo_uterio_2ed_rev_ampl_atual.pdf
6. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2020;24(2):102–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0000000000000525>
7. Nayar R, Wilbur DC. The pap test and Bethesda 2014: The pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol* [Internet]. 2015;123(5):271–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncy.21521>
8. Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Turner MJ. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1997;89(3):419–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(96\)00505-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(96)00505-4)
9. Cancer today [Internet]. Iarc.fr. [cited 2022 Jul 7]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=5&ages_group%5B%5D=12&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0
10. Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2002;36(1):95–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102002000100015>

11. Miranda AE, Silveira MF, Travassos AG, Tenório T, Val ICC, Lannoy L, et al. High-risk papillomavirus infection among women living with human Immunodeficiency virus: Brazilian multicentric study. *J Med Virol* [Internet]. 2017;89(12):2217–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.24906>
12. Burd EM, Dean CL. Human Papillomavirus. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016;4(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0001-2015>
13. Pesquisadores nacionais e internacionais se reúnem em São Paulo para discutir prioridades em HPV e HIV [Internet]. Gov.br. TELELAB; 2015 [cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://telelab.aids.gov.br/index.php/2013-11-14-17-44-09/item/204-pesquisadores-nacionais-e-internacionais-se-reunem-em-sao-paulo-para-discutir-prioridades-em-ppv-e-hiv>
14. Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C, Barlow P, de Marchin J, Feoli F, et al. High-risk human papillomavirus infection in HIV-positive African women living in Europe. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2013;16(1):18023. Available from: <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.16.1.1>
15. Whitham HK, Hawes SE, Chu H, Oakes JM, Lifson AR, Kiviat NB, et al. A comparison of the natural history of HPV infection and cervical abnormalities among HIV-positive and HIV-negative women in Senegal, Africa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2017;26(6):886–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0700>
16. Massad LS, Ahdieh L, Benning L, Minkoff H, Greenblatt RM, Watts H, et al. 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* [Internet]. 2001;27(5):432–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00126334-200108150-00003>
17. Vangipuram R, Tyring SK. AIDS-associated malignancies. *Cancer Treat Res* [Internet]. 2019; 177:1–21. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-03502-0_1
18. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014;28(3):371–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>
19. Wang Q, Ma X, Zhang X, Ong JJ, Jing J, Zhang L, et al. Human papillomavirus infection and associated factors for cervical intraepithelial neoplasia in women living with HIV in China: a cross-sectional study. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2019;95(2):140–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2018-053636>
20. Moodley JR, Hoffman M, Carrara H, Allan BR, Cooper DD, Rosenberg L, et al. HIV and pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix in South Africa: a case-control study. *BMC Cancer* [Internet]. 2006;6(1):135. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-6-135>
21. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS* [Internet]. 2018;32(6):795–808. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000001765>
22. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2008;110(3):S4–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.045>
23. Campos RR, Melo VH de, del Castilho DM, Nogueira CPF. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da

imunodeficiência humana. Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]. 2005;27(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032005000500004>

24. Capiello G, Garbuglia AR, Salvi R, Rezza G, Giuliani M, Pezzotti P, et al. HIV infection increases the risk of squamous intra-epithelial lesions in women with HPV infection: An analysis of HPV genotypes. Int J Cancer [Internet]. 1997;72(6):982–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19970917\)72:6<982::aid-ijc11>3.0.co;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19970917)72:6<982::aid-ijc11>3.0.co;2-7)

25. Schueler P. HPV - vacina para imunossuprimidas até 45 anos [Internet]. Bio-Manguinhos/Fiocruz || Inovação em saúde || Vacinas, kits para diagnósticos e biofármacos. [cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/2279-hpv-vacina-para-imunossuprimidas-ate-45-anos>

26. Alczuk S de SD, Bonfim-Mendonça P de S, Rocha-Brischiliari SC, Shinobu-Mesquita CS, Martins HPR, Gimenes F, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on vaginal candida spp. isolation in hiv-infected compared to hiv-uninfected women. Rev Inst Med Trop Sao Paulo [Internet]. 2015;57(2):169–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652015000200012>

27. Holanda AAR de, Fernandes ACS, Bezerra CM, Ferreira MÂF, Holanda MRR de, Holanda J de CP, et al. Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]. 2007;29(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032007000100002>

26. Peixoto JV, Rocha MG, Tuana R, Nascimento L, Veloso Moreira V, Geralda T, et al. Candidíase -uma revisão de literatura candidiasis -a literature review [Internet]. Com.br. [cited 2022 Jul 7]. Available from: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141001_074435.pdf

28. Reda S. Avaliação do meio ambiente vaginal, fatores de risco e prevalência de infecções cérvico-vaginais de mulheres HIV positivo comparadas a um grupo controle e prevalência de candidíase vulvovaginal em relação ao estado imunológico nas mulheres com HIV. Curitiba: UFPR; 2016.

29. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iossa A, Perissi E, Castronovo G, et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. Sci Rep [Internet]. 2017;7(1):10200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-09842-6>

30. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet [Internet]. 2002;359(9312):1093–101. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08151-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08151-5)

31. Grinsztejn B, Veloso VG, Levi JE, Velasque L, Luz PM, Friedman RK, et al. Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women. Int J Infect Dis [Internet]. 2009;13(1):72–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.03.031>

32. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Steven E. SE. Identification of tobacco- specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1997;89(12):868–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/89.12.868>
33. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJF, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2008;37(3):536–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyn033>
34. Monteiro JC, Fonseca RR de S, Ferreira TC de S, Rodrigues LLS, da Silva ARB, Gomes ST, et al. Prevalence of high risk HPV in HIV-infected women from Belém, Pará, Amazon region of Brazil: A cross-sectional study. *Front Public Health* [Internet]. 2021;9:649152. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2021.649152>
35. Fedrizzi E. Human Papillomavirus (HPV) infection in HIV positive women of Florianópolis, state of Santa Catarina, Brazil. *J Bras Doenças Sex Transm* [Internet]. 2011;23(4):210–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.5533/2177-8264-201123411>
36. Moscicki A-B, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis* [Internet]. 2004;190(1):37–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/421467>
37. Denny L, Boa R, Williamson A-L, Allan B, Hardie D, Stan R, et al. Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2008;111(6):1380–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181743327>
38. Delory T, Ngo-Giang-Huong N, Rangaeng S, Chotivanich N, Limtrakul A, Putiyanun C, et al. Human Papillomavirus infection and cervical lesions in HIV infected women on antiretroviral treatment in Thailand. *J Infect* [Internet]. 2017;74(5):501–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.02.007>
39. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P, ART and HPV Review Group. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* [Internet]. 2018;5(1):e45–58. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30149-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30149-2)
40. Menon S, Rossi R, Zdraveska N, Kariisa M, Acharya SD, Vanden Broeck D, et al. Associations between highly active antiretroviral therapy and the presence of HPV, premalignant and malignant cervical lesions in sub-Saharan Africa, a systematic review: current evidence and directions for future research. *BMJ Open* [Internet]. 2017;7(8):e015123. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015123>
41. Abel S, Najjioullah F, Voluménie J-L, Accrombessi L, Carles G, Catherine D, et al. High prevalence of human papillomavirus infection in HIV-infected women living in French Antilles and French Guiana. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(9):e0221334. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0221334>

ANEXO A- Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFECÇÃO PELO HPV E LESÕES INTRAEPITELIAIS DO COLO UTERINO EM MULHERES HIV POSITIVAS E NEGATIVAS NA CIDADE DE FLORIANÓPOLIS

Pesquisador: EDISON NATAL FEDRIZZI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52671521.7.0000.0121

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.174.694

Apresentação do Projeto:

As informações que seguem e as elencadas nos campos "Objetivo da pesquisa" e "Avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do arquivo PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1834314.pdf, de 26/11/2021, preenchido pelos pesquisadores.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 5.174.694

Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Compromisso_do_Pesquisador_Responsavel_EDISON_FEDRIZZI.pdf	28/09/2021 18:20:38	EDISON NATAL FEDRIZZI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Compromisso_de_Utilizacao_dos_Dados_EDISON_FEDRIZZI.pdf	28/09/2021 18:20:20	EDISON NATAL FEDRIZZI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Instituicao_DNA_Analise.pdf	28/09/2021 18:19:54	EDISON NATAL FEDRIZZI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_HU_UFSC_EBSERH.pdf	28/09/2021 18:19:35	EDISON NATAL FEDRIZZI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_HNR.pdf	28/09/2021 18:19:18	EDISON NATAL FEDRIZZI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 17 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Luciana C Antunes
(Coordenador(a))

ANEXO B- Normas do periódico científico/livro ou editora ao qual o artigo, capítulo ou livro será submetido.

REVISTA FEMINA

Normas para preparação dos artigos originais:

Título: Nos idiomas português e inglês, com no máximo 18 palavras;

Resumo informativo, do tipo estruturado, de artigo original: Nos idiomas português e inglês, os resumos dos artigos originais submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em quatro seções e conter no máximo 250 palavras: **Objetivo:** O que foi feito; a questão formulada pelo investigador/ **Métodos:** Como foi feito; o método, incluindo o material usado para alcançar o objetivo/ **Resultados:** O que foi encontrado, o achado principal e, se necessário, os achados secundários/ **Conclusão:** O que foi concluído; a resposta para a questão formulada. Os resumos devem ser encaminhados nos idiomas português e inglês;

Descritores: As palavras-chaves do artigo devem estar de acordo no DeCS–Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br>) ou Mesh-Medical Subjects Headings (<http://nlm.nih.gov/mesh>), cite no mínimo 5 nos idiomas português e inglês;

Corpo do manuscrito: Os manuscritos submetidos à Femina devem possuir no máximo 4000 palavras, com seções distintas de Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão sendo que as tabelas, quadros e figuras da seção Resultados bem como as Referências não serão contabilizados;

Introdução: O conteúdo a ser informado nesta seção deve fornecer contexto ou base para o estudo (isto é, a natureza do problema e a sua importância); declarar o propósito específico, o objetivo de pesquisa ou a hipótese testada no estudo ou observação. **Métodos:** Estruture a seção iniciando pelo tipo de delineamento do estudo; o cenário da pesquisa (local e a época em que se desenrolou); a amostra de participantes; a coleta de dados; a intervenção a ser avaliada (se houver) e também a intervenção alternativa; os métodos estatísticos empregados e os aspectos éticos de investigação.

Resultados: Para a redação da seção, apresente os resultados em sequência lógica no texto, nas tabelas e nas ilustrações, mencionando primeiro os achados mais importantes. Não repita no texto todas as informações das tabelas ou ilustrações; enfatize ou resuma apenas observações importantes. Use apenas as tabelas e figuras necessárias para explicar o argumento do trabalho e para avaliar o seu embasamento. Não ultrapasse o limite de no máximo cinco tabelas, cinco quadros ou cinco figuras. As tabelas, quadros e/ou figuras devem ser inclusas no corpo do manuscrito e não contabilizam o limite solicitado de 4000 palavras.

Discussão: Enfatize os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões deles derivadas. Não repita detalhadamente dados ou outras informações apresentados nas seções de introdução ou de resultados. Para estudos experimentais, é útil iniciar a discussão resumindo brevemente os principais achados, comparar e contrastar os resultados com outros estudos relevantes, declarar as limitações do estudo e explorar as implicações dos achados para pesquisas futuras e para a prática clínica.

Conclusão: Tem por função relacionar as conclusões com os objetivos do estudo, mas o autor deve evitar afirmações sem embasamento e conclusões que não tenham sustentação adequada pelos dados. Em especial, os autores devem evitar fazer afirmações sobre benefícios econômicos e custos, a menos que seu original inclua análises econômicas e dados apropriados.

Referências: Para os manuscritos submetidos à Femina, os autores devem numerar as referências por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Evite o número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregar citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos, teses ou publicações de circulação restrita (não indexados). Busque citar as referências primárias e convencionais (artigos em periódicos científicos e os livros-textos). Não empregue referências do tipo "observações não publicadas" e "comunicação pessoal". Publicações dos autores (auto-citação) devem ser empregadas apenas se houver necessidade clara e forem relacionadas ao tema. Nesse caso, incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais publicados em periódicos regulares (não citar capítulos ou revisões). Evite ultrapassar o limite de 35 referências.

OBSTETRÍCIA, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e. **NORMAS PARA PUBLICAÇÃO – FEMINA**. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/images/pdfs/IAs---FEMINA-FEBRASGO.pdf>. Acesso em: 08 jul. 2022.

APÊNDICE A- Questionário.



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS ARARANGUÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO MEDICINA

Toda informação aqui obtida será confidencial. Este questionário será armazenado em arquivos fechados.

Qual o seu nome?	Número para contato:
Quantos anos você tem?	ID:
Qual é o seu estado civil?	
Qual o seu nível de escolaridade: <input type="checkbox"/> Ensino fundamental incompleto <input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo <input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto <input type="checkbox"/> Ensino médio completo <input type="checkbox"/> Ensino superior incompleto <input type="checkbox"/> Ensino superior completo	
Qual sua renda familiar contando com todos os rendimentos do domicílio? <input type="checkbox"/> Menos que 1.100 reais <input type="checkbox"/> 1.100 a 2.200 reais <input type="checkbox"/> 2.200 a 4.400 reais <input type="checkbox"/> 4.400 a 8.800 reais <input type="checkbox"/> Mais que 8.800 reais	

Você é fumante? Sim () Não ()

Se sim, quantos cigarros:

- () 1 cigarro por dia
- () 2 ou 5 cigarros por dia
- () 6 ou 10 cigarros por dia
- () 11 ou 20 cigarros por dia
- () Mais de 20 cigarros (1 carteira) por dia

Você pratica atividade física?

- () Não pratico atividade física
- () 1-2 vez por semana
- () 3-4 vezes por semana
- () 5-6 vezes por semana
- () Todos os dias

Você já teve ou tem algum problema de saúde diagnosticado por um médico?

- () Sim
- () Não

Se sim, diga qual(is) desses problemas você tem ou teve:

- () Hipertensão arterial (pressão alta)
- () Colesterol alto
- () Diabetes
- () Doença respiratória (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC)
- () Depressão, ansiedade
- () Doença do coração (infarto, angina, insuficiência cardíaca)
- () Outro tipo de câncer _____

Que idade tinha quando teve relações sexuais pela primeira vez?

-)12 anos ou menos
-)13 anos
-)14 anos
-)15 anos
-)16 anos
-)17 anos ou mais

Quantos parceiros sexuais você já teve ao longo de sua vida?

-)1 pessoa
-)2 pessoas
-)3 pessoas
-)4 pessoas
-)5 pessoas
-)6 pessoas ou mais

Nos últimos doze meses, nas relações sexuais que teve, com que frequência usou camisinha?

-)Sempre
-)Às vezes
-)Nenhuma vez

Nos últimos doze meses, com quantos parceiros diferentes você manteve relações sexuais?

-)1 pessoa
-)2 pessoas
-)3 pessoas
-)4 pessoas
-)5 pessoas
-)6 pessoas ou mais

Você já recebeu a vacina contra o HPV?

-)Sim
-)Não

Já teve alguma infecção sexualmente transmissíveis/vaginose antes? Se sim, qual:

() Condiloma acuminado/papiloma vírus (verrugas genitais)

() AIDS/ HIV positiva

() Sífilis

() Gonorreia

() Candidíase

() Gardnerella

() Clamídia genital

() Herpes genital

() Tricomonas

() Hepatite B

Outra, qual? _____

Você faz uso de anticoncepcional oral? Sim () Não ()

Se sim, mais de 10 anos? Sim () Não ()

Você tem filhos? Sim () Não ()

Se sim, você teve parto: () Cesárea () Normal

Número de parto normal _____

Número de parto cesárea _____

Você foi diagnosticada com HIV? Sim () Não ()

Carga viral:

Tempo de Doença:

Se sua resposta anterior foi sim, faz uso de TARV? Sim () Não ()

Você sabe informar a contagem de linfócitos TCD4 de acordo com seu último exame?

() Menor que 200 células mm^3

() Entre 250 e 350 células mm^3

() Entre 350 e 500 células mm^3

() Maior que 500 células mm^3

APÊNDICE B- Detalhes metodológicos adicionais.

O swab foi mantido em salina estéril, overnight, em 200uL; após essa alíquota foi mantida em geladeira. Em seguida, o swab foi transferido para outro eppendorff com 200uL: um grupo de amostras foram testadas 2h após e outro grupo no dia seguinte. As amostras testadas após 2h apresentaram resultado “negativo” para qualquer genótipo. As amostras analisadas após 24h, apresentaram perfil para um determinado genótipo.