

BENITO PIO VITORIO CECCATO JUNIOR¹

ANA PAULA CECCATO LOPES²

LORENA FIORINI NASCIMENTO²

LUÍSA MAGALHÃES NOVAES²

VICTOR HUGO MELO³

Prevalência de infecção cervical por papilomavírus humano e neoplasia intraepitelial cervical em mulheres HIV-positivas e negativas

Prevalence of cervical infection by human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive and negative women

Artigo Original

Palavras-chave

Vírus da imunodeficiência humana
Infecções por papilomavírus
Neoplasia intraepitelial cervical
Reação em cadeia da polimerase

Keywords

HIV
Papillomavirus infections
Cervical intraepithelial neoplasia
Polymerase chain reaction

Resumo

OBJETIVO: Realizar estudo comparativo entre mulheres positivas e negativas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), analisando: prevalência de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e infecção cervical pelo papilomavírus humano (HPV); risco viral e relação com desenvolvimento de NIC; parâmetros sociodemográficos e de comportamento que influenciaram na presença de infecção cervical por HPV e NIC. **MÉTODOS:** Estudo comparativo entre mulheres positivas e negativas para o HIV, sendo analisadas, respectivamente, 202 e 171 mulheres para avaliar a prevalência de NIC e 164 e 100 mulheres para avaliar a prevalência de infecção cervical pelo HPV. Em todas as consultas foram realizados: coleta de amostras cervicais para realização de citologia oncológica e reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do DNA-HPV; colposcopia; questionário padronizado para coleta de dados demográficos/comportamentais; biópsia de todas as alterações colposcópicas. O exame histopatológico foi o padrão-ouro para o diagnóstico de NIC. **RESULTADOS:** A prevalência de NIC foi de 2,4 e 15,3% ($p < 0,001$) e de infecção cervical pelo HPV foi de 37,1 e 55,5% ($p = 0,002$), respectivamente, nas negativas e positivas para o HIV. As soropositivas tiveram mais infecção por HPV de alto risco (35,7 e 23,6%; $p = 0,02$) e por múltiplos tipos (6,2 e 0%). O HPV 16 foi o tipo prevalente, ocorrendo em 11,3 e 10,2% das positivas e negativas para o HIV e também nas mulheres que tiveram NIC nos dois grupos. Os fatores associados ao desenvolvimento de NIC foram: infecção pelo HIV (HT=4,64; IC95% 2,23–9,65), idade (HT=0,95; IC95% 0,93–0,98 para cada ano de vida) e estado civil (HT=0,49; IC95% 0,30–0,80). Os fatores associados à infecção pelo HPV foram: presença do HIV (HT=2,72; IC95% 1,77–4,17), maior número de parceiros sexuais (HT=1,87; IC95% 1,23–2,84), idade (HT=0,97; IC95% 0,95–0,99 para cada ano de vida) e estado civil (HT=0,65; IC95% 0,42–1,0 para união estável/viúvas). **CONCLUSÃO:** A prevalência de NIC e infecção cervical pelo HPV foi maior nas mulheres positivas para o HIV, que também apresentaram mais infecções por HPV de alto risco e múltiplos tipos. O tipo 16 foi o predominante nos dois grupos e nas mulheres que tiveram NIC. As mulheres com mais idade e união estável/viúvas tiveram menor chance de adquirir infecção cervical por HPV e NIC.

Abstract

PURPOSE: To conduct a comparative study between two groups of women (HIV positive and negative) analyzing: the prevalence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical HPV infection; viral risk and relationship with development of CIN; and sociodemographic and behavioral parameters that influence cervical HPV infection and the development of CIN. **METHODS:** A cross-sectional study in which 202 HIV-positive women and 164 HIV-negative women were analyzed to assess the prevalence of CIN and 171 HIV-positive women and 160 HIV-negative women were analyzed to assess the prevalence of cervical HPV infection. The following procedures were performed on the occasion of each medical visit: collection of cervical samples for cytology and polymerase chain reaction (PCR) to detect HPV DNA; colposcopy; standardized questionnaire to collect demographic and behavioral data; and biopsy of all colposcopic changes. Histopathology was the gold standard for the diagnosis of CIN. **RESULTS:** The prevalence of CIN was 2.4 and 15.3% ($p < 0.001$) and the prevalence of cervical HPV infection was 37.1 and 55.5% ($p = 0.002$), respectively, among

Correspondência

Benito Pio Vitorio Ceccato Junior
Alameda Ezequiel Dias, 275
CEP: 30130-110
Belo Horizonte (MG), Brasil

Recebido

14/10/2015

Aceito com modificações

19/03/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320150005184

Ambulatório de Ginecologia-Propedêutica do Colo da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – FCMMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

¹Departamento de Ginecologia, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – FCMMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

²Curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Barbacena – FAME – Barbacena (MG), Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – FCMMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

HIV-negative and -positive women. HIV-positive women had a higher risk of HPV infection (35.7 and 23.6%) ($p=0.02$). HPV 16 was the most prevalent virus type, occurring in 11.3 and 10.2% of HIV-positive and negative women and was also more prevalent among women presenting CIN in both groups. Factors associated with the development of CIN were: HIV infection (HT=4.64; 95%CI 2.23–9.65), age (HT=0.95; 95%CI 0.93–0.98 for each year of life) and marital status (HT=0.49; 95%CI 0.30–0.80). Associated factors for HPV infection were: HIV presence (HT=2.72; 95%CI 1.77–4.17), greater number of sexual partners (HT=1.87; 95%CI 1.23–2.84), age (HT=0.97; 95%CI 0.95–0.99 for each year of life) and marital status (HT=0.65; 95%CI 0.42–1.0 for stable union/widows). **CONCLUSION:** The prevalence of CIN and cervical HPV infection was higher in HIV-positive women, who also presented a higher risk of HPV infections and multiple viral types. Type 16 was predominant in both groups and in women with CIN. Older women and women with stable union/widows were less likely to acquire cervical HPV infection and CIN.

Introdução

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de colo uterino é o segundo tumor mais frequente na população feminina (8,1%), sendo menos constante apenas do que câncer de mama (20,6%), e a quarta causa de morte de mulheres pela doença no Brasil. A estimativa é de 18.430 casos novos com 4.800 mortes a cada ano. A principal alteração que pode levar a esse tipo de câncer é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), com alguns subtipos de alto risco relacionados a esses tumores malignos¹.

A infecção pelo HPV é considerada a doença sexualmente transmissível (DST) mais prevalente no mundo. A relação entre o câncer de colo e a infecção pelo HPV está bem estabelecida na literatura, com detecção de HPV de alto risco em quase 100% dos casos². Estudo de metanálise encontrou o HPV em 87% dos casos de câncer de toda a população mundial³.

Os pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) portadores da síndrome da imunodeficiência humana (AIDS), após o advento da terapia antirretroviral (TARV), são considerados portadores de doença crônica, com longa sobrevivência. Observou-se, a partir da década de 1990, a feminização da epidemia de AIDS. Segundo dados da *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS)⁴, existem 34 milhões de pessoas no mundo convivendo com o HIV, e as mulheres já representam 50% dos adultos infectados. Nas mulheres infectadas pelo HIV a prevalência da infecção pelo HPV é maior, aumenta com a diminuição da imunidade, tende a ser mais persistente e com mais risco de desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e câncer cervical⁵.

A infecção cervical pelo HPV é fator necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento do câncer de colo uterino. Além da infecção pelo HIV, outros fatores podem estar associados à etiologia desse tumor, tais como tabagismo, uso de contraceptivos orais, baixa ingestão de vitaminas, outras DSTs concomitantes, início precoce de atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, multiparidade e outros, além de aspectos relacionados à genética e à resposta imunológica do hospedeiro^{6,7}. Metanálise de

Smith et al.⁸ mostrou que a infecção cervical pelo HPV é mais frequente nas pacientes jovens, menores de 25 anos, sendo observado um segundo pico, em algumas regiões do mundo, entre 35 e 50 anos, relacionado à mudança no comportamento sexual dessas mulheres. A idade e o número de parceiros sexuais foram os principais determinantes do risco de infecção cervical pelo HPV⁹.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de NIC e de infecção cervical pelo HPV, detectar os tipos virais e sua relação com a presença de NIC, além de avaliar os fatores demográficos e comportamentais que podem estar associados a estas duas condições, em mulheres positivas e negativas para o HIV, fazendo estudo comparativo entre os dois grupos.

Métodos

Estudo de delineamento transversal para avaliar a prevalência de NIC e infecção cervical pelo HPV, analisando os fatores demográficos e comportamentais associados a estas duas condições, e os tipos virais relacionados com a presença de NIC. A seleção da população para este estudo foi por amostra de conveniência. As pacientes soronegativas foram selecionadas por procura espontânea e avaliadas no ambulatório Affonso Silvano Brandão da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), com entrada entre outubro de 2008 e fevereiro de 2011. As soropositivas foram examinadas pelos ginecologistas do mesmo grupo de pesquisa (Grupo de Pesquisa A Mulher e o HIV/UFMG), no ambulatório de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), com entrada das pacientes entre outubro de 2006 e fevereiro de 2011. Foram incluídas apenas pacientes com idade acima de 18 anos, não grávidas e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídas as pacientes hysterectomizadas.

Todas as pacientes foram submetidas a anamnese, exame ginecológico padrão (colposcopia; biópsia de todas as alterações colposcópicas; coleta de raspado cervical para pesquisa de DNA/HPV). Foi preenchido questionário padrão, em que foram coletados os dados das pacientes. As mulheres HIV-negativas realizaram exame sorológico

(ELISA) para detecção do HIV. As HIV-positivas já haviam confirmado a infecção pelo vírus previamente e estavam em acompanhamento pela equipe do Hospital das Clínicas da UFMG.

A presença de NIC foi definida pelo exame histopatológico do material obtido pela biópsia de colo dirigida pela colposcopia, e a ausência de NIC foi definida como colo uterino sem alteração colposcópica ou com resultado negativo na biópsia.

Para o diagnóstico do HPV, foram realizados testes de biologia molecular. Inicialmente, utilizou-se o sequenciamento, seguido da realização da reação em cadeia da polimerase (PCR) nos casos em que a presença de múltiplos tipos de HPV impedia o diagnóstico do tipo viral. Quando a PCR não identificava o tipo viral, o resultado era considerado HPV positivo, porém sem tipagem definida. Nos casos em que não foi possível a amplificação dos genes da globina, o resultado era considerado como de reação inibidora, não sendo possível avaliar a presença ou ausência de HPV. Com base nos dados da literatura foram considerados como HPV de alto risco os seguintes tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 e 83^{10,11}.

Para realizar o estudo comparativo das variáveis demográficas e comportamentais dos dois grupos, foram utilizados os testes de Mann-Whitney e do χ^2 , sendo que, quando necessário, a inferência para este último foi realizada via simulação Monte Carlo. Para avaliar os fatores que influenciaram no surgimento de NIC e infecção cervical pelo HPV, foram utilizadas análises univariadas (considerando-se $p < 0,05$). Com o objetivo de compor o conjunto de variáveis explicativas para a análise multivariada dos fatores que influenciaram na existência de NIC e infecção cervical pelo HPV, foi utilizado o valor p de 0,15. O modelo multivariado foi ajustado adotando-se todas as potenciais predictoras como variáveis explicativas, e usando-se o algoritmo de Backward foi encontrado o modelo final para inferência. O *software* utilizado na análise foi R, versão 2.13.0. Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Parecer nº 289 ETIC/08-COEP/UFMG) e do Hospital Universitário São José da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (nº 087-07).

Resultados

Para avaliar a prevalência de NIC, participaram do estudo 164 mulheres negativas e 202 mulheres positivas para o HIV. Para o estudo de prevalência de infecção cervical pelo HPV, foram incluídas 160 mulheres negativas e 171 mulheres positivas para o HIV. Nas análises relativas ao HPV não foram consideradas as reações inibidoras. Na primeira consulta foram encontradas 17 reações inibidoras nas mulheres HIV-negativas e 7 nas HIV-positivas.

Entre as características demográficas e de comportamento que apresentaram diferenças significantes nos dois grupos encontrou-se que as mulheres HIV-positivas tiveram maior número de partos e abortos, maior número de parceiros sexuais, iniciaram vida sexual mais precocemente e usaram mais preservativos como método contraceptivo. As pacientes HIV-negativas, por sua vez, trabalharam fora do lar em maior número e tiveram maior escolaridade. Todas as outras variáveis pesquisadas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas e comportamentais dos dois grupos de mulheres do estudo inicial

Variáveis	HIV+ (n=160)	HIV- (n=158)	Valor p
Idade (anos)	160	158	
Média	36,7	35,3	0,09
Mediana	36,0	32,0	
Menarca (anos)	153	158	
Média	12,9	13,0	0,52
Mediana	13,0	13,0	
Idade de início de atividade sexual	154	158	
Média	17,3	18,3	0,02
Mediana	17	18,0	
Gestações	155	158	
Média	3,4	2,3	0,001
Mediana	3,0	2,0	
Parto	155	158	
Média	2,8	1,9	0,0001
Mediana	2,0	2,0	
Abortos	155	158	
Média	0,6	0,4	0,04
Mediana	0	0	
Escolaridade (anos)	152	158	
Média	6,9	7,9	0,05
Mediana	7,0	8,0	
Tempo de tabagismo (meses)	45	49	
Média	216,1	165,8	0,08
Mediana	192,0	156,0	
Uso de drogas injetáveis	153	160	
Não	151	160	0,24
Sim/ex-usuária	2	0	
Tipo de trabalho	151	158	
Do lar	81	53	0,001
Fora do lar	70	105	
Número de parceiros sexuais durante a vida	150	156	
>3 parceiros	75	53	0,001
≤3 parceiros	75	103	
Número de parceiros sexuais no último ano	134	157	
Não teve parceiro	114	143	0,1
≥1 parceiro	20	14	
Uso de condom	116	141	
Não usa	26	123	0,001
Usa	90	18	

A prevalência de NIC no grupo de mulheres negativas para o HIV foi de 2,4% (4 mulheres em 164), enquanto nas positivas foi de 15,3% (31 mulheres em 202) ($p < 0,001$). A presença de NIC esteve associada à infecção cervical pelo HPV em 80,6% (25 em 31 mulheres) e 100% (4 em 4 mulheres), respectivamente, nas positivas e negativas para o HIV (Tabela 2). A maioria das mulheres com diagnóstico de NIC apresentou HPV de alto risco: 57,7% (15 em 46 mulheres) e 100% (4 em 4 mulheres), respectivamente, entre as positivas e negativas para o HIV.

A prevalência de infecção cervical pelo HPV nas mulheres HIV-negativas foi de 37,1% (60 em 160 mulheres), enquanto nas HIV-positivas foi de 55,5% (95 em 171 mulheres), sendo tal diferença significativa ($p = 0,001$). A prevalência de infecção cervical pelo HPV de alto risco também foi mais elevada entre as mulheres positivas para o HIV: 35,7% (61/171) versus 23,6% (33/138) nas negativas ($p = 0,02$). As HIV-positivas também apresentaram maior taxa de infecções por múltiplos tipos de HPV (9/145), correspondendo a 6,2%, enquanto as negativas não apresentaram nenhum caso de multiplicidade. No modelo multivariado, após o procedimento Backward aplicado no modelo completo com as variáveis explicativas selecionadas da análise univariada, tem-se que somente a existência da infecção pelo vírus do HIV é significativa para explicar a multiplicidade do HPV: a chance de infecção por múltiplos tipos de HPV no grupo HIV positivo é 7,84 (IC95% 1,33–46,27) vezes mais alta do que no grupo HIV negativo ($p = 0,023$).

Foram detectados 34 tipos de HPV neste estudo, sendo 16 de alto risco. O HPV 16 foi o prevalente, ocorrendo, respectivamente, em 11,3 e 10,2% das mulheres positivas e negativas para o HIV, sendo também o tipo predominante entre as mulheres que tiveram NIC (28,6 e 26,3%, respectivamente, nas HIV-positivas e negativas). Os principais tipos de HPV e suas frequências relacionadas com NIC estão descritos na Tabela 3.

Para avaliar os fatores demográficos e de comportamento relacionados com a presença de NIC e infecção cervical pelo HPV, foram utilizadas análises uni e multivariada.

Tabela 2. Prevalência de neoplasia intraepitelial cervical relacionada com a presença de infecção cervical pelo papilomavírus humano e pelo vírus da imunodeficiência humana

	HPV	Prevalência	
		NIC	
		Ausente n (%)	Presente n (%)
HIV+	Negativo	71 (43,8)	6 (19,3)
	Positivo	91 (56,1)	25 (80,6)
HIV-	Negativo	90 (62,9)	0 (–)
	Positivo	53 (37,1)	4 (100,0)

NIC: neoplasia intraepitelial cervical; HPV: papilomavírus humano; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

Nas Figuras 1 e 2 pode-se visualizar o logaritmo das razões de chance e seus respectivos intervalos de confiança estimados pelos modelos univariados para prevalência de NIC e infecção cervical pelo HPV.

Para a regressão multivariada para análise de prevalência de NIC, foi ajustado um modelo completo com as seguintes variáveis explicativas: HIV, idade, estado civil, motivo da consulta, número de parceiros e contraceptivo. Dessa forma, o procedimento Backward foi aplicado no modelo completo, ou seja, por vez foram retiradas as variáveis com maior valor p . A partir do modelo multivariado percebe-se que as mulheres positivas para o HIV tiveram 4,6 vezes mais chance de apresentar NIC (IC95% 2,23–9,65). As mulheres com mais idade (a cada ano de vida a chance de apresentar NIC foi de 0,95; IC95% 0,93–0,98) e as mulheres casadas-união estável/viúvas tiveram menor chance de apresentar NIC de 0,4 (IC95% 0,3–0,8) em relação às solteiras-separadas.

Para a regressão multivariada para análise de prevalência de infecção cervical pelo HPV, foi ajustado um modelo completo com as seguintes variáveis explicativas: HIV, idade, estado civil, sexarca, número de parceiros sexuais, número de gestações, partos e abortos. Pela análise do modelo multivariado vê-se que os fatores que aumentaram o risco de infecção cervical pelo HPV foram a presença do HIV (pacientes soropositivas tiveram 2,7 vezes mais chance; IC95% 1,77–4,17) e as mulheres que tiveram mais de três parceiros sexuais (chance de 1,87; IC95% 1,2–2,8). Os aspectos associados ao menor risco foram a idade, tendo sido encontrado que, a cada ano de vida, a chance foi de 0,97 (IC95% 0,95–0,99), e as mulheres casadas-união estável-viúvas, que tiveram chance de 0,65 (IC95% 0,4–1,0). Discussão

A literatura mundial apresenta grande variação das taxas de prevalência de NIC em mulheres negativas para o HIV. O que se deve destacar é que, na maioria dos estudos publicados, foi utilizada a citologia oncológica

Tabela 3. Prevalência dos principais tipos de papilomavírus humano relacionados com a presença de neoplasia intraepitelial cervical

	Tipo viral	NIC Presente		NIC Ausente	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HIV+	16	4 (28,6)	15 (26,3)	16	15 (26,3)
	33	2 (14,3)	13 (22,8)	33	13 (22,8)
	31	2 (14,3)	6 (10,5)	35	6 (10,5)
	56	4 (28,6)			
HIV-	16	7 (25,0)	13 (41,9)	16	13 (41,9)
	33	5 (17,9)	3 (9,7)	33	3 (9,7)
	56	5 (17,9)	3 (9,7)	56	3 (9,7)
			4 (12,9)	18	4 (12,9)

NIC: neoplasia intraepitelial cervical; HPV: papilomavírus humano; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

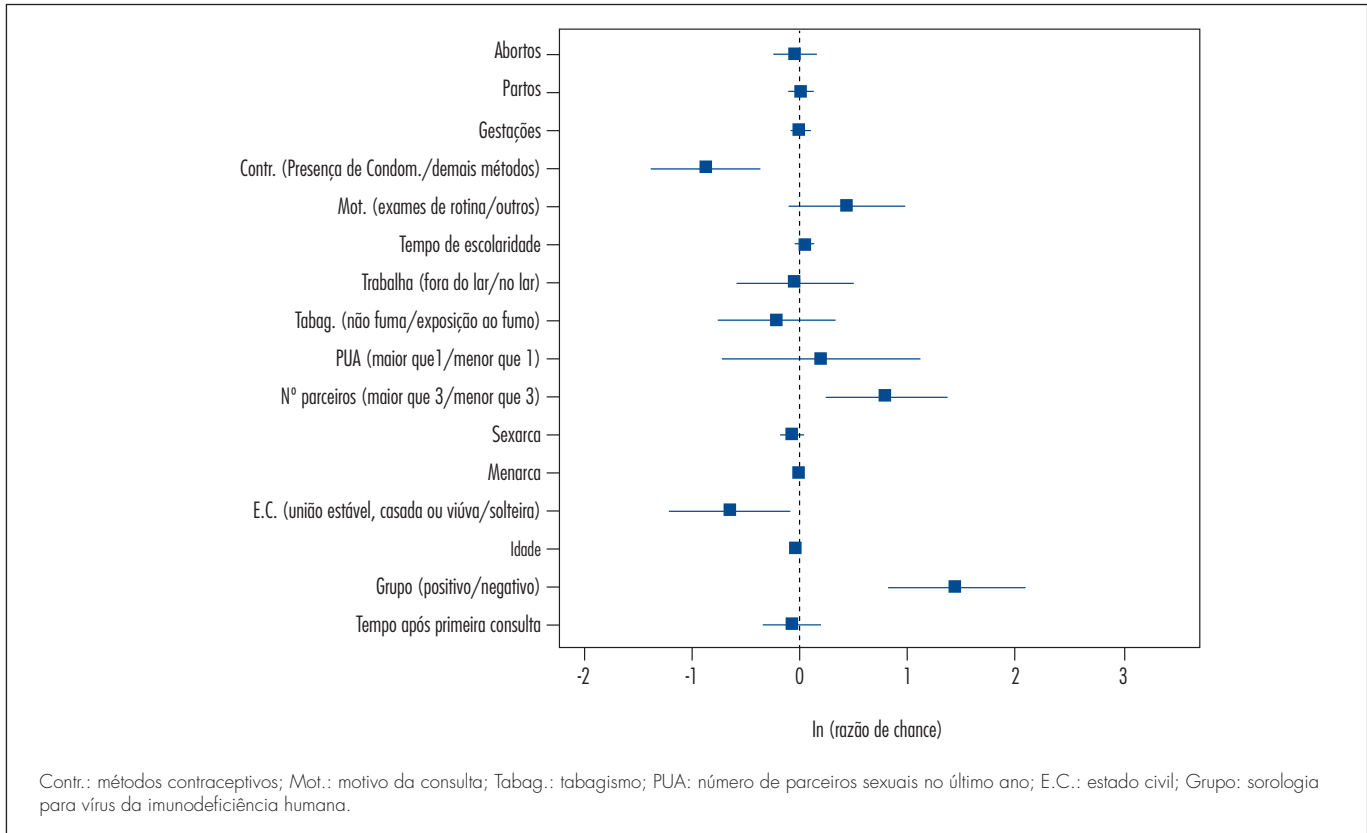


Figura 1. Análise univariada da presença de neoplasia intraepitelial cervical segundo as características sociodemográficas e de comportamento

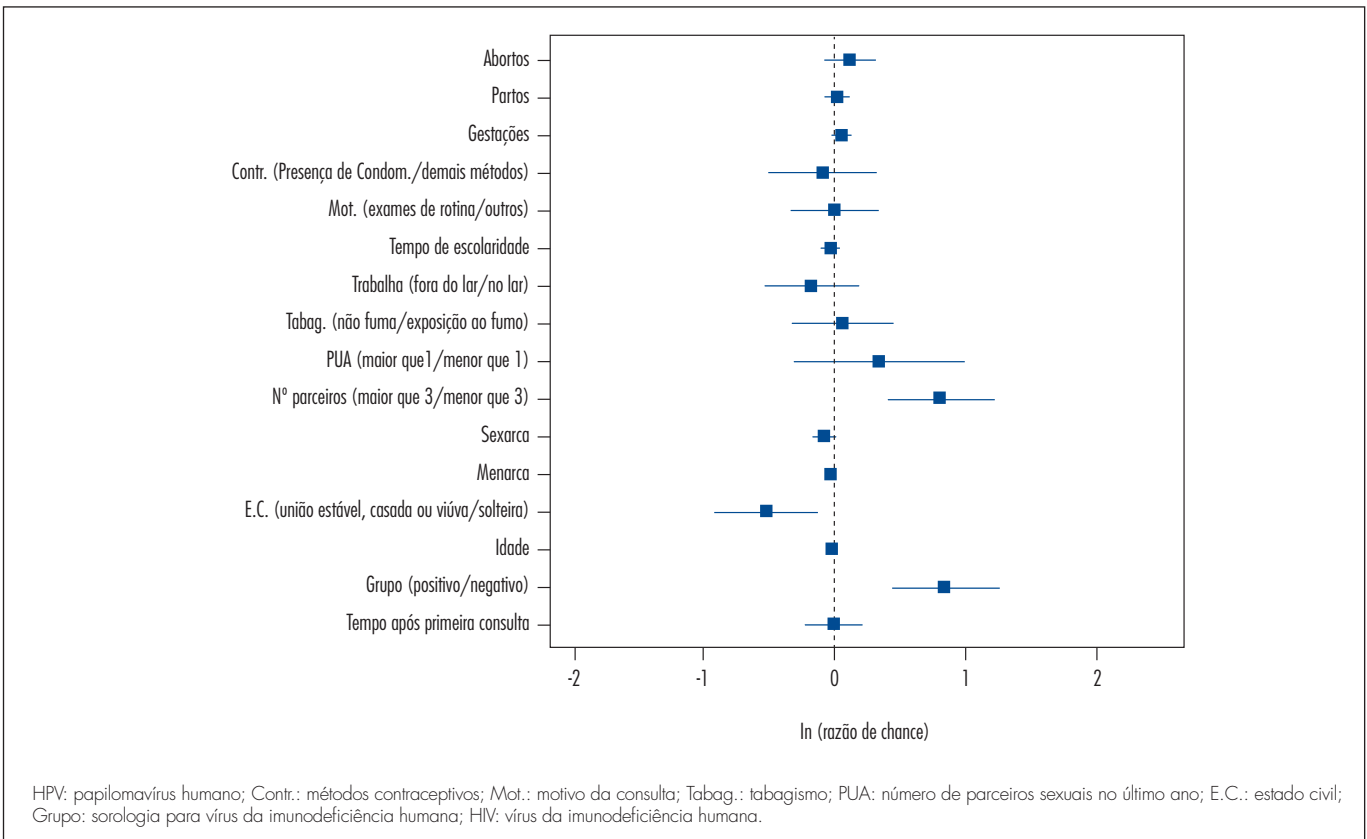


Figura 2. Análise univariada da presença de infecção cervical pelo papilomavírus humano segundo as características sociodemográficas e de comportamento

como critério diagnóstico de lesão cervical, seja lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) ou lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), enquanto neste estudo o diagnóstico de NIC foi feito por meio do exame histopatológico de biópsias dirigidas pela colposcopia, sendo encontrada prevalência de 2,4%.

Nos Estados Unidos da América (EUA), em cerca de 55 milhões de citologias oncóticas realizadas anualmente¹², a prevalência de LSIL foi de 2–3%, e a de HSIL, de 0,6%. Também utilizando resultados de citologia oncótica, recente estudo chinês encontrou prevalência de 0,12% de lesões precursoras do câncer cervical em 728.704 mulheres¹³. Estudo randomizado com 41.955 mulheres com mais de 25 anos encontrou prevalência de alteração na citologia oncótica de 6%, que poderia ser decorrente de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) ou HSIL. Nesse estudo, entre as mulheres que tiveram citologia alterada, 75% apresentaram NIC após biópsia dirigida por colposcopia, 59% tiveram teste HPV positivo e 57% tiveram citologia e teste HPV negativos¹⁴. Em outro estudo com mulheres jovens, baseado também nos resultados de citologia oncótica, a prevalência de SIL foi de 7,4%¹⁵. Dois estudos brasileiros, realizados respectivamente em São Paulo e Região Sudeste, encontraram prevalência de 2,1 e 2,6% utilizando também a citologia oncótica para o diagnóstico^{16,17}, enquanto pesquisa realizada nas Regiões Sudeste e Sul e na cidade de Buenos Aires verificou prevalência mais elevada (31%), ressalta-se que foram consideradas todas as alterações citológicas — incluindo ASCUS — ou NIC na biópsia cervical¹⁸.

Está bem documentado que as mulheres positivas para o HIV têm alta prevalência de infecção cervical pelo HPV e de NIC ou SIL (lesão intraepitelial)^{19,20}. A análise da literatura mundial também destacou grandes variações. Six et al.²¹, em estudo comparativo entre mulheres positivas e negativas para o HIV, obtiveram prevalências de SIL de 31,3 e 7,5%, respectivamente, resultados mais significativos do que os de Schuman et al.²², que salientaram prevalências respectivas de 19 e 5%, e os de Singh et al.²³, com resultados de 15,9 e 1,5%, utilizando a citologia oncótica para o diagnóstico. No que diz respeito somente a mulheres positivas para o HIV, estudo africano utilizando a citologia encontrou prevalência de SIL de 12,3%²⁴, enquanto o estudo chinês já citado, também utilizando a citologia oncótica, e incluindo ASCUS, encontrou 16% de SIL²⁰. Estudos brasileiros utilizando a biópsia de colo uterino registraram prevalência de NIC de 23,4% em 494 mulheres HIV-positivas do Estado de Minas Gerais²⁵, e de 18% em 255 mulheres HIV-positivas na cidade de São Paulo²⁶. Os resultados do presente estudo foram de 15,4 e 2,4% de NIC, respectivamente, para as positivas e negativas

para o HIV, o que está de acordo com os registros encontrados na literatura.

A prevalência de infecção cervical pelo HPV em mulheres negativas para o HIV é alta: estudo randomizado encontrou HPV em 30% das mulheres com citologia normal e em 85 e 98%, respectivamente, entre as que apresentaram LSIL e HSIL²⁷. Em pesquisas brasileiras a prevalência de infecção pelo HPV nas mulheres negativas para o HIV variou de acordo com a região. De acordo com Fernandes et al.²⁸, a prevalência do HPV foi de 24,5% entre as mulheres com citologia normal no Nordeste, porcentagem maior do que a verificada no Sudeste por Schlecht et al.¹⁶, que encontraram prevalências variando de 14 a 16,8%. Franco et al.²⁹, na cidade de São Paulo, referiram prevalência de 13,8%. Para Derchain et al.¹⁸, no Sudeste e Sul e na Argentina, a prevalência foi de 68,9%. Encontrou-se no presente trabalho prevalência de 37,1%, resultado que também está de acordo com a literatura.

A prevalência de infecção cervical pelo HPV é mais alta nas mulheres positivas para o HIV, com índices variando na literatura de 34 a 98%^{20,22-26,29-31}. Metanálise envolvendo 5.578 pacientes com HIV positivo com citologia oncótica normal em vários países encontrou média de prevalência de infecção pelo HPV de 36,3%, sendo que os mais altos índices foram nas Américas do Sul e Central: 56,6%³². Estudo de revisão mostrou prevalências variando de 7 a 70%, com metade das publicações ressaltando prevalências inferiores a 20%²². Dois estudos brasileiros mostraram prevalências de 87, e 78,8%^{26,33}. Os resultados deste estudo foram de 55,5%, também de acordo com a literatura.

Em estudos comparativos entre mulheres positivas e negativas para o HIV, Ellerbrock et al.³¹, com metodologia semelhante à nossa, apuraram prevalência de infecção cervical pelo HPV de 54 e 32%, respectivamente. Outros estudos encontraram resultados que variaram de 72,2 a 90,2% e de 23,8 a 54,6%, respectivamente, para as positivas e negativas para o HIV^{11,34,35}, enquanto um estudo brasileiro encontrou resultados de 73,2 e 23,8%³⁰, respectivamente, para as positivas e negativas para o HIV.

Recente metanálise de distribuição do câncer invasivo em todo o mundo revelou presença do HPV16 em 54%, seguido pelo HPV18 em 15%³⁶. A mais recente metanálise sobre a prevalência de câncer cervical e lesões de alto grau na América Latina e no Caribe mostrou prevalência dos HPVs 16 e 18 de 53,2 e 13,2% no câncer cervical invasivo, respectivamente. Para esses autores, a prevalência no Brasil foi de 52,7 e 13,8% para HSIL e de 53,2 e 15,8% para câncer cervical invasivo, respectivamente, para os HPVs 16 e 18³⁷. Estudos brasileiros também mostraram o HPV16 como o de maior prevalência nas mulheres portadoras de infecção cervical pelo HPV^{26,29}. Neste estudo

o HPV 16 também foi o mais prevalente nas mulheres positivas e negativas para o HIV, que tiveram ou não NIC.

Infecções cervicais por múltiplos tipos de HPV de alto risco estão associadas com aumento do risco de lesões de alto grau em mulheres com citologia oncótica alterada³⁸. As mulheres positivas para o HIV apresentaram, neste estudo, 6,3% de infecções por múltiplos tipos de HPV, porcentagem menor do que os 64,8% encontrados em outros estudos^{20,34}.

De acordo com metanálise avaliando a prevalência da infecção cervical pelo HPV em várias regiões do mundo, a prevalência do HPV está fortemente relacionada à idade, tendo em vista que a infecção cervical pelo HPV é mais intensa nas mulheres jovens, com pico de prevalência igual ou inferior a 25 anos, diminuindo nas mulheres com mais idade². De acordo com outro estudo, um segundo pico de prevalência foi observado em algumas regiões, em mulheres entre 35 e 50 anos, provavelmente referente a novas infecções relacionadas a mudanças no comportamento sexual dessas mulheres⁸. Neste estudo também foi identificada maior prevalência em mulheres jovens, porém não se verificou esse segundo pico em mulheres de meia-idade.

A aquisição do HPV genital também está associada ao comportamento sexual, ao número de parceiros sexuais e à idade da primeira relação sexual⁹. Análise do comportamento sexual de mulheres britânicas demonstrou que a prevalência do HPV está consistentemente relacionada ao alto número de parceiros sexuais durante a vida e nos últimos cinco anos³⁹. No presente estudo, a presença de NIC e infecção cervical pelo HPV foi menor nas mulheres com mais idade e nas que tinham união estável/viúvas. As mulheres que tiveram maior número de parceiros sexuais tiveram mais infecção cervical pelo HPV.

Podemos concluir que as mulheres positivas para o HIV tiveram significativamente maior prevalência de NIC e infecção cervical pelo HPV. Também apresentaram prevalência maior de infecção por HPV de alto risco e infecções múltiplas. O 16 foi o tipo viral predominante, sendo também o mais encontrado nas mulheres que tiveram NIC. As mulheres com mais idade e as com união estável/viúvas tiveram menos chance de apresentar NIC e infecção cervical pelo HPV, e as mulheres que tiveram múltiplos parceiros sexuais tiveram maior chance de adquirir infecção cervical pelo HPV.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011 [citado 2012 Ago 21]. Disponível em: <http://portal.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer-2012/estimativas_incidencia_cancer_2012.pdf>
2. Tricco AC, Ng CH, Gilca V, Anonychuk A, Pham B, Berliner S. Canadian oncogenic human papillomavirus cervical infection prevalence: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:235.
3. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007;121(3):621-32.
4. United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS report on the global AIDS epidemic: global report. Geneva: UNAIDS; 2010.
5. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;88(1):63-73.
6. Longatto-Filho A, Hammes LS, Sarian LO, Roteli-Martins C, Derchain SF, Erzen M, et al. Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(2):93-103.
7. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9364):1159-67.
8. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health.* 2008;43(4 Suppl.):S5-25, S25.e1-41.
9. Nielsen A, Iftner T, Munk C, Kjaer SK. Acquisition of high-risk human papillomavirus infection in a population-based cohort of Danish Women. *Sex Transm Dis.* 2009;36(10):609-15.
10. 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.* 2002;359(9312):1093-101.
11. Veldhuijzen NJ, Braunstein SL, Vyankandondera J, Ingabire C, Ntirushwa J, Kestelyn E, et al. The epidemiology of human papillomavirus infection in HIV-positive and HIV-negative high-risk women in Kigali, Rwanda. *BMC Infect Dis.* 2011;11:333.
12. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL triage study (ALTS). *Arch Pathol Med.* 2003;127(8):946-9.
13. Tao L, Han L, Li X, Gao Q, Pan L, Wu L, et al. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. *BMC Public Health.* 2014;14:1185.
14. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):880-90.
15. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2001;357(9271):1831-6.

16. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1336-43.
17. Rama C, Roteli-Martins C, Derchain S, Longatto-filho A, Gontijo R, Sarian L, et al. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. *Rev Saúde Pública.* 2008;42(3):411-9.
18. Derchain SF, Sarian LO, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Safety of screening with human papillomavirus testing for cervical cancer at three-year intervals in a high-risk population: experience from the LAMS study. *J Med Screen.* 2008;15(2):97-104.
19. Levi JE, Kleter B, Quint WG, Fink MC, Canto CL, Matsubara R, 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 Microbiol.* 2002;40(9):3341-5.
20. Zhang HY, Fei MD, Jiang Y, Fei QY, Qian H, Xu L, et al. The diversity of human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-infected women in Yunnan, China. *Virology.* 2014;51(1):202.
21. Six C, Heard I, Bergeron C, Orth G, Poveda JD, Zagury P, et al. Comparative prevalence, incidence and short-term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. *AIDS.* 1998;12(9):1047-56.
22. Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, Duerr A, Cu-Uvin S, Jamieson DJ, 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(1):128-36.
23. Singh N, Bansal B, Singh U, Qureshi S, Tripathi AK. Comparative study of preinvasive and invasive lesions of the cervix in HIV-positive and HIV-negative women. *Clin Cancer Invest J.* 2015;4(1):39-42.
24. Hawes SE, Critchlow CW, Sow PS, Touré P, N'Doye I, Diop A, et al. Incident high-grade squamous intraepithelial lesions in Senegalese women with and without human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(2):100-9.
25. Teixeira NCP, Araújo ACL, Correa CM, Lodi CTC, Lima MIM, Carvalho NO, et al. Prevalence and risk factors for cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(2):164-9.
26. Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J, et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol.* 2004;92(1):225-31.
27. Stoler MH. Testing for human papillomavirus: data driven implications for cervical neoplasia management. *Clin Lab Med.* 2003;23(3):569-83.
28. Fernandes JV, Meissner RV, Carvalho MG, Fernandes TA, Azevedo PR, Villa LL. Prevalence of HPV infection by cervical cytologic status in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(1):21-4.
29. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999;180(5):1415-23.
30. Campos RR, Melo VH, Del Castillo DM, Nogueira CPF. [Prevalence of human papillomavirus and its genotypes in the uterine cervix of HIV-infected and non-infected women]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(5):248-56. Portuguese.
31. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA.* 2000;283(8):1031-7.
32. Clifford GM, Gonçalves MA, Franceschi S; HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis for the HPV and HIV Study Group. *AIDS.* 2006;20(18):2337-44.
33. Correa CM, Teixeira NCP, Araújo ACL, Carvalho NO, Del Castillo DM, Campos RR, et al. Prevalence and multiplicity of HPV in HIV women in Minas Gerais, Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(4):425-30.
34. Minkoff H, Feldman J, DeHovitz J, Landesman S, Burk R. A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(5):982-6.
35. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2001;184(6):682-90.
36. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011; 28(4):927-35.
37. Spinillo A, Gardella B, Roccio M, Alberizzi P, Cesari S, Patrizia M, et al. Multiple human papillomavirus infection with or without type 16 and risk of cervical intraepithelial neoplasia among women with cervical cytological abnormalities. *Cancer Causes Control.* 2014;25(12):1669-76.
38. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(10):e25493.
39. Almonte M, Silva IS, Asare A, Gilham C, Sargent A, Bailey A, et al. Sexual behavior and HPV infection in British women by postal questionnaires and telephone interviews. *J Med Virol.* 2011;83(7):1238-46.