

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

WALTESIA PERINI ROCHA

**INFECÇÃO PELO HPV EM MULHERES ADULTAS VIVENDO COM HIV
ATENDIDAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ESPÍRITO SANTO**

VITÓRIA, ES

2024

WALTESIA PERINI ROCHA

**INFECÇÃO PELO HPV EM MULHERES ADULTAS VIVENDO COM HIV
ATENDIDAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO NO ESPÍRITO SANTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva na área de concentração em Epidemiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Angélica Espinosa Miranda.

Coorientadora: Profa. Dra. Tânia Reuter.

VITÓRIA, ES

2024

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de
Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

P445i Perini Rocha, Waltiesia, 1968-
Infecção pelo HPV em mulheres adultas vivendo com HIV
atendidas em serviço de referência em Hospital Universitário
no Espírito Santo / Waltiesia Perini Rocha. - 2024.
126 f. : il.

Orientadora: Angélica Espinosa Barbosa Miranda.
Coorientadora: Tânia Reuter.
Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Papillomavirus Humano. 2. HIV. 3. Genotipagem. 4.
Fatores de risco. 5. Lesões Intraepiteliais Escamosas Cervicais. I.
Espinosa Barbosa Miranda, Angélica. II. Reuter, Tânia. III.
Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da
Saúde. IV. Título.

CDU: 614

WALTESIA PERINI ROCHA

**INFECÇÃO PELO HPV EM MULHERES ADULTAS VIVENDO COM HIV
ATENDIDAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ESPÍRITO SANTO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva área de concentração em Epidemiologia.

Aprovada em 21 de outubro de 2017.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Angélica Espinosa Barbosa Miranda
Universidade Federal do Espírito Santo – UFES
Orientadora

Prof.^a Dr.^a Tânia Reuter
Universidade Federal do Espírito Santo
Co-orientadora

Prof. Dr. Thiago Dias Sarti
Universidade Federal do Espírito Santo
Membro Interno Titular

Prof.^a Dr.^a Mariangela F. Silveira
Universidade Federal de Pelotas
Membro Externo Titular

Prof.^a Dr.^a Neide Aparecida Tosato Boldrini
Universidade Federal do Espírito Santo
Membro Interno Suplente

Dr.^a Pâmela Cristina Gaspar
Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose,
Hepatites Virais e Infecções Sexualmente
Transmissíveis do Ministério da Saúde
Membro Externo Suplente

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, pessoas de grandeza incomparável. Mesmo sendo matutos, de poucos estudos, sempre muito curiosos com os acontecimentos ao redor e com novas descobertas da ciência. Trabalharam muito, educaram com amor e determinação seus sete filhos, levando todos ao nível superior. De sabedoria simples e profunda, me ensinaram que não há limites para o que se pode alcançar com coragem e esforço. À minha querida amiga e mestra, Dra. Tania Reuter, cuja presença constante e palavras sábias me guiaram e fortaleceram nos momentos mais difíceis, sou eternamente grata. E ao meu filho, meu companheiro de jornada verdadeiro guerreiro, que me apoia e me inspira diariamente com sua força e amor incondicional. Vocês são minha maior inspiração. Gratidão eterna.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, minha gratidão infinita à minha família, cujo amor incondicional, apoio e paciência foram a base da minha força e perseverança ao longo desta jornada desafiadora. Aos meus pais, cujos sacrifícios e dedicação abriram caminhos que eu jamais poderia percorrer sozinha, minha eterna gratidão. Vocês foram a luz nos momentos mais escuros. Aos meus irmãos, por compreenderem minhas ausências e celebrarem meus pequenos triunfos, obrigado por serem parte essencial do meu equilíbrio e alegria.

Com profundo respeito e amor, dedico um agradecimento in memoriam ao meu marido, Gilmar. Sua presença, embora não mais física, permaneceu uma fonte perene de força e inspiração para mim. Gilmar, seu amor e apoio continuam a iluminar meu caminho, e este trabalho é também um tributo ao amor e encorajamento que sempre emanaram de você. Como sonhei contigo nessa jornada! Garoto, não suma dos meus sonhos só porque terminei o mestrado.

Um agradecimento muito especial ao meu filho, Gabriel, cujo apoio transcendeu as expectativas. Gabriel, sua ajuda, desde informações digitais até os almoços maravilhosos, foi um pilar de suporte que enriqueceu não apenas meu estudo, mas também minha vida. Obrigada meu filho por cuidar tão bem de mim, você foi a maior força para que eu continuasse firme até o fim.

Expresso minha sincera gratidão a Mara, nossa secretária do lar, cuja dedicação e cuidados nos bastidores foram fundamentais para minha dedicação à pesquisa.

Aos amigos, e pós-graduandos de infectologia, companheiros de jornada, agradeço por cada momento de descontração, por cada conversa que me afastou das pressões e também me ajudou a consolidar o aprendizado sobre o tema HPV. Obrigada por estarem ao meu lado, oferecendo um suporte nos instantes de cansaço.

De maneira especial, estendo meu agradecimento a Zilma, e Tania Reuter uma incansável pesquisadora, médica e professora, que com sua persistência e encorajamento, não apenas me motivou, mas verdadeiramente acreditou e insistiu para que eu seguisse o caminho do mestrado. Tania e Zilma, sua fé inabalável em meu potencial e sua pressão amigável foram

essenciais para fazer dar este passo transformador.

De maneira especial, quero expressar minha gratidão ao grupo de amigos criado no mestrado formado por Camila, André, Ana e Carol. Nossa união e apoio mútuo foram além do acadêmico, criando laços de amizade. As risadas, os desafios superados juntos e o companheirismo incondicional de vocês foram fundamentais para minha jornada e bem-estar.

Um agradecimento especial aos professores e orientadores que me acolheram em suas classes e laboratórios, compartilhando conhecimento, dedicando tempo e paciência para moldar meu caminho acadêmico.

Em particular, expresso minha gratidão ao Dr. Urbano, que me ouvia todas as quintas-feiras sobre minhas descobertas sobre HPV, antes de iniciar seus atendimentos. Sua tentativa de tornar o percurso do mestrado mais ameno com doses de humor aliviou as tensões.

Um agradecimento profundamente especial às pacientes que generosamente colaboraram na minha pesquisa. Sem o envolvimento de vocês, este estudo não teria sido viável.

Quero agradecer sinceramente à Sara por tudo que fez ao longo da minha pesquisa. Sua eficiência, organização, disponibilidade e comprometimento facilitaram o andamento deste estudo. Muito obrigada.

A minha orientadora, que guiou este trabalho com perspicácia, paciência e apoio constante, mesmo com sua agenda repleta de compromissos, sempre encontrou tempo para me guiar. Sua confiança em minha capacidade e seu vasto conhecimento sobre o tema foram fundamentais para que eu superasse os desafios inerentes a esta pesquisa.

Por fim, mas igualmente importante, gostaria de agradecer a todas as pessoas que fizeram parte desta jornada. Este trabalho é um reflexo do amor, da amizade, da sabedoria, da companhia tranquila e do suporte inestimável que vocês compartilharam comigo. Obrigada a todos.

“Tudo posso naquele que me fortalece.”

Filipenses 4:13

RESUMO

Introdução: o papilomavírus humano (HPV) apresenta alta prevalência e persistência em mulheres vivendo com HIV/Aids, agravando o risco do desenvolvimento de lesões no colo uterino, e com isso aumenta a incidência do câncer cervical em até seis vezes mais comparadoas mulheres soronegativas. A compreensão do perfil clínico e epidemiológico dessas mulheres, e a diversidade de genótipos do HPV é essencial para desenvolver políticas de saúde eficazes. **Objetivo:** nosso objetivo foi analisar a prevalência e diversidade de genótipos de HPV de alto e baixo risco, os fatores de riscos associados e o impacto do status imunológico do HIV nas anormalidades citológicas. **Método:** realizou-se um estudo transversal com 207 mulheres HIV-positivas, que realizaram auto coleta vaginal para análise de Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) do HPV, no período de maio de 2021 a maio de 2022. Foram incluídas mulheres com 18 a 64 anos, com histórico de relação sexual, sem déficit cognitivo ou motor que impediam o estudo. Participantes gestantes, histerectomizada ou passado câncer cervical, foram excluídas. Foi calculada a prevalência e identificados os fatores de risco relacionados, por meio de análise ajustada. **Resultados:** todas as amostras foram consideradas válidas para o teste do HPV. O DNA do HPV foi detectado em 143 amostras (69,1%), com predomínio de genótipos de alto e/ou provável alto risco (60,4%). Infecções múltiplas por HPV ocorreram em 48,8% dos casos, e 94% das amostras apresentavam pelo menos um genótipo de alto risco. Os genótipos de HPV de alto risco (HPV-HR) mais prevalentes foram HPV 58 (21,7%), HPV 68 (14,5%) e HPV 52 (9,2%). Na análise ajustada, mulheres com carga viral detectável do HIV (≥ 20) tiveram 1,37 (IC 95%: 1,00–1,88, $p=0,046$) vezes maior probabilidade de estarem infectadas por HPV de provável alto e/ou alto risco (HPV-Pr/HPV-HR). A prevalência de alterações citológicas foi de 8,2% ($n=17$) e esteve associada ao HPV tipo 18, com uma probabilidade de prevalência de 33,3% (RP = 5,0; IC 95%: 1,9–13,1; $p=0,001$), enquanto o HPV 58 foi associado a um aumento significativo no risco de citologia alterada, com uma razão de prevalência de 2,5 (IC 95%: 1,0–6,3; $p=0,05$). A cobertura vacinal com a vacina Quadrivalente foi de 5,8% ($n=12$). Em 75% das vacinadas, foram detectados outros HPVs de alto risco, com maior frequência o HPV 58. **Conclusão:** o estudo identificou alta prevalência de HPV-HR/HPV-Pr em mulheres vivendo com HIV/Aids, com destaque para o tipo 58. A carga viral detectável do HIV foi o fator de risco associado a infecção por HPV-HR/HPV-Pr. Os resultados reforçam a

importância de estratégias integradas de saúde, com o tratamento precoce do HIV para manter a carga viral suprimida e diminuir a infecção por HPV. O rastreamento com genotipagem para HPV e a ampliação da cobertura vacinal com a vacina nonavalente, visa prevenir lesões pré- neoplásicas e neoplásicas do colo uterino, melhorando a saúde dessa população vulnerável.

Palavras chaves: Papillomavirus Humano; HIV; Genotipagem; Fatores de risco; Lesões Intraepiteliais Escamosas Cervicais

ABSTRACT

Introduction: human papillomavirus (HPV) has a high prevalence and persistence in women living with HIV/AIDS, increasing the risk of developing lesions on the cervix, and thus increasing the incidence of cervical cancer by up to six times compared to HIV-negative women. Understanding the clinical and epidemiological profile of these women and the diversity of HPV genotypes is essential for developing effective health policies. **Objective:** Our objective was to analyze the prevalence and diversity of high- and low-risk HPV genotypes, the associated risk factors and the impact of HIV immune status on cytological abnormalities. **Method:** a cross-sectional study was carried out with 207 HIV-positive women who underwent vaginal self-collection for HPV Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) analysis between May 2021 and May 2022. The study included women aged 18 to 64, with a history of sexual intercourse, without cognitive or motor deficits that prevented the study. Participants who were pregnant, hysterectomized or had cervical cancer were excluded. Prevalence was calculated and related elements were identified using adjusted analysis. **Results:** all samples were considered valid for HPV testing. HPV DNA was detected in 143 samples (69.1%), with a predominance of high and/or probable high risk genotypes (60.4%). Multiple HPV infections occurred in 48.8% of cases, and 94% of samples had at least one high-risk genotype. The most prevalent high-risk HPV genotypes (HPV-HR) were HPV 58 (21.7%), HPV 68 (14.5%) and HPV 52 (9.2%). In the adjusted analysis, women with detectable HIV viral load (≥ 20) were 1.37 (95% CI: 1.00-1.88, $p=0.046$) times more likely to be infected with probable high and/or high risk HPV (HPV-Pr/HPV-HR). The prevalence of cytological alterations was 8.2% ($n=17$) and was associated with HPV type 18, with a prevalence probability of 33.3% (PR = 5.0; 95% CI: 1.9-13.1; $p=0.001$), while HPV 58 was associated with a significant increase in the risk of altered cytology, with a prevalence ratio of 2.5 (95% CI: 1.0-6.3; $p=0.05$). Vaccination coverage with the Quadrivalent vaccine was 5.8% ($n=12$). In 75% of those vaccinated, other high-risk HPVs were detected, most frequently HPV 58. **Conclusion:** the study identified a high prevalence of HR-HPVs/PR-HPVs in women living with HIV/AIDS, especially type 58. Detectable HIV viral load was the risk factor associated with HR-HPVs/PR-HPVs infection. The results reinforce the importance of integrated health strategies, with early HIV treatment to keep viral load suppressed and reduce HPV infection. Screening with HPV genotyping and expanding vaccination coverage with the nonavalent vaccine aims to prevent pre-neoplastic and neoplastic lesions of the uterine cervix, improving the health of this vulnerable population.

Keywords: Human Papillomavirus Viruses; HIV; Genotyping; Risk Factors; Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Humana
ASC-US	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado
CCU	Câncer de Colo Uterino
CO	Citologia Oncótica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
GP120	Glicoproteínas de Superfície do Envelope do HIV
GP17	Proteína 17
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papilomavírus Humano
HPV-HR	Papilomavírus Humano de Alto Risco
HPV-IL	Papilomavírus Humano de Baixo Risco
HSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
IARC	International Agency for Research on Cancer (Agência Internacional Para Pesquisa em Câncer)
LSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau
LCR	Região de Controle Longa
MVHA	Mulheres Vivendo com HIV/Aids
NAAT	Teste de Amplificação de Ácidos Nucleicos
NEF	Fator Negativo do HIV
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PNI	Programa Nacional de Imunização
PRB	Proteína do Retinoblastoma
P53	Proteína 53 Supressora de Tumor
PBRM	Países de Baixa e Média Renda
RT-PCR	Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real
SIL	Lesão Intraepitelial Escamosa
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TAT	Transativador de Transcrição do RNA do HIV
URR	Região Reguladora Upstream (Região Reguladora Upstream)
VLPs	Vírus-Like Particles (Partículas semelhantes a Vírus)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema da Partícula Viral.....	21
Figura 2	Modelo esquemático do Genoma viral.....	22
Figura 3	Representação esquemática da infecção pelo HPV na mucosa cervical e a evolução para as diferentes lesões intraepiteliais.....	26
Figura 4	A terapia antirretroviral tardia em indivíduos infectados pelo HIV leva à depleção irreversível de células T de memória residente na pele e nas mucosas.....	36
Figura 5	Tipos de HPV de provável alto risco e/ou alto risco em mulheres com HIV/Aids. Ambulatório do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória/ES (n = 207).....	59
Figura 6	Tipos de HPV de baixo risco em mulheres com HIV/Aids. Ambulatório do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória/ES (n = 207).....	60
Figura 7	Anormalidades citológicas do colo uterino.....	62
Figura 8	Número de tipos de HPV de provável e/ou alto risco em mulheres com múltiplo genótipo (n=101).....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Perfil Sociodemográfico, Comportamental e de Infecção por HPV em Mulheres Vivendo com HIV: Prevalência de HPV de Qualquer Tipo e de provável alto risco e/ou alto risco no Ambulatório do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória/ES (n = 207).....	54
Tabela 2	Prevalência de HPV em mulheres com HIV. Ambulatório do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória/ES (n = 207).....	58
Tabela 3	Associações ajustadas do HPV de provável e/ou alto risco em mulheres com testes válidos (n = 207).....	61
Tabela 4	Associação entre status imunológico do HIV e HPV com anormalidades citológicas.....	64

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1 Papilomavírus Humano - HPV	21
2.1.1 Estrutura do Genoma Viral.....	21
2.1.2 Classificação do HPV	23
2.1.3 Ciclo de vida do HPV	23
2.2 Epidemiologia do HPV na população geral e na mulher HIV	26
2.2.1 Epidemiologia da infecção por HPV no mundo, na América Latina e no Brasil.....	27
2.2.2 Epidemiologia do HPV na mulher HIV	28
2.2.2.1 Prevalência do HIV no mundo.....	28
2.2.2.2 Prevalência da coinfeção HIV/HPV	29
2.3 HPV e prevalência do câncer cervical.....	31
2.4 Fatores de risco para o HPV	33
2.5 Interação entre HIV /HPV	34
2.6 Persistência e depuração do HPV associado ao HIV	35
2.6.1 Associação às células CD4.....	35
2.6.2 Associação à Terapia Antirretroviral.....	37
2.7 HIV e lesões intraepiteliais do HPV	39
2.8 Métodos diagnósticos e prevenção do CCU.....	41
2.8.1 Diagnóstico Laboratorial	42
2.8.2 Rastreamento	42
2.8.3 Vacinação contra o HPV	44
3 OBJETIVOS	46
3.1 Objetivo Geral	46
3.2 Objetivos Específicos	46
4 MÉTODO	47
4.1 Tipo de Estudo.....	47
4.2 Local da Pesquisa	47
4.3 População e Amostra.....	47
4.3.1 Critérios de inclusão	48
4.3.2 Critérios de exclusão	48
4.4 Coleta de Dados.....	48

4.4.1 Assinatura do TCLE	48
4.4.2 Auto coleta de amostras do esfregaço vaginal.....	48
4.4.3 Transporte das amostras e execução dos testes	49
4.4.4 Questionários	49
4.4.5 Coleta de dados clínicos e laboratoriais	49
4.5 Cálculo Amostral e Análise dos Dados	50
4.6 Aspectos Legais e Éticos	51
5 RESULTADOS	52
6 DISCUSSÃO	66
7 CONCLUSÃO.....	77
8 REFERÊNCIAS	78
ANEXOS	96
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ INFORMADO	96
ANEXO B- DISPOSITIVO DE AUTO COLETA VAGINAL	100
ANEXO C – MODELO PÉLVICO	101
ANEXO D – QUESTIONÁRIO	102
APÊNDICES	104
APÊNDICE A – LOCAL DO ESTUDO.....	104
APÊNDICE B – FLUXOGRAMA RESUMIDO DA COLETA DOS DADOS	105
APÊNDICE C – ARTIGO SUBMETIDO NA REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA.....	106
APÊNDICE D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO.....	125

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo de uterino (CCU) é amplamente reconhecido como um grande desafio de saúde pública em todo o mundo, com o HPV sendo a principal causa. Nas nações em desenvolvimento, esse tipo de câncer é caracterizado por altos índices de incidência, prevalência e mortalidade devido às restrições nos recursos disponíveis para prevenção e tratamento (Bray *et al.*, 2018).

A infecção pelo HPV é a doença sexualmente transmissível (IST) mais comum no mundo, se destacando alta prevalência e as significativas consequências para a saúde coletiva. Mulheres vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Humana (HIV/AIDS), são as mais afetadas, devido à maior suscetibilidade à persistência do HPV e ao desenvolvimento de CCU, dado que o sistema imunológico debilitado pelo HIV, facilita a aquisição e diminui a eliminação do vírus (Kombe Kombe *et al.*, 2020). Compreender a extensão e o impacto da infecção por HPV é essencial para enfrentar os desafios impostos à saúde global, demandando a adoção de estratégias eficazes de prevenção, triagem e tratamento. Isso é importante para diminuir a ocorrência e a taxa de mortalidade de CCU nessa população vulnerável.

A permanência da infecção pelo HPV é um processo multifatorial que depende dos tipos de HPV, expressão, incorporação e duplicação dos genes virais, além de fatores intrínsecos ligados ao hospedeiro. Diversos fatores podem facilitar tanto a persistência do vírus quanto a progressão para lesões mais graves, como a multiparidade, multiplicidade de parceiros sexuais, tabagismo, uso prolongado de anticoncepcional oral e imunossupressão (Poppe *et al.*, 1995; Schiffman ; Wentzensen, 2013; De Sanjosé *et al.*, 2018; Looker *et al.*, 2018; Nagelhout *et al.*, 2021; Duan *et al.*, 2022).

A literatura evidencia que tipos de Papilomavírus Humano de Alto Risco (HPV-HR) estão associados a 70-90% dos CCU, ano genital e uma parte importante dos tumores de cabeça e pescoço (Bosch *et al.*, 2013; Gheit, 2019). Importante notar que o HPV 16 e 18 são os subtipos mais prevalentes no mundo (Muñoz *et al.*, 2003).

Por outro lado, a infecção pelo Papilomavírus Humano de Baixo Risco (HPV-IL), predominantemente os subtipos 6 e 11, está associada a maioria das manifestações benignas de pele e mucosas, como verrugas cutâneas, papilomas benignos e papilomatose respiratória (Campos *et al.*, 2005; Vinzón ; Rösl, 2015; De Sanjosé *et al.*, 2018).

No cenário global de saúde a coinfeção HPV/HIV em mulheres representa uma preocupação crescente e um desafio significativo para os sistemas de saúde pública. As interações entre essas duas infecções virais têm implicações profundas na progressão e no manejo clínico de cada doença individualmente. Estudos comprovam uma alta incidência e prevalência do HPV-HR na coinfeção com o HIV (Ahdieh *et al.*, 2001; Clifford *et al.*, 2016), elevando o risco do CCU em até seis vezes, com o dobro da mortalidade em mulheres soropositivas para o HIV, se comparado à população geral (Grulich *et al.*, 2007; Dryden- Peterson *et al.*, 2016).

Estudos observacionais, como de Looker *et al.* (2018), destacam a interação sinérgica entre as infecções por HIV e HPV, sendo essa relação marcada pelo impacto do HIV na elevação da incidência e persistência do HPV-HR, dada pela reativação e diminuição do clareamento viral do HPV associado à imunossupressão do HIV, elevando o risco de evolução das lesões intraepiteliais cervicais (SIL) e aumento na incidência do CCU nas mulheres vivendo com HIV/Aids, (MVHA) comparado a mulheres soronegativas para o HIV.

No mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, o peso das doenças associadas a coinfeção HPV/HIV é significativa (Arbyn *et al.*, 2020). Sendo estimado que 5% de todos os casos de CCU foram diagnosticados entre mulheres soropositivas, apesar da prevalência mundial do HIV ser inferior a 1% (Simms *et al.*, 2019; Stelzle *et al.*, 2021; Kelly *et al.*, 2022).

No Brasil, a prevalência da coinfeção HIV/HPV em mulheres varia de 54,6%, a 79,9% de acordo com as regiões do País (Miranda *et al.*, 2017; Silveira *et al.*, 2023). Essa variabilidade também foi observada em outras partes do mundo comparando MVHA com soronegativas (Liu *et al.*, 2018; Kinotia *et al.*, 2022; McCulloch, 2022).

Com o início da terapia antirretroviral (TARV), esperava-se uma diminuição na incidência relacionada ao CCU nas mulheres vivendo com HIV/Aids. Entretanto, a literatura mostra que, apesar do início precoce da TARV com o seu sucesso terapêutico em reduzir a níveis mínimos a carga viral e restaurar a imunidade, a incidência dessa malignidade permanece elevada em comparação com pessoas soronegativas. Este achado sugere que o HIV e seus antígenos (nef, tat, gp120 e p17) causam estresse oxidativo nas células epiteliais do colo uterino e aumentam a expressão das oncoproteínas, E6 e E7 do HPV-HR, elevando o risco de CCU em MVHIV (Isagulians *et al.*, 2021).

Diante do exposto, evidencia-se a importância de diagnosticar precocemente a presença dos tipos de HPV oncogênicos nas mulheres vivendo com HIV e compreender

profundamente a diversidade dos tipos do HPV, principalmente aqueles de alto risco oncogênico, visto que o conhecimento pode orientar de maneira essencial a elaboração de estratégias eficazes para o diagnóstico precoce e tratamento das lesões intraepiteliais, nessa parcela da população de maior risco para o CCU.

Portanto, o presente estudo busca analisar a prevalência do HPV-HR, sua diversidade genotípica por RT-PCR, e a associação entre fatores virológicos do HPV/HIV com fatores do hospedeiro, possibilitando que esse conhecimento, com bases epidemiológicas e clínicas, possa contribuir para melhorias nas práticas integradas de atenção à saúde dessa população, além de possibilitar uma compreensão mais ampla da ligação entre a coinfeção HIV/HPV e seus fatores associados.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Papilomavírus Humano – HPV

2.1.1 Estrutura do Genoma Viral

Os papilomavírus humanos são um grupo diversos de vírus epiteliotrópicos não envelopado, como observado na Figura 1, com um capsídeo icosaédrico de 50 nm de diâmetro com uma única molécula circular de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla, multiplicando-se dentro do núcleo da célula do hospedeiro. Dentro dos capsídeos os genomas virais, de aproximadamente 8kb, estão associados com histonas do hospedeiro, formando estruturas semelhantes a cromatina (Zur Hausen, 2002).

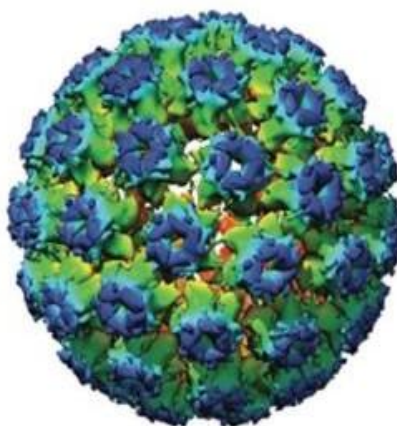


Figura 1 - Esquema da partícula viral

Fontes: Muñoz *et al.* (2003), Paesi *et al.* (2009), Chakravorty ; Sugden (2018), Van Doorslaer *et al.* (2018)

O genoma do Papilomavírus Humano (HPV) é caracterizado por 8 genes codificadores de proteínas e organizado em três regiões funcionais: região reguladora upstream (URR), região precoce (E) e região tardia (L). A URR, também chamada de região de controle longa (LCR), está localizada entre as estruturas de leitura aberta (ORFs) L1 e E6 e contém o promotor inicial e o elemento regulador envolvido na replicação e transcrição do DNA viral (Harden ; Munger, 2017; Van Doorslaer *et al.*, 2018).

O código genético do vírus contém seis proteínas iniciais (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) e duas tardias (L1 e L2), como visto na Figura 2. As proteínas tardias são responsáveis pela formação do capsídeo viral e as proteínas iniciais controlam a transcrição, a replicação viral (Conway; Meyers, 2009) e participam na transformação celular (Bouvard *et al.*, 2009),

podendo causar verrugas e alterações neoplásicas no epitélio em diferentes locais anatômicos.

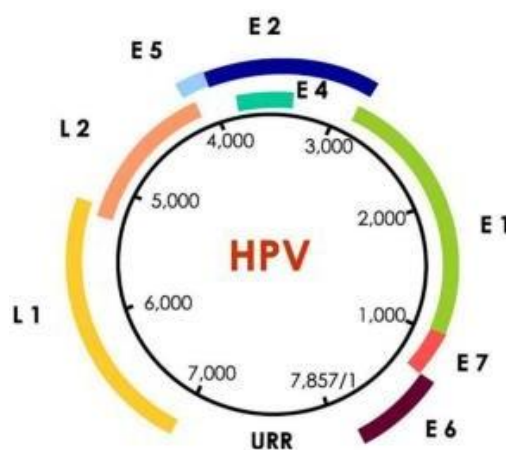


Figura 2 - Modelo esquemático do Genoma viral.

Fontes: Fontes: Muñoz *et al.* (2003), Paesi *et al.* (2009), Chakravorty ; Sugden (2018), Van Doorslaer *et al.* (2018)

As principais oncoproteínas virais são caracterizadas por E5, E6 e E7. O gene E5 contribui para proliferação celular, enquanto os genes E6 e E7 desempenham um papel na indução e particularmente na inativação do controle do ciclo celular e dos mecanismos de apoptose das células, alterando a regulação do ciclo celular (Zur Hausen, 2002).

A expressão das proteínas E6 e E7 está associada à integração do DNA viral no genoma do hospedeiro e desempenha um papel preponderante na carcinogênese, atuando na supressão e na disfunção das proteínas reguladoras do ciclo celular, Proteína 53 Supressora de Tumor (P53) e Proteína do Retinoblastoma (PRB), respectivamente. Enquanto a oncoproteína E6 promove a degradação da P53, a E7 inativa a PRB, inibindo concomitantemente a apoptose e potencializando a proliferação celular (McLaughlin-Drubin; Munger, 2008). O mecanismo de atuação descrito, promove a viabilidade das células infectadas, favorecendo o acúmulo de anomalias mitóticas e instabilidade genômica, estabelecendo um cenário propício para o desenvolvimento das neoplasias (Bouvard *et al.*, 2009).

As oncoproteínas E6/E7 exercem um papel importante na evasão imune, direcionando a expressão de citocinas para alterar a proliferação celular e as respostas de interferon (Major *et al.*, 2013). Um dos mecanismos que explica a evasão imune é a

expressão do oncogene E6, impedindo a liberação da proteína quimiotática de monócitos pelos queratinócitos normais em resposta ao fator de necrose tumoral, isso prejudica o recrutamento local de macrófagos durante a infecção pelo HPV (Hacke *et al.*, 2010). Essa interferência na imunidade inata atrasa e prejudica a indução de uma resposta imune adaptativa robusta à infecção pelo HPV (Zayats *et al.*, 2022).

A malignidade do HPV, especialmente no gênero *Alphapapillomavirus*, está ligada às propriedades genômicas dos subtipos virais. O HPV considerado de baixo risco se mantém sob a forma episossomal no citoplasma da célula, evitando a incorporação do DNA viral no genoma da célula hospedeira (Conway; Meyers, 2009).

Em contrapartida, o HPV de alto risco adota uma estratégia patogênica diferenciada, caracterizada pela linearização e integração do genoma viral no DNA celular. Este mecanismo de integração é crucial na indução de transformações celulares malignas, marcando uma distinção significativa na patogenicidade entre os subtipos de HPV (Muñoz *et al.*, 2003).

Embora os genótipos potencialmente oncogênicos, exibam um perfil epidemiológico e filogenético diversificado, apresentando marcadores de carcinogênese (como E6 mRNA, alta expressão de p16, baixa expressão de ciclina e p53), eles frequentemente estão associados a condições benignas (Burd, 2016).

2.1.2 Classificação do HPV

O papilomavírus humano, é um vírus da família *Papillomaviridae* (Van Regenmortel *et al.*, 2002), classificado em mais de 200 genótipos até o último século, sendo categorizados em diversos gêneros – Alfa-, Nu-/Mu-, Beta- e Gama-papilomavírus – com base na estrutura genômica e no tropismo para tecidos epiteliais humanos, descrito por Villiers *et al.* (2004), Bernard *et al.* (2010) e Van Doorslaer *et al.* (2013).

De acordo com Workowski *et al.* (2021), quinze tipos de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) foram designados como de alto risco oncogênico. Além disso, foi observado que três tipos (26, 53 e 66) apresentaram características prováveis de alto risco, enquanto doze tipos (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108) foram considerados de baixo risco.

Atualmente, a Agência Internacional para Pesquisa do Câncer (*International Agency for Research on Cancer - IARC*) classifica 12 genótipos como oncogênicos ou de alto risco: 16, 18, 33, 58, 31, 52, 35, 59, 45, 39, 51, 56 (Bouvard *et al.*, 2009).

2.1.3 Ciclo de vida do HPV

Logo após o começo da relação sexual, a infecção pelo HPV torna-se frequente, apresentando um pico de prevalência em torno dos 20-25 anos de idade (De Sanjosé *et al.*, 2018). Apesar da maioria das infecções pelo HPV acometerem jovens sexualmente ativos, geralmente não causam sintomas ou doenças e 90 % serão clareados em 12-24 meses pós-infecção (Ho *et al.*, 2004). Apenas uma pequena quantidade das infecções persiste, podendo evoluir para lesões pré-neoplásicas e neoplásicas (De Sanjosé *et al.*, 2018).

A transmissão do HPV ocorre pelo contato direto do vírus com a pele ou mucosa, penetrando nas células basais do epitélio pavimentoso estratificado, através principalmente do contato sexual íntimo. Entretanto, o vírus também pode ser transmitido por meio de outras formas por meio do contato direto, como utensílios compartilhados, instrumentos ginecológicos contaminados e durante o parto. A transmissão vertical do HPV tem uma incidência baixa de 2,8%, podendo ocorrer durante o parto vaginal e ao longo de toda a gestação. Essa transmissão está associada ao desenvolvimento da papilomatose recorrente juvenil (Venkatesan *et al.*, 2012).

O HPV tem um modo próprio de infecção em comparação com outros vírus. Ele chega até as células basais do epitélio escamoso estratificado, por meio de micro abrasões ou trauma epitelial (Stubenrauch; Laimins, 1999; De Sanjosé *et al.*, 2018).

Uma vez que os vírions atingem essas células, eles não podem se ligar diretamente ao receptor da superfície celular envolvido na internalização, somente após a exposição da membrana basal (BM). Através de trauma epitelial a proteína principal do capsídeo do HPV L1 se liga aos proteoglicanos de sulfato de heparina (HSPGs) na BM Schiller *et al.* (2010), e assim o genoma viral é carregado para o núcleo da célula hospedeira e mantido como DNA episossomal (McBride *et al.*, 2006).

A infecção prossegue lentamente, onde sendo a transcrição viral iniciada 12-24 h após a entrada na célula. Quando as células basais infectadas se dividem, duas células filhas igualmente infectadas são produzidas, mas contribuem de maneira diferente para a progressão da doença: uma permanece na camada basal, enquanto a outra célula começa a se diferenciar e migrar pelas camadas superiores do epitélio, sendo eliminadas pelos queratinócitos (Stubenrauch; Laimins, 1999).

Durante a divisão celular a proteína E2 amarra os genomas virais aos cromossomos mitóticos celulares, garantindo que o genoma do vírus fique amarrado no envelope nuclear

e separado igualmente entre as células filhas na divisão celular (Lehman; Botchan, 1998). Assim, as células basais pouco diferenciadas funcionam como depósito do vírus, abrigando uma carga viral baixa, enquanto os queratinócitos formam nova progênie viral (Stubenrauch; Laimins, 1999; Conway; Meyers, 2009). As proteínas virais tardias (L1 e L2) são produzidas e o genômaviral é então embalado em novas partículas virais nas camadas mais altas da epiderme ou mucosa. As partículas de vírus totalmente montadas são liberadas da célula hospedeira como parte do processo normal de descamação da pele ou mucosa (Stubenrauch; Laimins, 1999; Conway; Meyers, 2009).

O HPV completa seu ciclo de vida apenas dentro das células da pele ou mucosas, sem destruí-las, o que impede a ativação de sinais pró-inflamatórios. Como resultado, o recrutamento de células apresentadoras de antígenos, como as células de Langerhans (LC) e a liberação de citocinas que medeiam a resposta imune, ficam prejudicadas após a infecção pelo HPV (Zayats *et al.*, 2022), resultando em um fraco reconhecimento do HPV pela imunidade da mucosa do hospedeiro. Essa fuga do HPV do sistema imunológico é um dos motivos responsáveis pela persistência do HPV-HR e como consequência a maior progressão para doenças neoplásicas (De Sanjosé *et al.*, 2018).

Para além disso, os anticorpos protetores anti-HPV se formam tardiamente em 6 a 12 meses após a infecção inicial pelo HPV, sugerindo que as células T sejam as responsáveis pelo controle da multiplicação viral inicial (Carter *et al.*, 1996). Sendo as principais responsáveis nesse controle, as células CD4 + (Kadish *et al.*, 1997; Kim *et al.*, 2012).

Isso poderia explicar um dos mecanismos pelo quais as mulheres imunossuprimidas vivendo com HIV apresentam o dobro de chance de ter infecção por qualquer tipo de HPV, bem como infecções por múltiplos genótipos, maior persistência viral e risco aumentado de neoplasia cervical, se comparadas às mulheres HIV negativa (Ahdieh *et al.*, 2001).

Apesar da diversidade dos genótipos do HPV, apenas alguns são de alto risco e associados ao câncer cervical, devido à sua capacidade de integração do genoma viral à célula hospedeira e da ativação de enzimas supressoras do hospedeiro, induzindo a proliferação celular anormal nas camadas basais e diferenciadas do epitélio estratificado (Stubenrauch; Laimins, 1999).

Esse mecanismo ocorre através da ativação das proteínas E6 e E7 que tem papel de inibir proteínas do hospedeiro p53 e PRB respectivamente, levando assim a diminuição da apoptose e permitindo que alterações cromossômicas se acumulem sem reparos no DNA,

levando a maior proliferação celular anormal e conseqüentemente a formação das displasias (Shirasawa *et al.*, 1986; Wei *et al.*, 2015).

De acordo com Barillari *et al.* (2012), existe um risco maior de câncer invasivo em 20 a 50% dos casos na presença de lesões intraepiteliais de alto grau, devido à capacidade dessas células de comprometer a membrana basal epitelial por meio da síntese de enzimas proteolíticas. Em contraste, nos casos em que o DNA do HPV não consegue se incorporar ao genoma da célula hospedeira, o vírus permanece na forma de epissomal e frequentemente é eliminado pelo sistema imune. Esse processo de eliminação interrompe a proliferação celular anormal, resultando na regressão das verrugas e das lesões intraepiteliais escamosas (SILs), recuperando a normalidade do epitélio cervical como mostra a Figura 3.

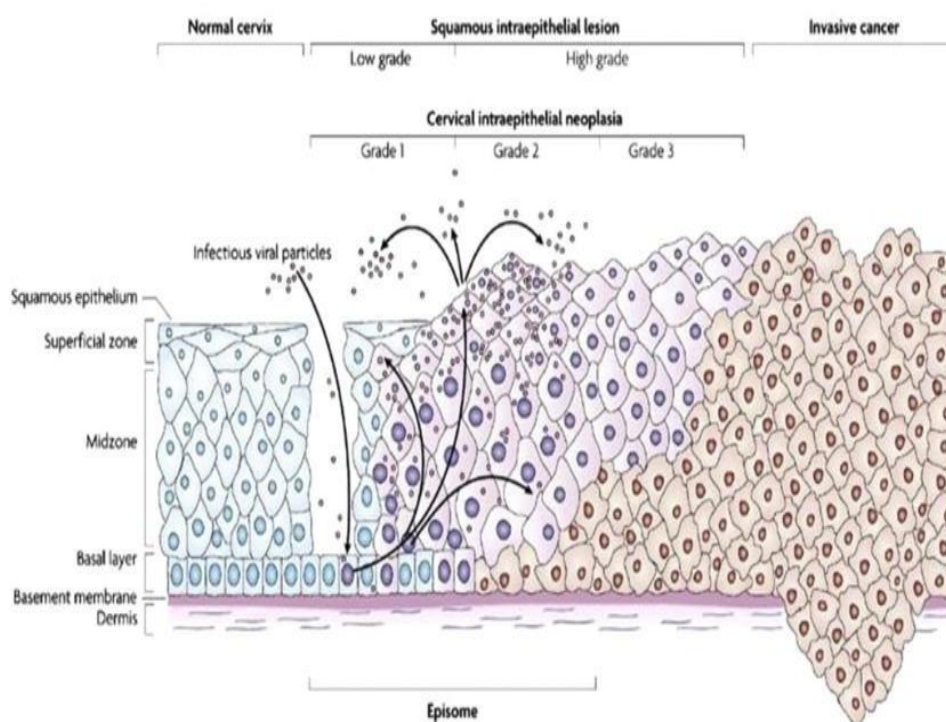


Figura 3 - Representação esquemática da infecção pelo HPV na mucosa cervical e a evolução para as diferentes lesões intraepiteliais.

Fonte: De Sanjosé *et al.* (2018).

2.2 Epidemiologia do HPV na população geral e na mulher HIV

2.2.1 Epidemiologia da infecção por HPV no mundo, na América Latina e no Brasil.

A distribuição da incidência e prevalência do HPV varia, de acordo com as regiões em todo mundo. Sendo mais frequente em países de baixa e média renda (PBRM) com taxa de infecção de 42,2%, enquanto nos países de renda elevada é de 22,6% (Kombe Kombe *et al.*, 2020).

A probabilidade de contrair uma infecção por HPV aumenta de 15% a 25% a cada novoparceiro sexual (Burchell *et al.*, 2006). Por isso, a maioria das pessoas em atividade sexual irá infectar em algum momento da vida, estimando que 80% serão infectadas pelo HPV até os 45 anos de idade (Chesson *et al.*, 2014).

Estudos de metanálise feito por De Sanjosé *et al.* (2018) e Bruni *et al.* (2010), para uma análise da ocorrência global do HPV em mulheres com menos de 35 anos e citologia normal, mostrou uma variação de 10,4% em 2007 para 11,7% em 2010. A África, Europa Oriental e América Central com o México exibiram as maiores prevalências, apresentando os valores de 22%, 21,4% e 20,4%, respectivamente. Já a América Latina e Caribe registraram uma prevalência de 16,1%.

Em contraste, as menores prevalências do HPV encontradas foram 8% na Europa e Ásia e 10,2% na América do Norte. Para além disso, foi observado um aumento adicional na prevalência do HPV na faixa etária de 45 anos ou mais na África e América Latina. Essa condição poderia ser explicada por mudanças no comportamento sexual, mudanças hormonais na perimenopausa e também as práticas no rastreio do CCU (Bruni *et al.*, 2010).

Globalmente, o genótipo HPV 16 é o mais comum, encontrado em até 20% das amostras cervicais normais e em 47% das lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) contribuindo com 50% dos casos de carcinoma cervical. Igualmente, o HPV 18 é o responsável por 10-20% dos CCU, ressaltando a significância deste genótipo na doença do colo uterino. Seguido pelos genótipos HPV-HR 31,58,52 (Bruni *et al.*, 2010).

Em um grande estudo de meta análise nos países da América Latina, a ocorrência de qualquer forma de HPV encontrada foi de 16,1% em mulheres com exames citológicos normais, sendo o HPV 16 e 18 encontrado em 4,3 % dos exames. Em amostras com lesões intraepiteliais de baixo grau os tipos virais mais comuns identificados foram HPV-HR 16 (26%), HPV 33 (13%), HPV 58 (8 %), HPV 31 (7%) e HPV-LR 6 (11%). Em contrapartida, observou-se em amostras de HSIL a presença do HPV-HR 16 e 18 em 46,5% e 8,9% respectivamente. Enquanto em casos de CCU, 53,2% dos casos continham HPV-HR 16 e 13,2% HPV-HR 18, seguido por 33,6% para os HPV-HR 31, 58, 33, 45 e 52 (Sichero *et al.*, 2020).

No Brasil o estudo do Pop-Brasil *Study Group* (2020), realizado em 2017, em 26 capitais brasileiras, foi constatada uma prevalência no território nacional de 53,6% de HPV em jovens não vacinados, sexualmente ativos de 16 a 25 anos, sem distinção de gênero. Entretanto, a prevalência do HPV variou regionalmente, sendo maior no Nordeste (58,1%), seguida pelo Centro-Oeste (56,7%), Norte (53,6%), Sudeste (49,9%) e Sul (49,7%), refletindo as características sociocomportamentais de cada região. A infecção por HPV-HR era de 35,2% e mostrou diferenças entre os sexos, sendo mais comum em mulheres (38,6%) do que em homens (29,2%). Os tipos mais frequentes de HPV-HR nas mulheres foram o HPV 16 (8,9%), seguido pelo 52, 58, 51, 31, 18 e a combinação de HPV 16 e 18 (10,7%), com maior incidência de múltiplos genótipos em 33% das mulheres. Em contrapartida, o HPV-HR mais encontrado nos homens foi o HPV 59 e 52.

No estudo de Colpani *et al.* (2020), os autores buscaram analisar, através de revisão sistemática e meta-análise, a prevalência do HPV no Brasil em mulheres com citologia cervical normal. Os resultados indicam uma prevalência do HPV-HR de 17,65% e uma taxa de HPV geral no colo uterino de 25,41%, um valor significativamente mais alto que a média mundial de 11,7% registrada por Bruni *et al.* (2010). Do mesmo modo, o estudo evidencia que a prevalência do HPV no Brasil também excede as taxas observadas em outras regiões, como América Latina (16,1%), América Central (13%), Norte da África (9,2%), Europa Ocidental (9,0%) e Sul da Ásia (7,2%).

2.2.2 Epidemiologia do HPV na mulher HIV

2.2.2.1 Prevalência do HIV no mundo

A prevalência de pessoas vivendo com Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Humana HIV/AIDS no mundo apresenta variação significativa, sendo mais elevada em PBRM. A maior prevalência é no continente africano, mostrando índices iguais ou superiores a 0,8%, enquanto na América Latina e Brasil a prevalência é inferior a 0,8%. Por outro lado, os países de renda elevada apresentam as menores taxas de prevalência. Por exemplo, a Europa tem uma prevalência mundial do HIV/AIDS de 0,1% (BRASIL, 2023).

Em 2022, cerca de 39 milhões de pessoas no mundo viviam com HIV, sendo 1,3 milhão de novos casos e 630 mil óbitos relacionados a AIDS. Além disso, as mulheres acima de 15 anos representam 20 milhões de todos os casos de HIV no mundo, (BRASIL,

2023).

A África Oriental e Austral está no epicentro da epidemia com 20,6 milhões de pessoas infectadas pelo HIV, seguida pela Ásia e Pacífico com 6 milhões, África Ocidental e Central com 5 milhões, América Latina e Caribe com 2,5 milhões, Europa Ocidental e América do Norte com 2,3 milhões e, por último, Europa Oriental com 1,8 milhões (BRASIL, 2023). No Brasil, desde o início da pandemia do HIV até junho de 2023, foram notificados 1.124.063 casos de HIV/ (BRASIL, 2023). Durante esse período houve uma redução de 20,8% na taxa de detecção da doença, passando de 21,6 para 17,1 casos por 100.000 habitantes entre 2012 e 2022, indicando uma taxa de mortalidade de 4,2 óbitos /100.000 habitantes em 2022. A região com maior prevalência de HIV/AIDS foi a sudeste com 42,3 %, seguido pela região nordeste, sul, norte e centro-oeste com taxas de 20,7%, 19,4%, 9,9% e 7,7%, respectivamente.

Em relação a prevalência do HIV/AIDS no Espírito Santo, foram notificados 18.850 casos de HIV/AIDS no ano de 1985 até dezembro de 2021 (SESA, 2022). Desses, 12.950 casos foram em homens (68,8%) e 5.900 casos em mulheres (31,2%). Sendo a faixa etária prevalente entre 25 e 29 anos, com aumento de novos casos principalmente nas pessoas com idade entre 20 e 59 anos em ambos os sexos. A forma de transmissão mais comum foi a sexual em 80,2%, prevalecendo uma média de 2,3 homens para cada mulher infectada.

2.2.2.2 Prevalência da coinfeção HIV/HPV

A infecção pelo Papilomavírus Humano em MVHA é uma preocupação significativa de saúde pública, estando associado com o dobro de chance de adquirir qualquer infecção pelo HPV (Vermund *et al.*, 1991; Massad *et al.*, 2014) e, conseqüentemente, ao maior risco de lesões intraepiteliais de alto grau e evolução mais precoce para Câncer de Colo Uterino comparado a população geral (Clifford *et al.*, 2017).

Levando em consideração a semelhança nos fatores de risco, vias de transmissão e aspectos sociodemográficos associados à infecção pelo HIV e HPV, destaca-se uma prevalência acentuada do HPV em pessoas vivendo com HIV/AIDS (Palefsky, 2006). Nesse grupo, especialmente as mulheres, representam a parcela da população mais vulnerável a coinfeção HIV/HPV (Massad *et al.*, 2014) com a presença de múltiplos fatores de risco, incluindo práticas sexuais desprotegidas, presença de múltiplos parceiros, multiparidade e início precoce da atividade sexual (De Sanjosé *et al.*, 2018).

De acordo com estudos de Clifford *et al.* (2006) , a prevalência global do HPV em mulheres com HIV/Aids sem anormalidade citológica é de 36,3%. Valor consideravelmente superior aos 11,7% da prevalência global na população geral, registrada por Bruni *et al.* (2010). Clifford *et al.* (2017) destaca que esta prevalência é mais evidente na África e América Latina com variação na faixa de 57% a 64% dos casos, seguido de menores taxas que variam de 25% a 34% na Ásia, Europa e América do Norte, respectivamente.

Ainda no cenário mundial, estudos recentes na África, na região do Quênia, encontraram prevalência da infecção pelo HPV de 77,1% com alta prevalência de múltiplos genótipos em MVHA em uso de TARV (Tong *et al.*, 2022).

Outro estudo recente de meta análise na China mostrou uma prevalência de 52,4% de HPV na população vivendo com HIV, sendo mais frequente nos homens (74,55%) do que mulheres (41,04%), mais infecções únicas (28,84%) do que múltiplas (19,23%) e maior prevalência do Papilomavírus Humano de Alto Risco com 38,98% (Yuan *et al.*, 2023).

No Brasil a literatura evidencia uma ampla variação nas taxas da coinfeção HPV-HIV. Estudos, Ceccato Junior *et al.* (2015) e Teixeira *et al.* (2016), indicaram que a prevalência de HPV em mulheres HIV-negativas variou de 23,8% a 54,6%, enquanto em mulheres HIV- positivas essa prevalência foi mais elevada, situando-se entre 72,2% e 90,2%.

Outros estudos no Brasil também mostraram variações na prevalência de qualquer tipo de HPV em MVHA. Segundo Entiauspe *et al.* (2010) encontrou na região sul do País uma prevalência de 76,4% de HPV, com predomínio do HPV-HR em 65,2% no grupo HIV.

Nessa mesma perspectiva, Miranda *et al.* (2017) buscou analisar a prevalência do HPV-HR em MVHIA nas 5 regiões Brasileiras. Os resultados encontrados mostraram uma prevalência de 28,4% do HPV-HR em todo o território nacional, sendo a região sul com maior prevalência de 35,3% e a sudeste a de menor prevalência com 24,5%, ambas para mulheres menores de 35 anos, associado a maior frequência de múltiplos genótipos. A taxa de prevalência do HPV16 foi 8,1%, seguido pelo HPV18 com 3,7% e para outros tipos HPV-HR a taxa foi de 23,6%.

Em contrapartida, Da Silva *et al.* (2022) em estudo de revisão sistemática e meta análise observou uma prevalência nacional do HPV em MVHA de 62% , com 40% de HPV-HR. O tipo mais comum foi o HPV16 com 16%, seguido do HPV 58 com 6%.

Corroborando com o estudo acima, Silveira *et al.* (2023) analisou a prevalência do HPV em MVHIV em cinco regiões do Brasil pelo método Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) por auto-coleta vaginal. Os resultados mostraram alta prevalência de 65,8% de qualquer tipo de HPV, 49,6% de prevalência do HPV-HR e 16,7% do HPV de provável alto risco. Os genótipos mais comuns foram o HPV53 (11%), seguido do HPV68 (10,7%) e HPV16 (9%).

2.3 HPV e prevalência do câncer cervical

O câncer cervical continua a ser um grande problema de saúde pública que afeta mulheres de meia-idade, particularmente nos países em desenvolvimento, sendo a persistência do HPV-HR uma causa necessária (Walboomers *et al.*, 1999), porém não caracteriza como fator isolado de risco. Outros fatores de risco são necessários, como multiparidade, tabagismo, infecção pelo vírus HIV, outras IST, uso de álcool e uso prolongado de contraceptivo oral (Castellsagué *et al.*, 2002; Huang *et al.*, 2022).

Em todo o mundo em 2022, foram notificados 662.301 novos casos de CCU, com 348.874 mortes (IARC, 2024), sendo que 90% delas ocorreram em países de baixa e média renda.

Globalmente o CCU ocupa o quarto lugar entre os cânceres mais comuns nas mulheres, com média de idade de 53 anos e uma taxa de 14,1 e 7,1 /100 mil mulheres de incidência e mortalidade, respectivamente (Bray *et al.*, 2018). As maiores taxas de incidência e mortalidade foram evidenciadas nos PBMR por Canfell *et al.* (2020). Estando associados além da infecção pelo HPV, ao maior consumo de álcool e tabagismo conforme observado, por Huang *et al.* (2022). Além disso, a idade média global de óbito por CCU encontrada foi de 59 anos de idade, variando de 45 a 76 anos (Arbyn *et al.*, 2020).

Elevados índices de ocorrência e de óbitos foram observados na região da África Austral (43/100.000 hab e 20/100.000 hab, respectivamente). A América do Sul, contribuiu com taxas de incidência de 15,6 e mortalidade de 7,8 por 100 mil mulheres (IARC, 2022). Em contrapartida, a América do Norte, Austrália e Nova Zelândia, registraram as menores taxas variando entre 2,1 a 6,4/100 mil mulheres (Mann *et al.*, 2023).

No Brasil, o câncer de colo de útero é o terceiro mais frequente entre as mulheres, sendo superado apenas pelos cânceres de pulmão e mama. Até 2023, prevê-se a ocorrência de 17.010 novos casos, com uma taxa de incidência de 13,25 casos por 100 mil mulheres e uma taxa de mortalidade de 4,51 óbitos por 100 mil mulheres. É importante ressaltar que

o CCU ocupa a segunda posição em incidência nas regiões Norte (16,77/100 mil) e Nordeste (13,85/100 mil), e a terceira posição no Centro-Oeste (11,09/100 mil). Com as menores taxas de incidência na região Sul (9,77/100 mil) ocupando o quarto lugar, e na região Sudeste (8,57/100 mil), ocupando o quinto lugar. Foram notificados 260 novos casos em 2022 no estado capixaba, com uma taxa de incidência ajustada de 9,40 por 100 mil habitantes (INCA, 2022).

Importante ressaltar que dados do ministério da saúde de 2021 informam que o CCU ocupa a primeira posição de óbito por câncer feminino na região Norte do Brasil, desde o ano 2000. Apesar do decréscimo ao longo dos anos, ainda mantém uma taxa de mortalidade elevada, registrando 9,52 óbitos/100 mil mulheres. Por outro lado, as regiões sul e sudeste possuem índices de mortalidade menores, com 4,47 óbitos a cada 100 mil pessoas na região sul e 3,27 óbitos a cada 100 mil pessoas na região sudeste (BRASIL, 2023).

A região Norte do Brasil, marcada pela predominância rural e desafios socioeconômicos, enfrenta adversidades como infraestrutura limitada, baixo rastreamento do CCU e baixa cobertura de vacinação contra o HPV. Os estados com maior prevalência e mortalidade de CCU são o Amazonas, Roraima e Pará (Monteiro *et al.*, 2022).

Em relação à incidência do CCU nas mulheres vivendo com HIV/Aids a literatura aponta um risco de incidência seis vezes maior do que na população em geral (Grulich *et al.*, 2007). Evoluindo em menor tempo (5 a 10 anos), quando comparado a 15-20 anos de evolução nas mulheres imunocompetentes (Burd, 2003). Isso se deve à imunossupressão associada ao HIV, aumentando a incidência e persistência do HPV-HR, bem como elevando o risco de desenvolvimento e evolução das lesões intraepiteliais cervicais (SIL) para CCU (Clifford *et al.*, 2016). Também a mortalidade por CCU é duas vezes maior nas MVHIV (Dryden-Peterson *et al.*, 2016).

Devido aos melhores programas de rastreamento, detecção precoce e vacinação contra o HPV, os Países de alta renda diminuíram significativamente a incidência e mortalidade pelo CCU. Isso reflete as disparidades geográficas na disponibilidade de estratégias de prevenção primária e secundária entre os países de baixa e média renda, comparado aos países de alta renda. Além disso, existe uma maior prevalência dos fatores de risco, como por exemplo a alta prevalência de pacientes vivendo com HIV/Aids, na aquisição da infecção pelo HPV associada aos PRMB, contribuindo para maior incidência e mortalidade por câncer cervical nessas regiões (Stelzle *et al.*, 2021).

2.4 Fatores de risco para o HPV

A literatura científica reforça que o início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, imunossupressão e outras Infecção Sexualmente Transmissível como herpesgenital, clamídia e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) são preditores de risco para a infecção pelo HPV (Ho *et al.*, 2004; Ceccato Junior *et al.*, 2015; Teixeira *et al.*, 2016).

Os principais fatores de riscos associados à persistência do HPV apontados na literaturasão o tabagismo, uso de contraceptivos orais de longa duração, multiparidade, dieta pobre em folatos, vitamina C e E, tipos virais de HPV, infecções com outras IST e fatores do próprio hospedeiro (Bosch *et al.*, 2002; Castellsagué *et al.*, 2002; De Sanjosé *et al.*, 2018).

Importante saber que, existe o risco de contrair um novo tipo de HPV independente da infecção passada por outros tipos diferentes do vírus (Teixeira *et al.*, 2016).

O tabagismo é identificado como um fator de risco na persistência das infecções por HPV-HR e no desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais e CCU, levando o dobro de chance dessas lesões ocorrem em fumantes atuais se comparado a ex-fumantes (Nagelhout *et al.*, 2021).

O mecanismo pelo qual o tabaco exerce seu efeito no epitélio cervical, pode ser explicado tanto pelo efeito oncogênico direto de seus compostos químicos, com o benzopireno, quanto pela supressão da resposta imune mediada por células, através da diminuição de células de *Langherans* e linfócitos T auxiliares no epitélio cervical, conforme relatado por Poppe *et al.* (1995).

Em relação à imunossupressão é importante destacar que a infecção pelo HIV é um fator de risco importante para adquirir qualquer tipo de HPV, aumentando o risco em até duas vezes em comparação às mulheres soronegativas (Ahdieh *et al.*, 2001).

Tradicionalmente a imunossupressão induzida pelo HIV leva a diminuição de células TCD4+, esgotamento da linfopoiese e disfunção linfocitária (Brenchley *et al.*, 2004). Esse mecanismo poderia explicar uma maior persistência e prevalência do HPV-HR nas pessoas infectadas pelo HIV (Banura *et al.*, 2011; Massad *et al.*, 2014).

Em contrapartida, a terapia antirretroviral reduz a carga viral do HIV, restaurando a imunidade celular loco regional e sistêmica, diminuindo a persistência do HPV e das lesões precursoras de CCU, porém não interfere no risco de adquirir a infecção pelo HPV

(Trottier; Franco, 2006).

2.5 Interação entre HIV /HPV

Compreender a contribuição da infecção relacionada ao HIV, oferece a possibilidade de entender a maior incidência e prevalência do Papilomavírus Humano de Alto Risco e Câncer de Colo Uterino associado a coinfeção HIV/HPV. Apesar da principal via de transmissão do HIV e HPV permearam pelo contato sexual íntimo e terem fatores de riscos semelhantes, como múltiplos parceiros, início precoce de atividade sexual, presença de outras IST, uso de drogas ilícitas e não uso de preservativos (Castellsagué *et al.*, 2002), existe um sinergismo viral HIV-HPV com múltiplas interações biológicas entre eles (Zayats *et al.*, 2022).

É provável que as interações entre o HIV e o HPV sejam mediadas pela imunidade local e sistêmica através de mecanismos proteicos, onde as proteínas específicas do HIV amplificamos efeitos das proteínas do HPV (Palefsky, 2006).

A incidência do HPV em MVHIV é 2,6 vezes maior se comparado às mulheres soronegativas (Strickler *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2018). Estudos de Nazli *et al.* (2013) evidenciaram que a aquisição do HPV na coinfeção com HIV ocorre devido o rompimento das junções estreitas nas células da camada basal do epitélio estratificado da mucosa oral e ano genital, através ação da proteína gp120 e *tat* do HIV, mesmo com carga viral indetectável do HIV, facilitando assim a aquisição do HPV. Essas proteínas do HIV também participam no aumento da expressão da E6 e E7 do HPV-HR regulando positivamente a oncogênese associada ao HPV, reduzindo níveis de p53 e regulando o ciclo celular.

Ademais, estudos de Saluzzo *et al.* (2021) revelaram que a infecção pelo HIV prejudica as células TCD4+ de memória, residentes na pele e mucosas, resultando em uma diminuição considerável das células CXCR3+. Mesmo após a recuperação imunológica naqueles pacientes que iniciaram a TARV tardiamente, especialmente em pacientes com menos de 350 células CD4+, essa redução das células de memória CD4 persiste, implicando na diminuição do clareamento do HPV-HR. Em contrapartida, os pacientes que iniciaram a TARV precocemente com CD4+ maior que 500 células apresentaram maiores chances de clareamento viral do HPV.

Apesar da taxa de transmissão do HIV por contato sexual direto ser geralmente baixa, oscilando entre 0,08% e 1,4% de acordo com a via sexual, esse risco pode ser ampliado pelo aumento da carga viral do HIV e presença de cofatores, como outras IST

como herpes, HPV e clamídia (Boily *et al.*, 2009). Assim como o HIV facilita a aquisição do HPV, ele pode aumentar a aquisição da infecção pelo HIV. Os mecanismos facilitadores para a aquisição do HIV na coinfecção com o HPV incluem a ativação de citocinas pró-inflamatórias pelo HPV, condição que enfraquece as barreiras celulares epiteliais e aumenta o recrutamento das células de Langherans para depuração do HPV. Esse mecanismo facilita a ligação da gp120 do HIV e sua transmissão às células T CD4⁺ (Koh *et al.*, 2020).

Para além disso, a infecção pelo HPV reduz a expressão de receptores que reconhecem ácidos ribonucleicos (RNAs) exógenos, permitindo que o HIV invade facilmente as células imunes na mucosa cervical (Britto *et al.*, 2020; Schindler *et al.*, 2022).

2.6 Persistência e depuração do HPV associado ao HIV

É conhecido que uma pequena proporção das infecções causadas pelo HPV não regride e podem evoluir para lesões pré-neoplásicas e o CCU. Pesquisas indicam que a persistência dessa infecção pode ser influenciada por vários fatores, como tipo específico do vírus HPV, idade avançada, multiparidade, múltiplas infecções pelo HPV-HR, tabagismo, coinfecção com outros patógenos, como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (De Sanjosé *et al.*, 2018).

A presença do HIV afeta o desenvolvimento da infecção pelo HPV, tornando mais fácil a infecção pelo vírus, aumentando a progressão da doença e promovendo a reativação e persistência prolongada do HPV (Minkoff *et al.*, 1998; Swai *et al.*, 2022).

Em um estudo de coorte realizado no Quênia, desenvolvido por Tong *et al.* (2020), observaram maior persistência de infecções por HPV de alto e baixo risco em MVHA, em mulheres com bom controle virológico do HIV e reconstituição imunológica. A persistência foi 2,5 vezes maior para HPV-HR e 2,7 vezes maior para HPV-LR em comparação com mulheres que não eram portadoras do HIV.

2.6.1 Associação às células CD4

Pesquisas confirmam que MVHA têm uma taxa de cura do HPV significativamente mais baixa em comparação com mulheres soronegativas, especialmente aquelas com contagem de células CD4⁺ abaixo de 200 células/mm³, onde se observa maior persistência do HPV (Sun Xiao-Wei *et al.* 1997; Swai *et al.*, 2022).

Um dos mecanismos para a persistência do HPV está relacionado com a

imunossupressão, caracterizada pela diminuição das células CD4+ e menor ativação das células dendríticas responsáveis pela depuração das células epiteliais infectadas pelo HPV (Nyagol *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2008; Pérez-González *et al.*, 2022).

Um estudo envolvendo 871 MVHA, avaliou o impacto da imunossupressão na aquisição e persistência do HPV. Os resultados revelaram que as MVHA tinham 1,8 vezes mais chances de adquirir infecções por HPV alto risco e 2,7 chances de adquirir o HPV de médio e baixo risco, em comparação com mulheres HIV-negativas. Além disso, a probabilidade de persistência da infecção era significativamente maior entre as MVHA, principalmente entre aquelas com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/mm³, onde a prevalência do HPV em três anos de acompanhamento foi de 90,2%, comparada a 54% em mulheres HIV-negativas (Ahdieh *et al.*, 2001).

Strickler *et al.* (2005) em seu estudo envolvendo 1.848 MVHA, constatou que a detecção de um novo tipo de HPV estava associada a parceiros sexuais recentes. Curiosamente, em 22% das mulheres HIV-positivas, sexualmente inativas e contagem de CD4+ inferior a 200 células/mm³, houve detecção de pelo menos um tipo de HPV, indicando provavelmente a reativação latente do vírus.

No mesmo contexto, um estudo com 652 MVHA, realizado por Konopnicki *et al.* (2013), mostrou que altas taxas de linfócitos CD4+ (acima de 500 células/mm³) por 18 meses ou mais, favoreceu maior eliminação do HPV, principalmente quando o início da TARV era feito precocemente.

Descobertas, descritas por Saluzzo *et al.* (2021), também evidenciaram que a infecção pelo HIV afeta desfavoravelmente células T de memória residentes CD4+ (T_{RM}) na pele e mucosas, e que o início precoce da TARV, com uma contagem de CD4+ inicial acima de 500 células/mm³, ajuda na recuperação dessas células, sendo mais eficaz na eliminação do HPV.

No entanto, pacientes que iniciaram tratamento tardio com contagem de CD4+ abaixo de 350 células/mm³, enfrentaram dificuldades na recuperação das células CD4+ de memória. Mesmo que esses pacientes tenham recuperado a imunidade, ainda assim houve maior chance de manter o HPV-HR, aumentando o risco de progressão de displasias de alto grau, conforme Figura 4.

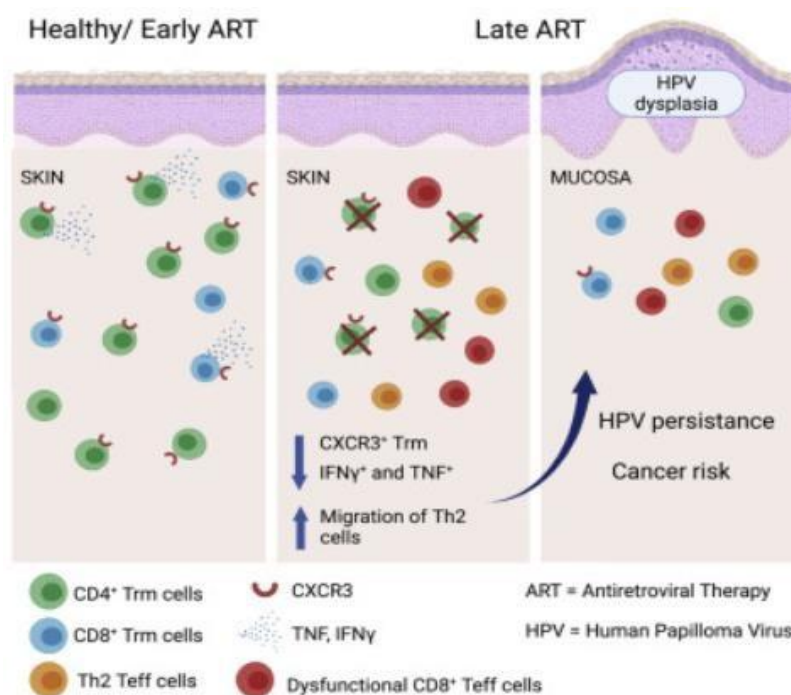


Figura 4 - A terapia antirretroviral tardia em indivíduos infectados pelo HIV leva à depleção irreversível de células T de memória residente na pele e nas mucosas

Fonte: Saluzzo *et al.*, (2021)

2.6.2 Associação à Terapia Antirretroviral

O papel da TARV no controle virológico da infecção pelo HIV, na reconstituição imunológica e na produção de citocinas, é bem estabelecido na literatura científica (Yao *et al.*, 2013).

A terapia antirretroviral vem demonstrando um impacto significativo na redução da prevalência do HPV-HR, incidência de SIL e regressão das HSIL em MVHA, contribuindo para a diminuição da incidência do CCU em até 2,5 vezes se comparado a MVHA sem uso de TARV. Este efeito é particularmente evidente em pacientes com adesão sustentada a TARV, por mais de dois anos, com recuperação imunológica e carga viral do HIV suprimida (Gilles *et al.*, 2023).

Konopnicki *et al.* (2013) evidenciaram, em uma coorte prospectiva de MVHA e HPV-HR, que uma medida eficaz em diminuir a persistência do Papilomavírus Humano de Alto Risco foi o uso da terapia antirretroviral por três anos ou mais, associado a carga viral do HIV suprimida e CD4⁺ maior que 500 células/mm³ por mais de 18 meses.

Outros estudos de revisão sistemática e meta análise, também corroboram a associação da TARV a uma menor prevalência do HPV-HR, menor incidência de HSIL,

maiores chances de regressão das lesões intraepiteliais cervicais, quando comparado a MVHA que não usaram TARV (Kelly *et al.*, 2018; Gupta *et al.*, 2022). Podendo ser explicado pela reconstituição imune precoce da mucosa cervical de forma completa, melhorando o *clearance* viral do HPV-HR e a regressão das lesões cervicais (Saluzzo *et al.*, 2021).

Adicionalmente, um estudo de coorte realizado no Quênia acompanhou por dois anos MVHA em uso de TARV de longa duração (mais de 2 anos), com citologia oncótica normal, boa adesão ao TARV, com carga viral do HIV suprimida e contagem de CD4 maior de 500 células/mm³. Foi demonstrado uma associação na redução de 10-15% na detecção do HPV-HR e 20% na redução da persistência dos tipos Alfa-9 HPV-HR, a cada ano adicional de adesão ao TARV (Ermel *et al.*, 2021).

Estudos apontam que o início precoce da TARV nas mulheres HIV e com CD4+ maior que 500 células/mm³, com adesão sustentada e controle virológico mantido, permite a reconstituição imune e precoce da mucosa cervical de forma completa, melhorando o *clearance* viral do HPV-HR e regressão das lesões cervicais (Saluzzo *et al.*, 2021).

A terapia antirretroviral está indicada para todas as pessoas vivendo com HIV/AIDS, sendo uma combinação de três antirretrovirais, incluindo geralmente dois análogos de nucleosídeos associado com um inibidor de protease (IP's), integrase ou não análogo de nucleosídeo (Ministério da Saúde, 2024).

Entre os diferentes tipos de regime de tratamento por antirretrovirais, não existe uma definição clara sobre a existência de algum tipo mais eficaz no controle e evolução das lesões intraepiteliais associadas ao HPV. Entretanto, estudos têm demonstrado os efeitos antitumorais e antiangiogênico dos IP's, independente da ação antiviral (Monini *et al.*, 2003; Sgadari *et al.*, 2003).

Estudos de Barillari *et al.* (2012) mostraram, a eficácia dos IPs na regressão das lesões intraepiteliais e na diminuição de sua progressão, ocorrendo principalmente nas fases iniciais da infecção pelo HPV, podendo ser explicado pelo efeito dos IPs no clareamento do DNA episossomal do HPV que se encontra livre no citoplasma celular. Porém, pouco ou nenhum efeito foi observado em células do CCU, onde o DNA do HPV está integrado.

Corroborando com estudos anteriores, Barillari *et al.* (2018) em revisão de estudos pré-clínicos e clínicos, analisaram o impacto dos inibidores de protease em SIL e CCU, demonstrando que os IPs podem inibir o crescimento de células tumorais, promovendo apoptose celular através do aumento da proteína p53 intracelular, redução da captação de

glicose pelas células tumorais e diminuição da angiogênese mesmo no câncer HPV negativo. Assim, o estudo sugere que os IPs poderiam ser utilizados precocemente nas SIL em MVHA (Barillari *et al.*, 2018).

Em contrapartida, para Ermel *et al.*(2021), não foram encontradas associações entre redução da persistência do HPV-HR com uso de diferentes esquemas antirretrovirais. Nessa mesma perspectiva, Makgoo *et al.* (2022) em recente revisão sistemática sobre a ação antitumoral dos IPs no câncer cervical HPV-positivo, evidenciaram que a diminuição das oncoproteínas E6 e E7 estiveram associadas ao aumento da p53, resultando em maior morte celular e acúmulo de células na fase G1 da divisão celular, indicando um forte mecanismo de combate ao crescimento tumoral, dos inibidores de protease.

Porém, mais pesquisas são necessárias, pois estudos com uso de IPs na restauração da p53 são limitados e ainda apresentam resultados controversos.

2.7 HIV e lesões intraepiteliais do HPV

As lesões intraepiteliais escamosas são classificadas em alto grau (HSIL), baixo grau (LSIL) e anormais Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US). Ao demonstrar o nível de envolvimento das células e a chance de avanço para lesões invasivas no colo do útero. HSIL é uma sigla citológica que engloba os graus 2 e 3 das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC 2 e NIC 3), associadas principalmente aos tipos de HPV de alto risco, e são os estágios iniciais do CCU. Entretanto, as células escamosas atípicas de significado indeterminado(ASC-US) são provavelmente não neoplásicas, caracterizando-se pela presença de alterações celulares pouco suficiente para o diagnóstico de Lesão Intraepitelial Escamosa (SIL), porém mais significativas do que os processos inflamatórios, e com riscos de evolução para HSIL, devendo ser conduzidas de forma semelhante (Solomon *et al.*, 2002).

O HIV tem um papel significativo na incidência e prevalência das lesões intraepiteliais cervicais, aumentando de duas a seis vezes mais as SIL entre MVHIV comparado as suas contrapartes (Maiman, 1998; Stelzle *et al.*, 2021).

Harris *et al.*(2005), em estudo de coorte prospectiva, comparou a presença de SIL entre mulheres HIV/Aids e soronegativas. Observaram que a frequência de qualquer SIL em mulheres com idade até 35 anos, na ausência do HPV, durante um período de até três anos de acompanhamento, era semelhante tanto em MVHIV como em mulheres soronegativas. Entretanto, após o período de três anos, aquelas HIV+ apresentavam maior

incidência de SIL quando o CD4+ era <500 células/mm³. Porém, na presença do HPV-HR, mesmo naquelas mulheres com CD4 >500 células/mm³, foi encontrado maior incidência de qualquer SIL se comparada ao grupo soronegativo para HIV, para o mesmo período de acompanhamento.

O estudo de Omar *et al.* (2011), avaliaram a progressão e regressão da SIL em MVHIV na África do Sul, evidenciando uma prevalência de 38,1% de SIL nessas mulheres com taxa de progressão de 11,7% ao ano. O fator de risco para a progressão das lesões foi a baixa contagem de CD4+ (<200 células), que aumentou até duas vezes o risco de progressão das displasias. Entretanto, o uso da TARV prolongada (trinta meses) reduziu o risco de progressão das lesões em 28%. Além disso, o aumento na contagem de CD4+ maior de 500 células/mm³ foi associado à maior regressão das lesões. E em um estudo de revisão e metanálise esses achados também foram observados em outros estudos (Gilles *et al.*, 2023).

Nessa mesma perspectiva, Gupta *et al.* (2022), encontraram na Índia em MVHA, uma prevalência de 14,1% de SIL, em comparação com 3,1% em mulheres soronegativas. Entre as MVHA, as lesões se distribuíram entre ASC-US (5,2%), LSIL (5,9%) e HSIL (2,2%). Enquanto, entre as mulheres soronegativas apenas lesões de baixo grau foram observadas.

Estudo de Njagi *et al.* (2021) analisou no Quênia a prevalência de SIL em MVHA sem TARV em comparação com mulheres soronegativas, com idade menor 35 anos. Observando uma frequência aumentada em até três vezes mais de lesões intraepiteliais nas MVHA, com prevalência de 42%, distribuídas em ASC-US (16%), LSIL (18%) e HSIL (5%). No entanto, a prevalência em mulheres soronegativas foi metade (19%) com prevalência de 6%, 11% e 1% para ASCUS, LSIL e HSIL, respectivamente.

No cenário nacional um estudo multicêntrico realizado em cinco regiões do País em 2015 analisou a prevalência do HPV-HR em 802 mulheres vivendo com HIV/Aids. A maioria das mulheres estavam em uso de TARV (89,5%), apresentaram carga viral do HIV suprimida e CD4+ maior que 500 células/mm³. O estudo apontou uma prevalência geral de 8,9% de lesões intraepiteliais cervicais e 28,4% de prevalência do HPV-HR (Miranda *et al.*, 2017).

Um estudo de Maia *et al.* (2017), feito no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle no Rio de Janeiro, encontrou uma frequência de 15,2% de alterações citológicas em MVHIV, com variações entre LSIL (7,1%), ASCUS (4,5%) e HSIL (3,6%). Sendo observado que, pacientes com menor contagem de células CD4+ (<200 células/mm³), ou

sem adesão ao TARV, tiveram maior incidência de SIL. Já aquelas com CD4+ >500 células/mm³ e carga viral indetectável, apresentaram menor frequência de lesões.

Corroborando com o estudo acima, Conradesque *et al.* (2023) analisaram a prevalência das lesões intraepiteliais em MVHA comparado às mulheres soronegativas. Uma frequência de 36% foi observada em MVHA, se comparado a 14% às soronegativas. A prevalência de HSIL na coorte HIV+ foi quatro vezes maior (8%) em comparação a mulheres soronegativas (2%).

Nessa mesma perspectiva, os autores Monteiro *et al.* (2021) buscaram analisar no Pará, região Amazônica do Brasil, a prevalência de SIL em MVHA em uso da TARV. O estudo evidenciou uma prevalência de 19,5% de lesões intraepiteliais, distribuídas em ASC-US 12,1%, LSIL 39,4%, HSIL 45,5%, e 3% de CCU.

2.8 Métodos diagnósticos e prevenção do CCU

A prevenção do CCU é importante, e as metas da Organização Mundial da Saúde (OMS), lançadas em 2020, para a eliminação do CCU até 2030, são um passo importante nesse sentido (OMS, 2022). O plano proposto pela OMS de 90-70-90 propõe vacinação contra o Papilomavírus Humano em 90% das meninas até 15 anos de idade, teste primário de rastreio do HPV pelo menos um aos 35 anos e outro aos 45 anos em 70% das mulheres, e tratamento eficaz em 90% das lesões cervicais diagnosticadas. Segundo o estudo de Canfell *et al.* (2020), aplicação efetiva dessas metas podem levar a uma grande redução na mortalidade pelo CCU, com uma diminuição estimada em 33,9% até 2030, e progressivamente até 96,2% em 2070 e 98,6% em 2120, em mulheres entre 30 a 69 anos. Este resultado evidencia o impacto positivo da estratégia proposta pela OMS na saúde pública global, no combate ao CCU.

Considerando a importância da persistência do HPV-HR associada à evolução das lesões intraepiteliais cervicais para a neoplasia de colo uterino, é necessário métodos eficazes na detecção do HPV (Bosch *et al.*, 2002). Esses métodos podem ser divididos em duas abordagens principais: indiretamente, através de exames citopatológicos e histopatológicos que identificam alterações morfológicas sugestivas da infecção viral pelo HPV e, diretamente, por meio de testes moleculares. Estes últimos permitem não apenas detectar a presença do genoma do HPV, mas também identificar especificamente o tipo de vírus envolvido. Isso é importante porque diferentes tipos de HPV apresentam riscos variados de progressão para o CCU.

2.8.1 Diagnóstico Laboratorial

Atualmente o exame de Papanicolau é a ferramenta mais usada em nosso País para a triagem do CCU.

Segundo Khakwani *et al.* (2022) o exame de Papanicolau convencional tem uma especificidade alta, entre 98% a 99%, mas sua sensibilidade é baixa, variando entre 50% a 75%. Devendo ser considerado que esse teste apresenta uma taxa de inadequação variando de 5% a 25% (Kaban *et al.*, 2021).

O Sistema de Bethesda é a nomenclatura padrão usada mundialmente para classificar achados citológicos. As alterações são classificadas de benignas até condições como LSIL, HSIL, ASC-US, ASC-H, AGC, adenocarcinoma *in situ*, carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma invasivo (Solomon, 2002).

As alterações detectadas no exame de Papanicolau podem ser identificadas e localizadas através do uso da colposcopia, quando através da aplicação de ácido acético na cérvix destaca áreas lesionadas para possível biópsia.

A identificação do DNA do HPV por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) é considerada o método de referência para identificar o HPV (Ritari *et al.*, 2012), sendo reconhecida como um método de alta sensibilidade e especificidade para a detecção de diversos tipos do HPV. Esta técnica demonstra eficácia elevada, geralmente excedendo 90% e, em alguns casos, alcançando até 100% na identificação viral (Davis-Devine *et al.*, 2005). Outro método do tipo, teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT), indicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2021, são os de amplificação de RNA mensageiro, como o teste de mRNA E6/E7 que indica infecção ativa e pode ser útil para identificar lesões pré-cancerosas que tem maior probabilidade de progredir para CCU (Fontecha *et al.*, 2017; Derby *et al.*, 2020).

Existe ainda a Captura Híbrida de segunda geração, capaz de detectar o vírus e classificá-lo apenas em tipos de alto e baixo risco. Contudo, em termos de sensibilidade, é menos eficiente do que a RT-PCR, pois não amplifica os ácidos nucleicos. Enquanto a RT-PCR detecta concentrações virais inferiores a 10 cópias, a Captura Híbrida identifica a presença do vírus em níveis aproximados de 5.000 cópias (Hubbard, 2003).

2.8.2 Rastreamento

Em muitos países de alta renda, o teste de HPV-HR é utilizado como método primário de rastreamento, de forma organizada, devido à sua maior sensibilidade em detectar lesões precursoras do câncer do colo uterino em comparação à citologia

convencional (Ronco *et al.*, 2014; Maver; Poljak, 2020; Zhao *et al.*, 2021). As metodologias moleculares de detecção de DNA do HPV, que fazem distinção entre os tipos de alto e baixo risco, têm desempenhado uma função significativa nesse cenário. A identificação precoce do HPV de alto risco ajuda a melhorar o rastreamento e o tratamento precoce das lesões intraepiteliais de alto risco, reduzindo também as colposcopias desnecessárias em casos de resultados citológicos inconclusivos ou ligeiramente anormais (Burd, 2003).

A implementação do teste de PCR como método de triagem primária para o HPV não foi amplamente adotada na maior parte do mundo, segundo Fernández-Deaza *et al.* (2022). Em muitos países, as diretrizes nacionais ainda priorizam a citologia convencional como teste de rastreamento básico, sendo realizada em mulheres com 25 anos até os 64 anos, na população geral.

Por outro lado, a partir de 2021, a OMS está orientando que sejam feitos o rastreamento organizado, com no mínimo dois testes primários de detecção do HPV em mulheres imunocompetentes a partir dos 30 anos de idade. É necessário realizar essas avaliações periodicamente, aos 35 e 45 anos, a cada 5 a 10 anos, para aumentar a detecção do HPV de alto risco e a prevenção do câncer de colo de útero, mantendo o exame de Papanicolau para mulheres de 25 anos. Contudo, segundo a MVHA, é recomendado iniciar o rastreamento primário com o teste de HPV-DNA aos 25 anos, com intervalos de 3 a 5 anos, por causa do aumento do risco de desenvolver lesões graves.

A maioria dos países de alta renda, e da América Latina e Caribe adotaram o teste de HPV como método primário de rastreamento para mulheres entre 30 e 64 anos, com reavaliações a cada três a cinco anos, além da citologia inicial aos 25 anos na população geral. Em contraste, apenas México e Colômbia implementaram o teste de HPV em conjunto com a citologia para rastreamento primário em mulheres vivendo com HIV, seguindo o mesmo intervalo de tempo de três a cinco anos (Fernández-Deaza *et al.*, 2022).

No Brasil, segundo as orientações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016), a citologia é o principal meio de prevenção indicado para todas as mulheres que já começaram a ter atividade sexual. Mulheres com HIV devem começar a ser monitoradas logo após o início da atividade sexual. Depois de dois testes regulares feitos no ano seguinte ao diagnóstico de HIV, em pessoas com mais de 200 células/mm³ de CD4+, o teste pode ser feito a cada três anos se os resultados continuarem normais, ou a cada seis meses se não estiverem dentro dessas condições. Mulheres imunocompetentes devem começar o rastreamento citológico aos 25 anos e, após dois exames anuais normais, devem repeti-lo a

cada três anos, continuando até os 64 anos de idade. No mês de março de 2024, o Ministério da Saúde incluiu no sistema de saúde pública o exame de detecção primária de HPV em mulheres que têm vida sexual ativa (BRASIL, 2024).

2.8.3 Vacinação contra o HPV

É essencial ressaltar que a imunização contra o HPV é uma medida suplementar crucial no combate e prevenção do câncer cervical, assim como de outras enfermidades relacionadas ao HPV.

As vacinas profiláticas utilizam *vírus-like particle* partículas semelhantes a vírus (VLPs), contendo a proteína L1, porém sem o DNA do HPV, e demonstram notável imunogenicidade, induzindo uma resposta humoral precoce, forte e duradoura, atuando nos estágios iniciais da infecção por HPV para evitar a invasão viral (Williamson *et al.*, 2005) e, por esse motivo, é recomendada como medida preventiva pré-exposição sexual.

A imunidade conferida pela vacina induz a formação de altos títulos de anticorpos contra tipos específicos vacinais, com proteção cruzada minimamente observada, mesmo entre tipos dentro das mesmas espécies (Huber *et al.*, 2017).

As orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a vacinação contra o HPV são seguidas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil. Em abril de 2024, o Ministério da Saúde mudou suas orientações para a vacina HPV Quadri valente, recomendando apenas uma dose para adolescentes de 9 a 14 anos, com embasamento em evidências científicas que mostram proteção igual ao esquema de doses múltiplas em locais com alta cobertura vacinal, conforme Nota Técnica N 41/2024 CGICI/DPNI/SVSA/MS. Pesquisas em nações como Tanzânia, Quênia, Costa Rica e Índia comprovam que a dose única é eficaz. As orientações para indivíduos com sistema imunológico frágil e sobreviventes de violência sexual continuam as mesmas. Pacientes com papilomatose respiratória recorrente foram considerados como grupo de prioridade, assim como aqueles que usam profilaxia pré-exposição ao HIV. Também foi estabelecida uma tática de resgate para jovens não vacinados até os 19 anos, começando no Norte, que possui a menor taxa de vacinação contra o HPV e maior índice de mortes por CCU. Para indivíduos como portadores de HIV entre 9 e 45 anos, vítimas de violência sexual e transplantados, o protocolo inclui três doses da vacina, além de pacientes com câncer. A diferença de tempo entre a primeira e a segunda dose é de dois meses, enquanto entre a primeira e a terceira dose é de seis meses (BRASIL, 2024).

No Brasil existem três vacinas HPV aprovadas até o primeiro trimestre de 2023:

Vacina Bivalente - HPV2 (16, 18), produzida pela GSK, com licença de 2007, porém foi sua venda interrompida no Brasil em 2021; Vacina Quadri Valente HPV4 (6, 11, 16 e 18), produzida pela MSD e com licença vigente desde 2006, mesmo ano em que passou a ser oferecida pelos serviços privados de vacinação e, em 2014 incorporada ao calendário da rede pública brasileira. E mais recentemente a vacina Nona valente HPV9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58), fabricada pela MSD, aprovada no Brasil pela Agência Nacional de vigilância Sanitária (ANVISA) em 2022, e disponível apenas nas redes privadas brasileiras (ANVISA, 2022).

A vacina HPV9 (Nona valente) foi licenciada em 2014 pela agência federal Norte Americana *Food and Drug Administration* (FDA) e depois, por outros países como Canadá, Austrália e outras nações do continente europeu. Ela é a única opção nos países que mudaram da vacina HPV2 ou HPV4 para HPV9. A vacina Nona Valente se destaca por sua alta imunogenicidade (maior que 99%) e melhor custo-efetividade em comparação com a vacina Quadri Valente, pois compreende cinco tipos adicionais de HPV (31, 33, 45, 52 e 58) que são responsáveis por 14% dos cânceres associados ao HPV em mulheres, além dos tipos 16 e 18 que causam 70% dos casos de CCU (Petrosky *et al.*, 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial da infecção pelo HPV em mulheres adultas vivendo com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) atendidas em serviço especializado em Vitória, capital do estado do Espírito Santo.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil sociodemográfico e comportamental de mulheres vivendo com HIV/Aids e sua associação com Papilomavírus Humano de Alto Risco (HPV-HR) atendidas em serviço especializado;
- Caracterizar os genótipos do HPV no trato genital de mulheres vivendo com HIV/Aids atendidas em serviço especializado;
- Analisar a associação entre o status imunológico do HIV com a presença de anormalidades citológicas do colo uterino.

4 MÉTODO

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de estudo transversal descritivo, quantitativo e analítico, para caracterizar a prevalência do HPV, sua diversidade genômica e distribuição em mulheres vivendo com HIV/Aids, e analisar associações entre genótipos do Papilomavírus Humano de Alto Risco com fatores sociodemográficos, comportamentais e virais do HIV. Esse projeto fez parte do estudonacional intitulado: Detecção do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) do HPV vaginal por auto coleta em mulheres vivendo com HIV tratadas pelo sistema de saúde público brasileiro: Prevalência e análise dos fatores de risco (Silveira *et al.*, 2023).

4.2 Local da Pesquisa

O estudo foi realizado no ambulatório de IST/AIDS do Serviço de Infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes localizado em Vitória, capital do Espírito Santo (ES) (APÊNDICE A). Trata-se de uma instituição pertencente à Rede Estadual de Saúde Especializada (SAE) no atendimento IST/AIDS, sendo um centro de referência para doenças infecto contagiosas de todo o Estado. Segundo o SINAN, no ES, até dezembro de 2021 foram notificados 18.850 casos HIV/AIDS sendo 5.900 casos do sexo feminino (31,2%).

Considerando, que atualmente o ES tem 29 SAE (SESA-2022), a média de usuários femininos em cada centro seria de 203. Até o ano de 2021, o serviço de infectologia do HUCAMatendia cerca de 678 mulheres com 18 anos ou mais, justificando sua escolha como local para esse estudo.

4.3 População e Amostra

As participantes eram mulheres HIV+ acompanhadas no ambulatório de infectologia, há > 6 meses. As amostras foram coletadas entre maio de 2021 e maio de 2022, totalizando 207 mulheres. Seleccionadas de forma sequencial, conforme as visitas ao ambulatório de infectologia.

4.3.1 Critérios de inclusão

- Mulheres HIV de 18 a 64 anos;

- Histórico prévio de pelo menos uma relação sexual;
- Sem déficit cognitivo ou clínico que impeçam sua participação no estudo.

4.3.2 Critérios de exclusão

- Gestantes;
- Histerectomizadas;
- Histórico prévio de câncer colo de útero;

4.4 Coleta de Dados

O fluxograma resumido das etapas da coleta de dados se encontra no APÊNDICE B.

4.4.1 Assinatura do TCLE

Para aquelas mulheres que aceitaram participar do estudo, foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A).

4.4.2 Auto coleta de amostras do esfregaço vaginal

Após assinatura do TCLE, MVHA receberam o Kit de coleta previamente avaliado pelo profissional do estudo, quanto a integridade dos tubos, presença de líquido conservante em volume suficiente e condições de embalagens plásticas com fecho hermético utilizados para o armazenamento dos tubos após a coleta.

As participantes receberam além do kit de auto coleta, Coari (Fabricante Kolplast, Brasil), com líquido conservante, um guia ilustrado contendo o passo a passo do procedimento (ANEXO B) e as corretas orientações do profissional de saúde treinado ou pesquisador que utilizaram um modelo pélvico (SeminaTM), (ANEXO C) para orientações e esclarecimento das dúvidas, quando existentes.

Após as orientações a auto coleta foi realizada em local reservado (sala privativa com pia) e sem supervisão ou acompanhante. As intercorrências durante as auto coletas foram reportadas aos profissionais e, quando necessário, um novo kit de auto coleta foi disponibilizado.

As amostras auto coletadas foram identificadas de acordo com o código padronizado no estudo pelo profissional assistente. O armazenamento das amostras ocorreu

em temperatura ambiente por até 90 dias até o envio para o laboratório executor - Laboratório de Biologia Molecular, Microbiologia e Sorologia da Universidade Federal de Santa Catarina (LBMMS/UFSC).

4.4.3 Transporte das amostras e execução dos testes

O envio das amostras até o LBMMS/UFSC era realizado por transportadora especializada em logística de amostras biológicas, conforme padronizado para o estudo nacional.

As amostras auto coletadas eram submetidas à extração do Ácido Desoxirribonucleico (DNA utilizando o kit ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System (Promega, USA) de acordo com as instruções do fabricante. O kit Anyplex™ II HPV28 Detection (Seegene, Seoul, Korea) foi utilizado para a detecção qualitativa do material genético de HPV, discriminando-se os resultados em 19 genótipos de alto risco (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73 e 82) e nove de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61 e 70), além do controle interno da reação (gene humano endógeno).

A amplificação foi realizada no termociclador CFX96 real-time (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) e os resultados da reação foram analisados no software Seegene Viewer. O laudo era emitido pelo laboratório executor e enviado ao nosso serviço eletronicamente.

4.4.4 Questionários

Após a auto coleta vaginal, as participantes respondiam a um questionário durante vinte minutos, face a face semiestruturada, já validado no estudo nacional (Silveira *et al.*, 2023), para obtenção de informações sobre aspectos sociodemográficos e comportamentais (ANEXO D). As respostas aos questionários eram inseridas pelo entrevistador em um formulário *online* do *Google Forms*. Os questionários eram utilizados em papel ou tablet.

4.4.5 Coleta de dados clínicos e laboratoriais

Os dados de exames da carga viral do HIV, CD4, colpo citológico, terapia antirretroviral, tempo de diagnóstico do HIV, tempo de uso de Terapia Antirretroviral, foram coletados nos prontuários médicos das pacientes. As pacientes com exames recentes (< ou = 6 meses) de carga viral e CD4 os resultados eram coletados do prontuário e conferidos pelo Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de CD4+/CD8+ e Carga

Viral do HIV(SISCEL).Para aquelas com intervalo maior de 6 meses, amostras de sangue eram coletadas no mesmo dia do auto coleta vaginal ou até 30 dias após. Em relação a vacinação contra o HPV, foram conferidas as carteiras de vacinas.

A carga viral foi denominada indetectável quando menor que 20 cópias/ml pelo método PCR tempo Real (Abbott Real Time HIV-1, Illinois), e o CD4 realizado por citometria de fluxoexpresso em número absoluto.

Nas participantes com exame citologia oncológica há mais de um ano foi oferecido acessofacilitado e realizado novo exame com ginecologista do HUCAM, sendo realizado no prazo deaté 30 dias após auto coleta vaginal.

4.5 Cálculo Amostral e Análise dos Dados

A inserção das informações coletadas foi realizada no programa eletrônico Excel, a partir de todas as respostas contidas nos questionários, e resultado do teste do HPV. Depois de verificar se as informações estavam completas e consistentes, os dados foram analisados.

O cálculo amostral foi baseado no dado de prevalência de HPV-HR em mulheres vivendo com HIV no Brasil que foi de 28,4% conforme estudo multicentrico realizado por Miranda *et al.*(2017).O tamanho da amostra calculado foi de 201 mulheres e, considerando-se uma perda de 20%, o tamanho da amostra esperada para o estudo foi de 246 mulheres.

No presente estudo, o desfecho foi HPV-HR, sendo agrupado o provável alto risco/altorisco para fins de análises. Mulheres com presença de pelo menos um tipo HPV de provável alto risco (tipos 26, 53,56) ou alto risco (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68,73, 82) foram classificadas como 1 (sim), e mulheres com testes válidos que não apresentaramnenhum tipo de HPV ou HPV de baixo risco, foram classificadas na categoria 0 (não).

Foram analisadas variáveis independentes referentes a características sociodemográficas, comportamentais e referidas à saúde da mulher vivendo com HIV. As variáveis foram as seguintes: idade, em anos completos, categorizada em quatro grupos (18– 29, 30–39, 40–49 e 50–64 anos); escolaridade, em anos de estudo, categorizada em quatro grupos (0–4, 5–8, 9–11 e 12 anos ou mais); cor da pele autorreferida (branca, parda, preta); estado civil, coletado e analisado em quatro grupos (solteira, separada/divorciada, viúva e casada); renda em salários mínimos (<=1, entre 1 e 3, e mais de 3), tabagismo (nunca fumou, ex-fumante e fumante atual), uso de álcool nas últimas 4 semanas (nunca,

menos de uma vez por semana, pelo menos uma vez por semana e todos os dias), uso de drogas ilícitas (não, sim); histórico de gravidez (0 a 4, 5 ou mais); idade da primeira relação sexual (antes dos 15 anos de idade ou depois); número de parceiros sexuais ao longo da vida (1 a 2, 3 a 4, 5 ou mais); parceiros sexuais nos últimos 12 meses (0, 1 ou 2 ou mais); vacina de HPV (não, sim); relação sexual anal (não, sim); uso de preservativo (não, sim); diagnóstico de Infecção Sexualmente Transmissível dado pelo médico (não, sim); exame de citologia oncológica (CO) alterado (não, sim); CD4 (até 499; 500 ou mais); carga viral (<20, 20 ou mais); uso de inibidor de protease (não, sim); tempo de uso de terapia antiretroviral (TARV) (0 a 4 anos, 5 ou mais); transmissão vertical de HIV (não, sim).

O HPV de provável alto risco/alto risco e as variáveis independentes foram descritos por frequências absolutas e relativas. Foi calculada a prevalência do desfecho (HPV-HR) de acordo às variáveis independentes e a associação foi avaliada utilizando os testes Exato de Fisher ou Qui-Quadrado, para variáveis binárias e politômicas, respectivamente. Variáveis que apresentaram associação bruta com valor- $p < 0,2$ foram incluídas em um modelo ajustado de regressão Poisson com variância robusta, sendo estimadas razões de prevalência (RP) e intervalos de confiança de 95%. Os dados foram analisados utilizando o programa STATA 16.1 (StataCorp).

4.6 Aspectos Legais e Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo Campus de Maruípe, em conformidade com a Resolução no 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde sendo aprovado pelo parecer nº 4.685.258e (CAAE 43223521.7.2004.5071). Além disso, a entrega do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi realizada conforme assinatura das pesquisadoras responsáveis pelo projeto e em duas vias.

Após o resultado do teste RT-PCR para HPV, foi realizado contato telefônico com todas as participantes informando o resultado do exame, e registrando o resultado no prontuário eletrônico das pacientes. A partir da detecção oncogênica do HPV, as pacientes foram encaminhadas com fácil acesso ao serviço de colposcopia do HUCAM para dar continuidade ao rastreamento de câncer de colo de útero e tratamento.

5 RESULTADOS

Um total de 246 mulheres vivendo com HIV/Aids foram convidadas a participar do estudo. Sendo que, 35 mulheres não aceitaram participar por considerarem demorado (20 minutos) responder ao questionário sociodemográfico e 4 foram excluídas por não atenderem aos critérios propostos, totalizando uma amostra final de 207 (85,9%) mulheres incluídas no estudo. A média (DP) de idade encontrada foi de 48,7 (10,7) anos e a mediana (IQR) foi de 48(3;55) anos.

A caracterização sociodemográfica, comportamental e de saúde das participantes do estudo está detalhadamente apresentada na Tabela 1. De acordo com os dados expostos na referida tabela, observa-se que a predominância das participantes está na faixa etária de 40 a 64 anos, representando 74,9% do total, com destaque para o grupo entre 50 a 64 anos, que constitui 44% desse segmento. As participantes mais jovens, entre 18 a 29 anos, compõem 6,8% da amostra, seguidas por 18,4% na faixa etária de 30 a 39 anos e 30,9% entre 40 a 49 anos. Em termos de escolaridade, a maior parte das participantes possui de 9 a 11 anos de estudo, correspondendo a 44,4% do total. Importante destacar que 20,8% das participantes apresentam um nível de escolaridade inferior, variando entre 0 e 4 anos de estudo, enquanto apenas 9,2% possuem educação superior (≥ 12 anos). Quanto à autodeclaração de cor da pele, 48,3% das mulheres identificaram-se como pardas, seguidas por 31,9% que se autodeclararam brancas e 19,8% pretas. Em relação ao estado civil, a maioria eram casadas (44%), enquanto 16,9% solteiras e aproximadamente 39,1% viúvas ou separadas. No que concerne à renda familiar, 43,2% das participantes reportaram renda entre 1 e 3 salários-mínimos, sendo que 42,1% vivem com até 1 salário-mínimo e 14,7% com renda superior a 3 salários-mínimos.

Quanto às características comportamentais das participantes, mais da metade nunca fumou ou consumiu bebidas alcoólicas. O tabagismo atual é reportado por 15,1% das participantes. A maioria das participantes declarou não fazer uso de drogas ilícitas.

A idade de início da atividade sexual concentra-se em 15 anos ou mais na grande maioria das mulheres (78,6%), em termos de número de parceiros sexuais ao longo da vida, a maior parte teve cinco ou mais parceiros (43,5%), seguido por 29,5% com até 2 parceiros sexuais. Analisando o número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses, a maioria mencionou ter tido apenas um parceiro, e um grupo menor (7,8%) teve dois ou mais parceiros. Nota-se que 30,2% das participantes não tiveram nenhum parceiro sexual nesse período.

Em relação à gravidez, 88,4% das participantes tiveram até quatro filhos e apenas 11,6% tiveram cinco ou mais filhos.

Em relação à vacinação contra o HPV, apenas 5,8% das participantes foram vacinadas, contra uma maioria de 94,2% não vacinadas. Quanto à prática de sexo anal, 59,2% das participantes relataram não ter praticado. Sobre o uso de preservativo masculino, observa-se que em 55,6% dos casos os parceiros não utilizaram o método.

As características clínicas e laboratoriais de MVHA, evidenciou que a vasta maioria das participantes (92,7%) não foi diagnosticada com outras infecções sexualmente transmissíveis, enquanto 7,3% apresentaram diagnóstico de outras IST, predominando o herpes genital e verrugas genitais, ambas com incidência de 2,1%. No que diz respeito à análise da citologia oncótica, a maior parte das participantes (91,8%) apresentou resultados normais, enquanto uma minoria (8,2%) exibiu alterações.

Quanto à imunossupressão associada ao HIV, observa-se uma maioria significativa (80,7%) de contagem de CD4 igual ou superior a 500 células/mm³, e 19,3% com CD4 menor ou igual a 499 células/mm³. A média do CD4 foi de 757 células/mm³, com mediana de 690 células/mm³. Em termos de controle virológico do HIV, a maioria das participantes (91,8%) apresentou carga viral indetectável.

Em relação ao uso da terapia antirretroviral, todas as participantes estavam em uso de TARV, sendo a maioria (86,5%) em tratamento há mais de quatro anos. O inibidor de protease foi o esquema terapêutico mais prescrito, adotado por 54,6% das participantes, com a maioria (86,5%) utilizando esta terapia por mais de quatro anos, contrastando com 13,5% com até 4 anos de uso do inibidor de protease.

Por fim, destaca-se que a principal via de transmissão do HIV nas participantes estudadas foi a não vertical, representando 97,1% do total.

Das 207 amostras, todas foram consideradas válidas para o teste do HPV. Sendo que, 125 participantes apresentaram HPV de Provável /Alto Risco (60,4%), conforme descrito na Tabela 1. A maior prevalência da infecção por HPV-HR foi na faixa etária de 18 a 29 anos (78,6%, IC 95%: 50,4-93,0), com renda familiar entre 1 e 3 salários-mínimos (69,5%, IC 95%: 58,7-78,5), em uso de preservativo (68,5%, IC 95%: 58,3-77,2), com início da atividade sexual com 15 anos ou mais (68,2%, IC: 53,1-80,2). Mais da metade tinha três a quatro parceiros sexuais ao longo da vida (66,1%, IC: 46,0-82,4), com história de consumo de bebida alcoólica ao menos uma por semana (70,3%, IC: 53,8-82,8) e uso de drogas ilícitas (72,4%, 53,6-85,6). Em relação aos fatores clínicos (Tabela 1), a maior prevalência do HPV-HR foi naquelas com citologia oncótica alterada (76,5%, IC: 51,3-

90,9) e carga viral detectável do HIV com ≥ 20 cópias/mL (82,4%, IC:57,1-94,2).

Na análise ajustada (Tabela 3), com $p < 0,05$, a única variável que se manteve associada foi a carga viral. Sendo que, mulheres com carga viral detectável (≥ 20) tiveram 1,37 (IC 95%: 1,00–1,88) vezes maior probabilidade de estarem infectadas por HPV de provável alto risco e/ou alto risco ($p = 0,046$) em relação às aquelas com carga viral indetectável (< 20). As outras variáveis (idade, renda familiar e uso de preservativo) mostraram tendências de associação, mas sem significância estatística dentro do intervalo de confiança de 95%.

Tabela 1. Perfil Sociodemográfico, Comportamental e de Infecção por HPV em Mulheres Vivendo com HIV: Prevalência de HPV de Qualquer Tipo e de provável alto risco e/ou alto risco no Ambulatório do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória/ES (n = 207)

Variável	N (%)	HPV total	p-valor	HPV provável alto risco e/ou alto risco	p-valor
		P (IC 95%)		P (IC 95%)	
Idade			0,157		0,047
18 – 29	14 (6,8)	78,6 (50,4; 92,9)		78,6 (50,4; 93,0)	
30 – 39	38 (18,4)	78,9 (63,1; 89,2)		76,3 (60,3; 87,2)	
40 - 49	64 (30,9)	59,3 (46,9; 70,7)		54,7 (42,4; 66,4)	
50 - 64	91 (44,0)	70,3 (60,1; 78,8)		54,9 (44,6; 64,9)	
Escolaridade (anos de estudo)			0,872		0,914
0 – 4	43 (20,8)	67,4 (52,2; 79,7)		55,8(7,6;69,8)	
5 – 8	53 (25,6)	67,9 (54,2; 79,1)		62,3(48,6;74,3)	
9 – 11	92 (44,4)	71,7 (61,6; 80,0)		60,9(50,5;70,3)	
12 ou mais	19 (9,2)	63,2 (40,2; 81,4)		63,2(40,2;81,4)	
Cor da pele			0,185		0,460
Branca	66 (31,9)	74,2 (62,3; 83,4)		60,6(48,4;71,7)	
Parda	100 (48,3)	63,0 (53,1; 71,9)		57,0(47,1;66,4)	
Negra	41 (19,8)	75,6 (60,2; 86,4)		68,3(52,6;80,7)	
Estado civil			0,124		0,871
Solteira	35 (16,9)	62,9 (45,9; 77,1)		57,1(40,5;72,3)	
Viúva	40 (19,3)	72,5 (56,7; 84,1)		60,0(44,3;73,9)	
Casada	91 (44,0)	63,7 (53,3; 72,9)		59,3(48,9;69,0)	
Separada	41 (19,8)	82,9 (68,2; 91,6)		65,9(50,2;78,7)	
Renda familiar em salários-mínimos			0,348		0,039
≤ 1	80 (42,1)	67,5 (56,4; 76,9)		53,8(42,8;64,4)	
> 1 ≤ 3	82 (43,2)	71,9 (61,2; 80,6)		69,5(58,7;78,5)	
> 3	28 (14,7)	57,1 (38,5; 73,9)		46,4(29,1;64,7)	

Tabagismo			0,986		0,612
Nunca fumou	114 (55,3)	69,3 (60,2; 77,1)		63,2(53,9;71,5)	
Ex-fumante	61 (29,6)	68,9 (56,2; 79,2)		55,7(43,1;67,7)	
Fumante atual	31 (15,1)	67,7 (49,6; 81,7)		58,1(40,3;73,9)	
Frequência de uso de álcool no último mês			0,038		0,220
Nunca	115 (55,8)	73,0 (64,2; 80, 4)		40,0 (53,4; 71,0)	
Menos de 1x semana	49 (23,8)	53,1 (39,1; 66,5)		49,0(35,3;62,8)	
Ao menos 1x semana	37 (18,0)	78,4 (62,3; 88,8)		70,3(53,8;82,8)	
Todos os dias	5 (2,4)	60,0 (19,9; 90,1)		60,0(19,9;90,1)	
Usa drogas ilícitas			0,032		0,219
Não	178 (86,0)	66,3 (58,9; 72,8)		58,4(51,0;65,5)	
Sim	29 (14,0)	86,2 (68,4; 94,8)		72,4(53,6;85,6)	
Histórico de gravidez			0,473		0,960
Não	23 (11,1)	60,9 (40,1; 78,3)		60,9(40,1;78,3)	
Sim	184 (88,9)	70,1 (63,1; 76,3)		60,3(53,0;67,2)	
Número de gestações em grupos			0,349		0,658
0 a 4	183 (88,4)	67,8 (60,6; 74,2)		59,6(52,3;66,5)	
5 ou mais	24 (11,6)	79,2 (58,5; 91,1)		66,7(46,0;82,4)	
Idade da primeira relação sexual (anos)			0,365		0,298
Antes dos 15	44 (21,4)	75,0 (60,2; 85,6)		58,6(50,9;66,0)	
15 ou mais	162 (78,6)	67,9 (60,3; 74,7)		68,2(53,1;80,2)	
Parceiros sexuais na vida			0,695		0,585
1 – 2	61 (29,5)	65,6 (52,8; 76,4)		57,4 (44,7; 69,2)	
3 – 4	56 (27,1)	73,2 (60,1; 83,2)		66,1(52,7;77,3)	
5 ou mais	90 (43,5)	68,9 (58,6; 77,6)		58,9(48,4;68,6)	
Parceiros sexuais últimos 12 meses			0,890		0,737
0	62 (30,2)	69, 4 (56,8; 79,6)		58,1(45,5;69,7)	
1	127 (62,0)	67,7 (59,1; 75,3)		60,6 (51,8;68,8)	
2 ou mais	16 (7,8)	75,0 (49,1; 90,3)		68,8(43,2;86,4)	
Vacina HPV			0,758		0,767

Não	195 (94,2)	68,7 (61,8; 74,9)		60,0(52,9;66,7)	
Sim	12 (5,8)	75,0 (44,6; 91,8)		66,7(37,4;87,0)	
Relação sexual anal			0,924		0,885
Não	122 (59,2)	69,7 (60,9; 77,2)		61,5(52,5;69,7)	
Sim	84 (40,8)	69,0 (58,3; 78,0)		59,5(48,7;69,5)	
Uso regular de preservativo			0,069		0,045
Não	115 (55,6)	63,5 (54,3;71,8)		53,9(44,7;62,8)	
Sim	92 (44,4)	76,1 (66,3;83,7)		68,5(58,3;77,2)	
Diagnóstico IST dado pelo médico			0,800		0,802
Não	179 (92,7)	68,1 (60,9;74,6)		60,9(53,5;67,8)	
Sim	14 (7,3)	71,4 (43,8; 88,9)		64,3(37,5;84,4)	
COT alterado			0,593		0,220
Não	190 (91,8)	68,4 (61,4; 74,7)		58,9(51,8;65,8)	
Sim	17 (8,2)	76,5 (51,3; 90,9)		76,5(51,3;90,9)	
CD4 em duas categorias			0,889		0,858
<= 499	40 (19,3)	68,9 (61,4; 75,5)		59,9(52,2;67,1)	
500 ou mais	167 (80,7)	70,0 (54,2; 82,2)		62,5(46,7;76,0)	
Carga viral			0,074		0,070
<20 indetectável	190 (91,8)	67,3 (60,3;73,7)		58,4(51,2;65,3)	
≥20 detectável	17 (8,2)	88,2 (62,9;97,1)		82,4(57,1;94,2)	
Usa inibidor protease			0,985		0,669
Não	94 (45,4)	69,1 (59,1; 77,7)		58,5(48,3;68,1)	
Sim	113 (54,6)	69,0 (59,9; 76,9)		61,9(52,6;70,5)	
Tempo de uso de TARV (anos)			0,279		0,220
0 a 4	28 (13,5)	67,6 (60,4; 74,1)		58,7(51,3;65,7)	
>4	179 (86,5)	78,6 (59,6; 90,1)		71,4(52,3;85,1)	
Transmissão vertical			0,668		0,410
Não	201 (97,1)	68,7 (61,9; 74,7)		59,7(52,7;66,3)	
Sim	6 (2,9)	83,3 (36,5; 97,7)		83,3(36,6;97,7)	

P: prevalência; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; Valor p corresponde ao teste Exato de Fisher para variáveis dicotômicas e Qui Quadrado para

variáveis categóricas. Diagnóstico IST (infecção sexualmente transmissível) dado pelo médico é a variável com maior número de missings (7%); A média (DP) de idade foi de 48,7 (10,7) e mediana (IQR) foi de 48 (3;55).

A Tabela 2 ilustra a prevalência do Papilomavírus Humano em 207 amostras de mulheres vivendo com HIV/Aids, destacando uma prevalência de qualquer tipo de HPV de quase dois terços (69,1%) da amostra. Quando analisados por tipos, o estudo mostra uma prevalência de 58,9% de HPV de alto risco, seguido pelo HPV de baixo risco observado em 46,9% da amostra e o HPV de risco intermediário em 11,1%. A prevalência de HPV de provável alto risco ou alto risco foi de 60,4% e foi considerado o desfecho para avaliar associações como possíveis fatores de risco. Além disso, a presença de múltiplos genótipos de HPV foi observada em 48,8% das amostras, com uma notável predominância (94,1%) de pelo menos um tipo do genótipo HPV-HR associado a esses múltiplos genótipos.

Tabela 2. Prevalência de HPV em mulheres com HIV/Aids. Ambulatório do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória/ES (n = 207).

Variable	N (%)
Total*	
Não	64 (30,9)
Sim	143 (69,1)
Alto Risco	
Não	85 (41,1)
Sim	122 (58,9)
Provável alto risco	
Não	184 (88,9)
Sim	23 (11,1)
Provável alto risco e/ou alto risco	
Não	82 (39,6)
Sim	125 (60,4)
Baixo risco	
Não	111 (53,1)
Sim	97 (46,9)
Múltiplo genótipo**	
Não	106 (51,2)
Sim	101 (48,8)
Alto risco dentre o múltiplo genótipo#	
Não	6 (5,9)
Sim	95 (94,1)
Provável alto risco e/ou alto risco dentre o múltiplo genótipo#	
Não	4 (4,0)
Sim	97 (96,0)

*Total: pelo menos um dos 28 tipos de HPV que apareceram na amostra **Múltiplo genótipo: pelo menos dois tipos dentre os 28 tipos de HPV, seja de alto, provável alto ou baixo risco.

#Denominador é 100 (total de mulheres com pelo menos 2 tipos de HPV)

HPV de alto risco: tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, e 82.

HPV de provável alto risco: 26, 53 e 66

HPV de baixo risco: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61 e 70

A distribuição específica dos tipos de HPV de alto risco e/ou provável alto risco, é detalhada na Figura 5, destacando-se o tipo 58 como o mais prevalente, presente em 21,7% da amostra seguido pelos tipos 68 e 52, com prevalências de 14,5% e 10,6% respectivamente. Os tipos HPV 16 e 18, foram encontrados em 3,9% e 5,8% da amostra, respectivamente.

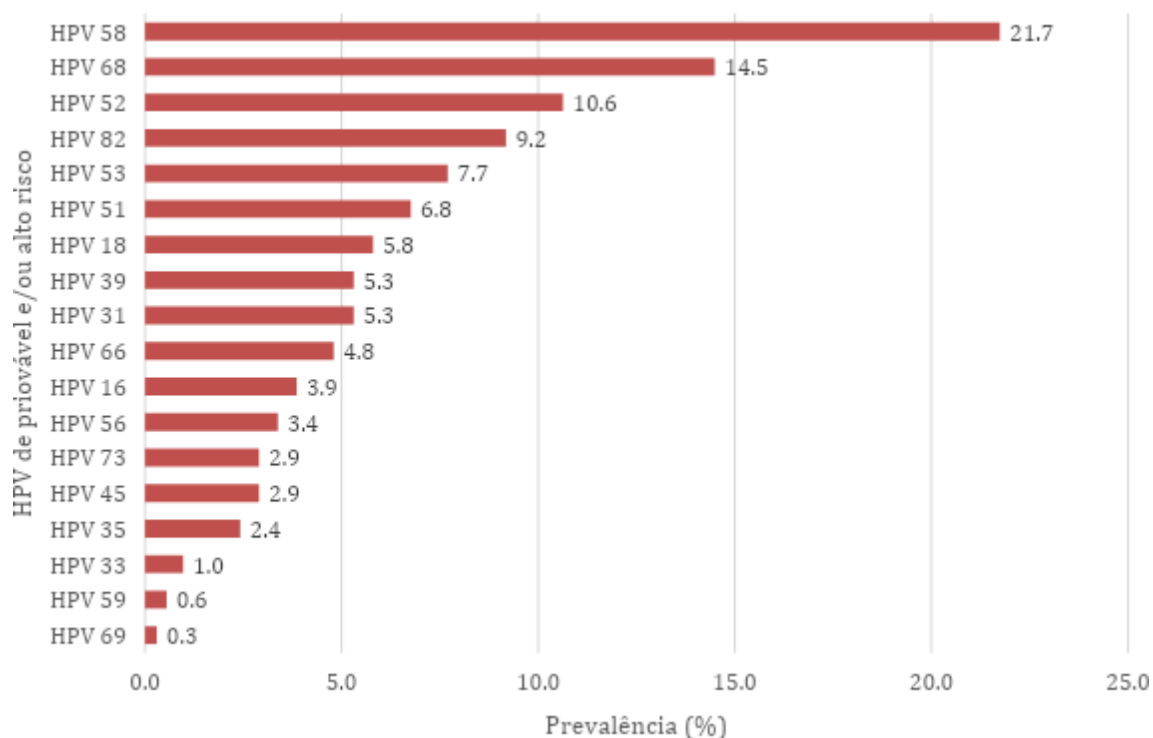


Figura 5. Tipos de HPV de provável alto risco e/ou alto risco em mulheres com HIV/Aids. Ambulatório do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória/ES (n = 207)

Quanto aos tipos de HPV de baixo risco oncogênico, a Figura 6 ilustra os mais prevalentes, com destaque para os tipos 40 e 44.

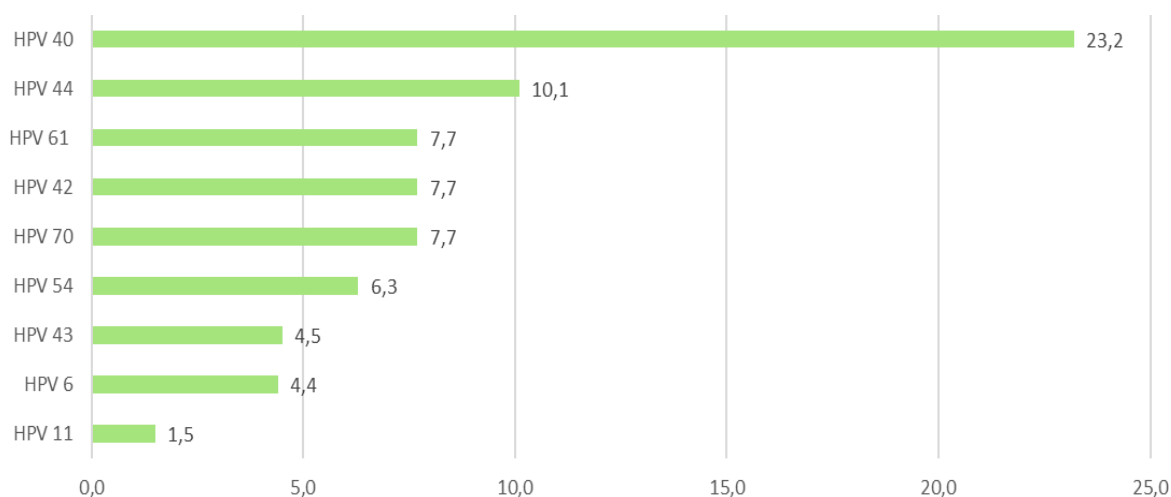


Figura 6 - Tipos de HPV de baixo risco em mulheres com HIV/Aids. Ambulatório do HospitalUniversitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória/ES (n = 207).

Associações brutas entre cada uma das variáveis independentes e o desfecho que é o HPV de provável alto risco e/ou alto risco são mostradas na (Tabela 1). Para aquelas variáveis com $p < 0,20$ foi feita análise ajustada. Idade, renda familiar, uso de preservativo e carga viral para aquelas variáveis com $p < 0,20$ foi feita análise ajustada. Idade, renda familiar, uso de preservativo e carga viral foram associadas ao desfecho na análise bruta.

Na análise ajustada na Tabela 3, com $p < 0,05$, a única variável que se manteve associada foi a carga viral. Sendo que, mulheres com carga viral detectável (≥ 20) tiveram 1,37 (IC 95%: 1,00–1,88) vezes maior probabilidade de estarem infectadas por HPV de provável alto risco e/ou alto risco ($p = 0,046$) em relação àquelas com carga viral indetectável (< 20). As outras variáveis (idade, renda familiar e uso de preservativo) mostraram tendências de associação, mas sem significância estatística dentro do intervalo de confiança de 95%.

Não houve associações estatisticamente significativas entre a infecção pelo HPV-HR e as variáveis estado civil, escolaridade, número de parceiros sexuais e início da atividade sexual. Também não houve relações estatisticamente significativas com os fatores de risco para infecção pelo HPV (etilismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas).

Tabela 3. Associações ajustadas do HPV de provável e/ou alto risco em mulheres com testes válidos (n = 207).

Variable	RP (IC 95%)
Idade	p=0,332
18 – 29	1,18 (0,78; 1,80)
30 – 39	1,26 (0,93; 1,69)
40 - 49	0,97 (0,72; 1,30)
50 - 64	Ref.
Renda familiar em salários-mínimos	p=0,071
<=1	1,10 (0,70; 1,72)
> 1 <= 3	1,40 (0,72; 1,30)
> 3	Ref.
Uso preservativo	p= 0,068
Não	Ref.
Sim	1,24 (0,98; 1,56)
Carga viral	p=0,046
<20 indetectável	Ref.
≥20 detectável	1,37 (1,00; 1,88)

RP: Razão de prevalência; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; p: valor p. Os valores p correspondem ao teste z da regressão de Poisson com variância robusta Modelo ajustado para variáveis com valor-p <0,20 nas análises brutas.

Ao analisar a prevalência das alterações na citologia oncótica (CO) colo uterino, constatou-se que 8,2% (n=17) das amostras apresentaram alterações, conforme Figura 7A, distribuídas entre lesão intraepitelial de alto grau com 29,4% (n=5), lesões intraepiteliais de baixo grau 35,3% (n=6) e anormalidades escamosas de significado indeterminado com 35,3% (n=6) conforme ilustrado na Figura 7B. Adicionalmente, entre as amostras classificadas com citologia oncótica normal, 57,4% foram positivas para tipos de HPV de alto risco oncogênico, sendo encontrado em 100% das Lesões Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL), 50% de Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US) e 80% das Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL), como evidenciado Figura 7C. Em três participantes com CO alterada, não foi detectada a presença de infecção pelo HPV. Sendo uma com HSIL, e duas com ASC-US. Nenhum caso de câncer de colo uterino foi encontrado

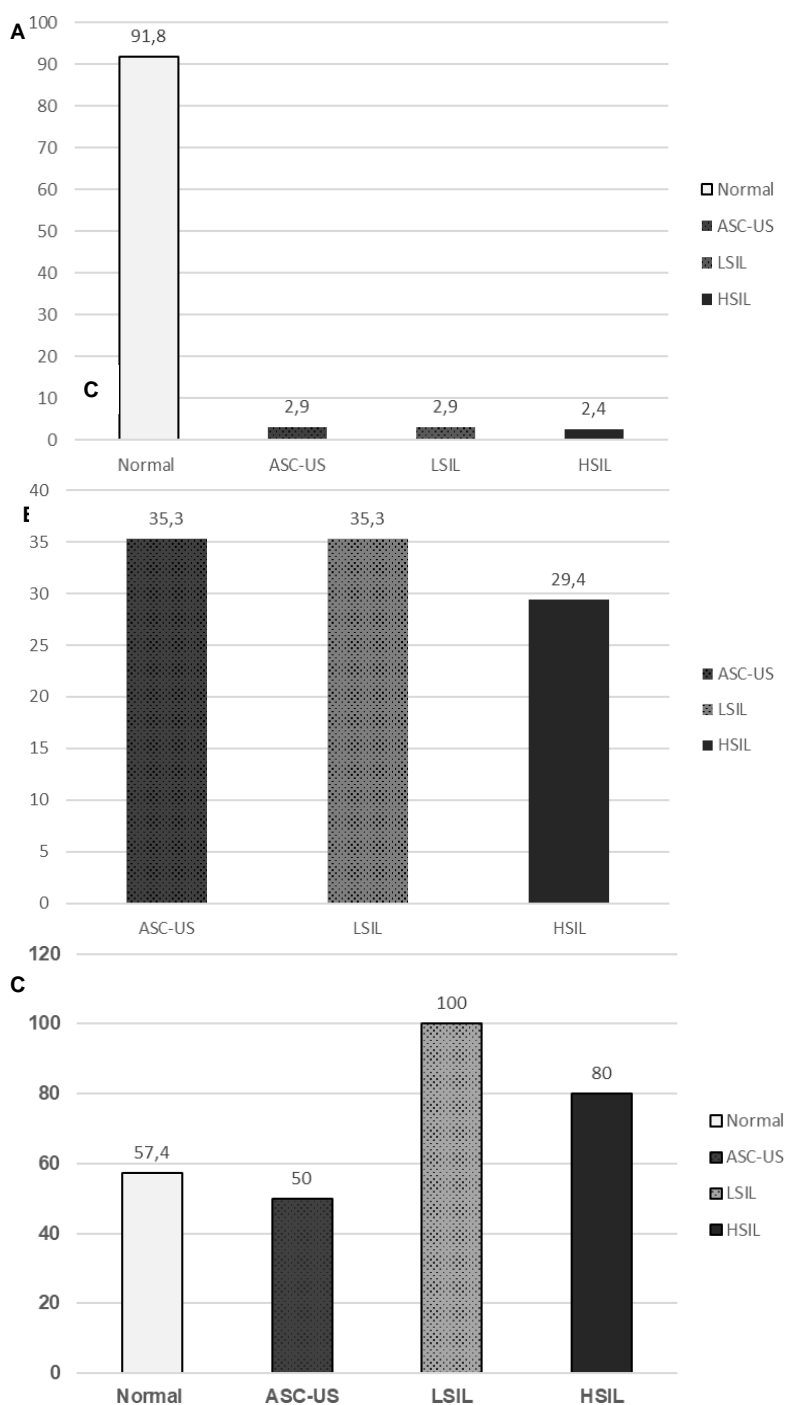


Figura 7 – Anormalidades citológicas do colo uterino. A-Resultado exame CO (n=207); B- Proporção de anormalidades citológicas (n=17). Do total de mulheres na amostra, 190 (91,8%) apresentaram citologia oncológica normal; C- Proporção de HPV de alto risco de acordo com o resultado do CO (n=207); *Lesões escamosas com atipias indeterminadas (ASC-US); Lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL); Lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL).

A Figura 8 apresenta que quase metade (45,5%) das mulheres com múltiplos genótipos, possui 2 tipos de HPV de provável alto risco ou alto risco, enquanto quase um terço (28,7%) apresentam apenas um tipo.

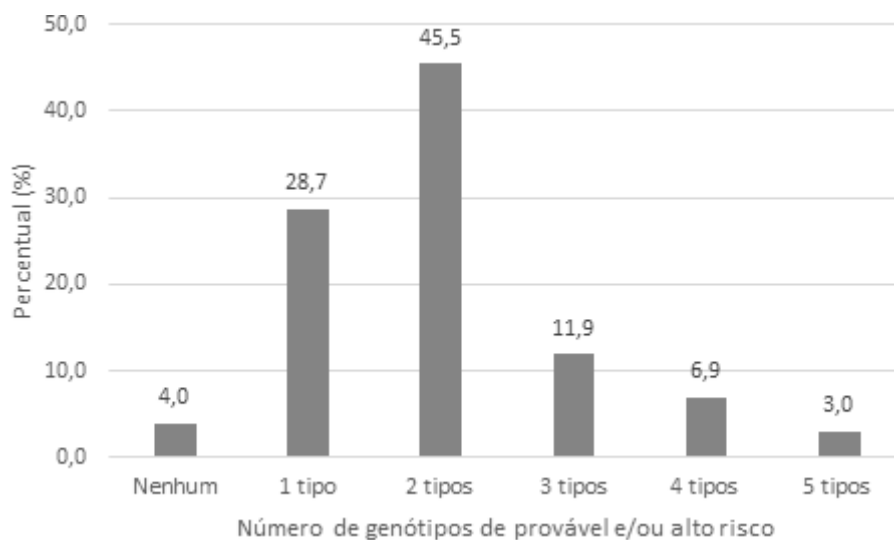


Figura 8 - Número de tipos de HPV de provável e/ou alto risco em mulheres com múltiplo genótipo (n=101)

Ao analisar a associação entre o status do HIV e alguns tipos HPV-HR e a ocorrência de anormalidades citológicas, conforme a Tabela 4, observou-se que mulheres com HPV 18 apresentam maior probabilidade com Prevalência de 33,3%, RP = 5,0 (IC95% 1,9; 13,1), indicando que essas mulheres têm cinco vezes mais chances de apresentar anormalidades citológicas em comparação àquelas sem infecção por HPV 18, uma associação que foi estatisticamente significativa ($p = 0,001$). Esses resultados destacam uma forte associação entre a presença de infecção por HPV 18 e a ocorrência de citologia alterada, sugerindo que o HPV 18 é um fator de risco importante para o desenvolvimento de anormalidades citológicas em mulheres vivendo com HIV/Aids. A não associação com o tipo HPV 16, provavelmente foi pelo baixo poder da amostra. A infecção pelo HPV 58 foi associada a um aumento significativo no risco de citologia alterada, com uma Razão de Prevalência de 2,5 (IC 95%: 1,0; 6,3) e um p-valor de 0,05. Embora essa associação seja estatisticamente significativa, o intervalo de confiança que inclui 1,0 e o p-valor no limiar da significância sugere que os resultados refletem uma tendência importante de associação, podendo ter sido influenciada pelo tamanho limitado da amostra. Outras variáveis avaliadas não se mostraram associadas a CO alterado.

Tabela 4. Associação entre status imunológico do HIV e HPV-HR com anormalidades citológicas

Variáveis	CO alterado*		
	Prevalência (%)	RP (IC 95%)	p-valor
CD4 em duas categorias			0,856
<= 499	8,4	Ref.	
500 ou mais	7,5	0,9 (0,3; 3,0)	
Carga viral			0,136
<20	7,4	Ref.	
≥20	17,7	2,4 (0,8; 7,5)	
Usa inibidor protease			0,179
Não	5,3	Ref.	
Sim	10,6	2,0 (0,7; 5,5)	
Tempo de uso de TARV (anos)			0,207
0 a 4	14,3	2,0 (0,7; 5,6)	
>4	7,3	Ref.	
HPV 16			0,648
Não	8,0	Ref.	
Sim	12,5	1,6 (0,2; 10,4)	
HPV 18			0,001
Não	6,7	Ref.	
Sim	33,3	5,0 (1,9; 13,1)	
HPV 58			0,050
Não	6,2	Ref.	
Sim	15,6	2,5 (1,0; 6,3)	
Múltiplo genótipo			0,073
Não	4,7	Ref.	
Sim	11,9	2,5 (0,9; 6,9)	

p-valor teste Wald *CO: Teste de citologia oncológica

6 DISCUSSÃO

Mulheres vivendo com HIV/Aids têm uma taxa mais alta e constante de infecções pelo HPV, principalmente de genótipos de alto risco, em comparação com aquelas soronegativas. A prevalência do HPV e a incidência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas é de três a seis vezes maior em MVHA, com variações regionais significativas (Massad *et al.*, 2014; De Sanjosé *et al.*, 2018).

A partir dos resultados obtidos neste estudo podemos observar que houve uma alta prevalência da infecção pelo HPV (69,1%) e do HPV de provável alto risco e/ou alto risco (60,4%).

A prevalência do HPV pode variar dependendo da região e população estudada. Globalmente a prevalência na população geral é 11,7% (Bruni *et al.*, 2010). Em contraste, em MVHA a prevalência mundial é maior, alcançando 41% (Clifford *et al.*, 2006, 2017). Nos países em desenvolvimento, as prevalências são ainda mais elevadas, chegando a 63%, variando geograficamente entre 69% na África e 57% na América Latina (Bogale *et al.*, 2020).

Essas taxas contrastam com as menores prevalências observadas na Europa e América do Norte, que variam entre 25% e 34% (Massad *et al.*, 2014; Clifford *et al.*, 2017). Os resultados deste estudo, que revelaram uma prevalência de 69,1% de HPV, estão em consonância com os dados de países de baixa e média renda (PBRM). Além disso, nossos resultados se assemelham ao cenário nacional, onde um estudo multicêntrico realizado em 2023, identificou uma prevalência de 65,8% de HPV entre MVHA, com variações significativas entre as regiões, variando entre 45,1% em São Paulo a 79,9% em Manaus (Silveira *et al.*, 2023).

Outros estudos brasileiros também reportaram uma ampla variação na taxa de infecção por HPV, entre 45,1% e 89%, dependendo da localização geográfica e do perfil da população estudada (Entiauspe *et al.*, 2010; Corrêa *et al.*, 2011; Castilho *et al.*, 2015; Teixeira *et al.*, 2016; Badial *et al.*, 2018; Monteiro *et al.*, 2021; Silveira *et al.*, 2023). Essas variações podem refletir desigualdades no acesso aos cuidados de saúde, eficácia dos programas de rastreamento do câncer cervical e cobertura vacinal contra o HPV.

Alguns fatores podem justificar a prevalência do HPV. Neste estudo a idade média foi de 48 anos (18-64 anos) sendo considerada uma faixa etária de baixo risco para novas infecções em imunocompetentes (De Sanjosé *et al.*, 2018). A análise por faixa etária

revelou uma alta prevalência de HPV em torno de 78% nas mulheres com menos de 30 anos, porém, uma proporção significativa das infecções (70,4%) ocorreu na faixa etária de 50 a 64 anos. Esses resultados estão alinhados com a literatura, que descreve um segundo pico de prevalência de HPV em mulheres com mais de 45 anos em regiões como África, América do Sul e Central (Bruni *et al.*, 2010; Wolday *et al.*, 2018; Shen *et al.*, 2021). Uma provável explicação é a reativação do HPV latente devido a imunossenescência associada a imunossupressão pelo HIV, bem como mudanças no comportamento sexual nessa faixa etária, associado ao maior número de parceiros sexuais (Minkoff *et al.*, 1998; Swai *et al.*, 2022).

Outro fator ligado ao risco de infecção pelo HPV é o consumo de bebida alcoólica e o uso de drogas ilícitas. Neste estudo, foi observado que o uso de drogas ilícitas com $p=0,032$ e o hábito de consumir bebidas alcoólicas pelo menos uma vez por semana nas últimas quatro semanas com $p=0,038$, aumentaram a probabilidade de infecção pelo HPV. Observou-se semelhanças nos dados em estudo feito em Tapajós, no Amazonas, e em estudo multicêntrico realizado no Brasil (Miranda *et al.*, 2017; Rodrigues *et al.*, 2018). Isso se deve ao fato de que o uso dessas substâncias compromete o julgamento, levando a comportamentos de risco, como relações sexuais sem proteção e múltiplos parceiros, aumentando o risco de transmissão do HPV.

A terapia antirretroviral, embora essencial no controle do HIV, não demonstrou eficácia contra a infecção pelo HPV, uma vez que todas as participantes estavam em uso de TARV, sendo a maioria em uso prolongado, e mesmo assim o estudo apontou alta prevalência do HPV. Estes resultados seguem a mesma linha de pesquisa de autores como Kelly *et al.* (2018), Lall *et al.* (2021), da Silva *et al.* (2022), Gupta *et al.* (2022) e Megersa *et al.* (2023), os quais também constataram a eficácia limitada da TARV na prevenção da infecção por HPV.

A prevalência da infecção pelo HPV de provável alto risco ou alto risco (HPV-HR/Pr) foi considerada como o desfecho principal (HPV-HR) para avaliar as associações com possíveis fatores de risco. A maior prevalência de Papilomavírus Humano de Alto Risco (HPV-HR) foi observada entre mulheres em idade reprodutiva, com recursos financeiros limitados, usuárias de preservativos e com carga viral detectável do HIV. No entanto, na análise ajustada apenas a carga viral detectável do HIV foi associada a um aumento significativo na suscetibilidade à infecção pelo HPV-HR. Este achado destaca a importância do monitoramento contínuo e do manejo adequado da infecção pelo HIV para reduzir a vulnerabilidade à infecção por HPV de alto risco.

Globalmente, a prevalência de HPV-HR é de 48,4% em MVHA com citologia cervical normal, comparado com 17% em mulheres soronegativas, no entanto essa prevalência aumenta com as alterações citológicas. Além disso, a frequência de múltiplos genótipos é cinco vezes maior em MVHA, variando entre 30-50%, em comparação com 5-10% em suas contrapartes (Luque *et al.*, 2006; Clifford *et al.*, 2017; De Sanjosé *et al.*, 2018). Nesse estudo foi encontrada uma prevalência de 60,4% de HPV-HR (considerado o agrupamento do HPV-HR e e/ou HPV-Pr) em citologias normais e 48,8% de múltiplos genótipos. Refletindo o impacto negativo da coinfeção HIV/HPV.

Estudos de revisão sistemática, como o de Bogale *et al.* (2022), mostraram uma prevalência de 51% de HPV-HR em países em desenvolvimento. Variações regionais podem ser observadas, com 87,5% em Benin, na África Ocidental (Toukara *et al.*, 2020) e 78% nas Bahamas, na América central (Dames *et al.*, 2014). Essas taxas se assemelham às encontradas no presente estudo com 60,4%, de prevalência do HPV-HR.

As menores taxas de prevalência pelo HPV-HR, estão nos países de alta renda. (Verrier *et al.*, 2021). Verrier, em recente revisão sistemática, encontraram uma prevalência de HPV-HR de 34,7% na Índia. Observou-se padrões semelhantes na América do Norte e na Europa em relação às taxas (Clifford *et al.*, 2016; Massad *et al.*, 2016). Outro estudo, conduzido por Thorsteinsson *et al.* (2016) na Dinamarca com 334 MVHA, encontrou uma prevalência de 26,4% de HPV-HR. Esses achados, podem ser explicados pela melhor cobertura vacinal contra HPV, melhores programas de rastreamento do HPV, melhor acesso ao tratamento do HIV e menores taxas de prevalência de imunossuprimidos pelo HIV.

As variações regionais encontradas nas taxas de prevalência de HPV podem refletir desigualdades no acesso aos cuidados de saúde, eficácia dos programas de rastreamento do câncer cervical e cobertura vacinal contra o HPV. O presente estudo está em consonância como cenário nacional, outros estudos brasileiros e locais que apontaram altas prevalências do HPV-HR (Entiauspe *et al.*, 2010; Castilho *et al.*, 2015; Ceccato Junior *et al.*, 2015; Teixeira *et al.*, 2016; Monteiro *et al.*, 2021; Tosato Boldrini *et al.*, 2021; da Silva *et al.*, 2022).

Em contraste com os resultados deste estudo, Miranda *et al.* (2017), relataram no Brasil uma menor prevalência HPV-HR (28,4%). A análise regional apontou prevalências de 28,6% no Norte, 25,9% no Nordeste, 33,7% no Centro-Oeste, 24,5% no Sudeste e 35,3% no Sul.

Além da infecção pelo HIV, outros fatores de riscos estão associados a prevalência

do HPV-HR. Comportamentos de riscos, como o início precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros sexuais, multiparidade, coinfeção com outras IST, como clamídia, pode aumentarsignificativamente a exposição ao vírus (Ho *et al.*, 2004; Ceccato Junior *et al.*, 2015; Teixeira *et al.*, 2016). Também a imunossupressão decorrente do uso prolongado de corticosteroides ou de outras terapias imunossupressoras, compromete a capacidade do sistema imunológico de eliminar o HPV, aumentando o risco de lesões neoplásicas do colo uterino (Grulich *et al.*, 2007; Reusser *et al.*, 2015).

O estudo identificou que a carga viral detectável do HIV aumenta em 37% o risco de infecção por HPV-HR, corroborando a literatura que destaca a importância da adesão contínua à TARV e da supressão viral do HIV na redução da prevalência do HPV (Minkoff *et al.*, 2010; Konopnicki *et al.*, 2013).

Embora a TARV seja eficaz na supressão do HIV e na redução da persistência do HPV, seus benefícios são mais pronunciados quando iniciada precocemente e mantida com adesão contínua (Yao *et al.*, 2013; Kelly *et al.*, 2018; Saluzzo *et al.*, 2021; Gupta *et al.*, 2022; Gilles *et al.*, 2023). A infecção pelo HIV facilita a aquisição, persistência e reativação do HPV, exacerbando o processo infeccioso através de proteínas virais *tat*, *gp120* do HIV e quimiocinas que aumentam a suscetibilidade ao HPV na mucosa vaginal (Strickler *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2018; Swai *et al.*, 2022).

O presente estudo se assemelha a estudos recentes que confirmam a carga viral detectável do HIV como um fator de risco para a infecção por HPV-HR, independente dos níveis de CD4+, conforme observado em um estudo transversal em Gana, entre novembro de 2020 e abril de 2021, envolvendo 330 MVHA, com idade média de 47 anos, usuárias de TARV, em sua maioria com carga viral indetectável do HIV e $CD4 \geq 500$ células/mm (Akakpo *et al.*, 2023). De forma semelhante, Megersa *et al.* (2023), em um estudo na Etiópia com 406 MVHA, e Abel *et al.* (2019) em um estudo nas Antilhas Francesas com 439 MVHA, e Travassos *et al.* (2017) na Bahia com 333 MVHA, observaram uma associação significativa entre a carga viral detectável do HIV e maior prevalência de infecção pelo HPV-HR. Estes resultados estão em conformidade com os resultados do presente estudo, reforçando a relevância do controle da carga viral do HIV para reduzir o risco de infecção pelo HPV-HR. Estando em consonância com estudo de Bogale *et al.* (2020) que apontou em revisão sistemática e meta análise a carga viral detectável do HIV como um dos fatores de risco significativo para infecção pelo HPV-HR em MVHA nos países em desenvolvimento.

Contrapondo os presentes achados, estudos observaram a associação da infecção

pelo HPV-HR com outros fatores de riscos. Dames *et al.* (2014), nas Bahamas, e Teixeira *et al.* (2018) na Amazônia, encontraram uma associação significativa entre a infecção pelo HPV-HR e a contagem de CD4 abaixo de 200 células/mm³. Enquanto, Miranda *et al.* (2017) identificou no Brasil uma associação com o uso de drogas, idade inferior a 30 anos e citologia cervical anormal, e Rodrigues *et al.* (2018) na região de Tapajós na Amazônia, encontrou associado a infecção pelo HPV-HR, o uso de álcool, ter mais de cinco parceiros sexuais.

A prevalência do HPV-HR no trato genital das MVHA foi alta em nosso estudo, estando associado a presença da carga viral detectável do HIV. Considerando que todas as participantes estavam em uso de TARV, e que ela é necessária para o controle virológico do HIV, é provável que as participantes com carga viral detectável não estavam com boa adesão ao tratamento antirretroviral. Apesar da literatura mostrar controvérsias sobre o papel da TARV na infecção pelo HPV, cada vez mais ela vem demonstrando um impacto significativo na redução da Prevalência do HPV-HR, assim como na incidência e regressão das lesões intraepiteliais (Gupta *et al.*, 2022).

A terapia antirretroviral beneficia pacientes com HIV/Aids não apenas inibindo a replicação do vírus HIV, mas também contribui para a reconstituição imunológica, restaurando subconjuntos de células T e promovendo o ajuste na produção de citocinas, como IL-12 e IFN- γ , e com isso reduz as infecções oportunistas, incluindo o HPV (Yao *et al.*, 2013). O maior efeito, ocorre em pacientes com início precoce e adesão à TARV por mais de dois anos, idealmente iniciando com CD4+ maior ou igual 500, e mantendo a carga viral suprimida (Saluzzo *et al.*, 2021; Gilles *et al.*, 2023). Em nosso estudo, não foi observada associação entre CD4 e infecção pelo HPV. Embora a maioria das participantes apresentasse contagem de CD4 superior a 500 células/mm³ no momento da inclusão na pesquisa, ainda se verificou uma alta prevalência de infecção por HPV. Esses achados sugerem que, mesmo em participantes com boa recuperação da imunidade celular sistêmica, a imunidade local regional na mucosa cervical pode não ter sido funcionalmente restabelecida. Investigações adicionais são necessárias, com especial atenção para a contagem inicial de CD4 no início da terapia antirretroviral. Isso se justifica pelo fato de que a infecção pelo HIV provoca depleção das células de memória CD4+ na mucosa cervical, e o início precoce da TARV pode favorecer o restabelecimento dessas células de memória.

A infecção pelo HIV pode aumentar em até seis vezes a incidência das lesões intraepiteliais do colo uterino, em grande parte devido à maior persistência da infecção

pelo HPV(Stelzle *et al.*, 2021; Swai *et al.*, 2022).

As anormalidades na citologia oncológica esteve presente em 8,2% (n=17) dos casos no presente estudo, sendo que 82,35% estavam associadas ao HPV-HR e 17,65% HPV não detectável. Nenhum caso de CCU foi observado. Na distribuição das lesões encontramos 2,9%(n=6) de ASC-US, 2,9%(n=6) de LSIL e 2,4%(n=5) de HSIL. Outros estudos apontam dados semelhantes. Travassos *et al.*, 2017, em um estudo com 333 MVHA, encontraram uma prevalência de 10,8% de lesões intraepiteliais, sendo 5,1% de LSIL, 4,2% ASC-US e 1,5% HSIL. Para esse estudo a prevalência foi ligeiramente maior que nosso estudo, especialmente para LSIL e ASCUS. Prevalência semelhante foi observada por Miranda *et al.* (2017), que reportaram uma taxa de 8,9% em uma coorte de 802 MVHA no Brasil. Além disso, Maia *et al.*(2017) encontraram uma prevalência de 15,2% em um grupo de 112 MVHA. De forma semelhante, Levi *et al.* (2002), analisou 208 MVHA em São Paulo, apontando uma prevalência de 13,4% de lesões intraepiteliais(SIL) .Também, Ellerbrock *et al.* (2000), conduziu uma coorte com 328 MVHA de 1991 a 1996, em Nova York e observou 20% de SIL, comparado com 5% em 325 mulheres soronegativas. Essas prevalências são superiores às encontradas no presente estudo. Diferenças na metodologia do estudo e populações pode explicar as disparidades encontradas.

Ao analisar o impacto do status imunológico do HIV associado às anormalidades citológicas, não houve associação significativa dessas variáveis (CD4+, carga viral, tempo de uso de TARV e uso de inibidor de protease) com as alterações citológicas observadas.

A baixa prevalência das anormalidades citológicas neste estudo, pode ser atribuída à eficácia da TARV em controlar suficientemente a replicação do HIV ajudando a manter uma resposta imunológica que previne a progressão das lesões cervicais. Estando de acordo com estudos que apontam a baixa contagem de células CD4+ e a alta carga viral associadas ao maior risco no desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais (Strickler *et al.*, 2005; Denny *et al.*,2008; Travassos *et al.*, 2017; Monteiro *et al.*, 2021). Além disso, o fácil acesso ao rastreamento e tratamento das lesões intraepiteliais pode justificar a baixa prevalência de Citologia Oncológica alterada.

Identificar a prevalência dos diferentes genótipos do HPV e sua ligação com mudanças nas células do colo uterino é fundamental para elaborar medidas de prevenção e avaliar a eficácia da vacinação contra o HPV. No presente estudo o HPV 58 foi o mais prevalente com 21,7%, seguido pelos tipos HPV 68(14,5%) e HPV 52(10,6%). Os tipos HPV 16 e 18, tiveram prevalências de 3,9% e 5,8% respectivamente. Apesar dos subtipos

de HPV possuírem diferentes níveis de carcinogenicidade (Salazar *et al.*, 2015), ainda assim, os genótipos 16 e 18 são os mais prevalentes, e fortemente associados ao câncer cervical (Clifford *et al.*, 2006). No entanto, a prevalência de outros genótipos de HPV-HR não 16 e 18, em MVHA é maior comparado com mulheres soronegativas (McKenzie *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2018; Verrier *et al.*, 2021; Swai *et al.*, 2022).

Dados semelhantes da prevalência do subtipo 58 foi encontrado em outras regiões como, África Ocidental, Paraguai, Tanzânia e Dinamarca (Thorsteinsson *et al.*, 2016; Tounkara *et al.*, 2020; Swai *et al.*, 2022). Na China, Han *et al.* (2023) destacaram o HPV-52 como o mais comum, seguido pelo HPV 58 e HPV 16, com o tipo 58 sendo o terceiro mais frequente nos casos de câncer cervical, após os tipos 16 e 18, evidenciando o potencial oncogênico do subtipo 58 no desenvolvimento das lesões pré neoplásicas e neoplásicas do colo uterino. Adicionalmente, o tipo HPV 58 tem sido observado como o segundo subtipo mais prevalente entre MVHA na América Latina e Caribe (Clifford *et al.*, 2017).

O presente estudo se assemelha a outros estudos no Brasil, que apontam alta prevalência de genótipos de alto risco não 16 e 18. Castilho *et al.* (2015) encontraram uma prevalência de 19,3% do tipo 58 em uma grande coorte de MVHA no Rio de Janeiro. Em uma revisão sistemática e meta-análise, Da Silva *et al.* (2020) identificaram o HPV-58 como segundo genótipo mais frequente no Brasil, enquanto um estudo transversal multicêntrico realizado em 2023 por Silveira *et al.* (2023), encontraram o HPV-58 na quarta posição, após os tipos 53, 68 e 16. Contrastando nossos achados, estudos locais apontaram o tipo 16 como o mais prevalente, seguido de outros tipos oncogênicos como o HPV 33, 31, 51 (Coelho Lima *et al.*, 2009; de Mattos *et al.*, 2011; Tosato Boldrini *et al.*, 2021).

Embora o HPV 18 não tenha sido o genótipo mais prevalente no estudo, ele esteve significativamente associado a uma probabilidade de 5,0 vezes ($p=0,001$), mais de CO alterado em relação àquelas sem o tipo HPV 18, destacando sua alta oncogenicidade conforme amplamente documentado na literatura (Clifford *et al.*, 2006). Isso reforça a importância do rastreio primário com o teste do HPV, no diagnóstico e tratamento precoce das lesões intraepiteliais, usando um teste de genotipagem, que se concentra na identificação deste genótipo (HPV 18), combinado com o tipo HPV 16. Considerando que ambos são responsáveis por 70% dos casos de CCU globalmente.

Em paralelo, o subtipo 58 demonstrou uma tendência relevante de associação com citologia alterada, sublinhando a importância de monitorar esse genótipo em populações vulneráveis, conforme observado por Han *et al.* (2023) na China e Thorsteinsson *et al.*

(2016) na Dinamarca. Evidenciando a importância do rastreamento organizado com teste de HPV primário para além do tipo 16 e 18, evidenciando outros genótipos de alto risco. A não associação de CO alterada com o HPV 16, provavelmente foi pelo baixo poder da amostra.

Embora a vacina quadrivalente seja eficaz contra os subtipos oncogênicos do HPV 16 e 18, responsáveis por até 70% do CCU, outros subtipos como o HPV 58 e 52 estão emergindo como mais prevalentes, especialmente em populações imunocomprometidas (Clifford *et al.*, 2006). No presente estudo, a cobertura vacinal contra o HPV foi de apenas 5,8% (n=12). Esse baixo índice pode ser explicado pela idade avançada da maioria das participantes, cuja média foi de 48 anos no início da pesquisa, situando-as fora da faixa etária recomendada para a vacinação contra o HPV. A vacina contra o HPV oferecida pelo SUS no Brasil foi implementada em 2014, inicialmente para meninas de 9 a 13 anos e, em 2015, expandida para imunodeprimidos com idade entre 9 e 26 anos. Somente a partir de 2021 a faixa etária foi ampliada para incluir pessoas até 45 anos.

A eficácia da vacina quadrivalente utilizada foi de 100%. No entanto, em 75% das participantes vacinadas, outros tipos de HPV oncogênicos estavam presentes, sendo os mais prevalentes os tipos HPV 58, 53, 52, 68 e 82, evidenciando a importância de ampliar a cobertura vacinal para outros tipos de HPV-HR conforme apontado por estudos no Brasil por Carnalla *et al.*(2021) Leite *et al.* (2020). No Brasil, a vacina contra o HPV utilizada pelo sistema de saúde público de saúde é a quadrivalente, contra os tipos de HPV 6,11,16,18.

As estimativas da OMS/UNICEF para a cobertura de vacinação contra o HPV de 2010 a 2019, foram analisadas em relação à meta de 90% de cobertura até 2030. Foi encontrado 15% de cobertura global para a dose final. Apenas 6% dos países atingiram essa meta de cobertura vacinal, dentre eles, a Austrália, Reino Unido, Noruega e Ruanda. No entanto, 40% dos países ficaram abaixo de 50% de cobertura da dose final. Esses dados, enfatizaram a necessidade de novas estratégias eficazes para aumentar a cobertura vacinal contra o HPV em todo o mundo (Bruni *et al.*, 2021). Para atingir essa meta de 90% de cobertura vacinal, a OMS preconizou em 2024, uma dose da vacina contra o HPV para o público-alvo imunocompetente. Entretanto, nas pessoas imunodeprimidas permanece esquema com três doses da vacina.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nossa amostra pode ser considerada representativa da população de mulheres que são atendidas em hospitais terciários, pois o centro de atendimento a pacientes com HIV/Aids do HUCAM atende a todo o estado do Espírito Santo, abrangendo mulheres de vários municípios. No entanto, o estudo transversal possui limitações, como vieses de informação e dificuldade em estabelecer causalidade. Para mitigar o problema de viés de informação, os dados secundários sobre carga viral, contagem de CD4 e esquemas de tratamento antirretroviral obtidos diretamente dos prontuários médicos, foram validados com resultados eletrônicos do SISCEL, o que aumentou a qualidade e a confiabilidade das informações coletadas. Adicionalmente, a inspeção dos registros de imunização ajudou a aprimorar a precisão dos dados. A abordagem diagnóstica foi limitada ao considerar citologias oncóticas realizadas até um ano antes do início do estudo, o que pode ter subestimado a prevalência das alterações citológicas, a colposcopia foi realizada apenas na presença de CO alterada.

Apesar das limitações, este estudo oferece uma compreensão sobre a prevalência da infecção por HPV de alto risco em mulheres vivendo com HIV/Aids no Espírito Santo. Além de identificar a carga viral detectável do HIV como um potencial fator de risco para a prevalência de HPV-HR, o estudo destaca os subtipos HPV 18 e 58 como particularmente relevantes nas anormalidades citológicas. Esses achados são fundamentais para otimizar políticas públicas de saúde, sublinhando a importância desses tipos de HPV-HR na etiologia das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino. O estudo também reforça que a validação de 100% das amostras auto coletadas, indica que o exame de genotipagem por autoamostra vaginal do HPV é de fácil compreensão, mesmo entre as participantes com baixa escolaridade (20%) no estudo. Esses resultados fortalecem a eficácia do rastreamento, ampliando o acesso ao diagnóstico precoce das lesões pré-neoplásicas nessa população vulnerável.

Ao identificar genótipos de HPV-HR distintos dos tipos 16 e 18 como mais prevalentes, incluindo o tipo 58 o mais comum no estudo, essa pesquisa pode apoiar a ampliação vacinal contra outros genótipos de HPV-HR. Ao fornecer dados específicos e relevantes, este estudo contribui significativamente para o desenvolvimento de estratégias de saúde pública mais eficazes e direcionadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS e PERSPECTIVAS

Os resultados deste estudo podem influenciar significativamente na formulação de estratégias públicas de saúde voltadas para mulheres vivendo com HIV/Aids. A associação significativa entre o uso de drogas ilícitas e o consumo regular de álcool com maior prevalência de infecção por HPV destaca como comportamentos de risco podem facilitar a transmissão do HPV. Destacando a importância de melhorias no acesso dessa população ao tratamento do uso de drogas ilícitas e consumo de bebida alcoólica. A análise revelou que uma carga viral detectável do HIV é um fator de risco importante para a infecção por HPV de alto risco, sublinhando a necessidade de reforçar a adesão à terapia antirretroviral e garantir a supressão virológica do HIV para reduzir tanto a prevalência do HPV-HR quanto às complicações associadas.

A identificação dos genótipos prevalentes, é importante para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e rastreamento mais eficazes do HPV-HR. Isso reforça a necessidade de expandir os programas de vacinação, incluindo novos genótipos que estão se tornando mais frequentes, além dos tipos HPV 16 e 18, como o tipo 58 o mais prevalente no estudo. Embora as alterações citológicas tenham sido detectadas em apenas 8,2% das mulheres vivendo com HIV/Aids, a presença do HPV 18 foi associada ao risco significativo estatisticamente dessas anormalidades. Enquanto, o HPV 58 mostrou tendência provável de associação, provavelmente devido ao tamanho limitado da amostra. Esses achados enfatizam a fácil execução da autoamostra vaginal e sua relevância como método primário no rastreamento com teste de HPV, independente da recuperação imunológica, do uso de TARV, ou da vacinação contra o HPV, reforçando seu valor para o diagnóstico precoce das lesões intraepiteliais do colo uterino nessa população vulnerável.

Embora a TARV não tenha demonstrado proteção contra a prevalência do HPV, seria relevante investigar se o uso precoce de regimes antirretrovirais que incluem inibidores de protease se associa à redução na prevalência de infecção por HPV-HR e no desenvolvimento de lesões intraepiteliais de alto grau. Considerando que os inibidores de protease possuem efeitos antitumorais e aumentam a ativação da P53, cuja função está reduzida ou inibida na coinfeção pelo HPV. Essa linha de pesquisa poderia ter implicações importantes para a otimização do manejo clínico dessas pacientes e desenvolver políticas de saúde pública. Essas investigações futuras poderiam fornecer novas perspectivas sobre o controle e a prevenção do HPV em mulheres vivendo com

HIV/Aids, contribuindo para melhores desfechos de saúde e estratégias de intervenção mais direcionadas.

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo destacam a alta prevalência de infecção por HPV-HR em mulheres com HIV/Aids, com uma diversidade significativa de genótipos identificada por autocoleta vaginal , com teste de Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) e aponta para a necessidade de estratégias integradas de saúde. Essas estratégias devem considerar o início precoce da TARV no tratamento da infecção pelo HIV, com adesão sustentada, mantendo a carga viral suprimida, para diminuir a prevalência da infecção pelo HPV-HR. Além disso, reforça a necessidade de medidas preventivas, como o rastreamento com teste primário para o HPV e a inclusão da vacina nonavalente, que amplia a cobertura contra outros genótipos de alto risco, como o tipo HPV 58 encontrado como o mais prevalente no estudo. Essas ações são fundamentais para melhorar a saúde e a qualidade de vida dessas mulheres, reduzindo a carga das complicações associadas a coinfeção HPV/HIV.

8 REFERÊNCIAS

Abel, S., Najjoullah, F., Voluménie, J.-L., Accrombessi, L., Carles, G., Catherine, D., Chiappetta, D., Clavel, C., *et al.* (2019). High prevalence of human papillomavirus infection in HIV-infected women living in French Antilles and French Guiana. **PloS one** 14, e0221334. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0221334>.

Adedimeji, A., Ajeh, R., Dzudie, A., Kendowo, E., Fuhngwa, N., Nsame, D., Simo-Wambo, A.G., Orock, E., *et al.* (2020). Cervical human papillomavirus DNA detection in women living with HIV and HIV-uninfected women living in Limbe, Cameroon. **Journal of Clinical Virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology** 128,104445. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104445>.

Ahdieh, L., Klein, R.S., Burk, R., Cu-Uvin, S., Schuman, P., Duerr, A., Safaeian, M., Astemborski, J., *et al.* (2001). Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human [papillomavirus in human immunodeficiency virus \(HIV\)-positive and HIV-negative women](http://dx.doi.org/10.1093/infdis/184.4.682). **Infectious Diseases** 184, 682–690. <http://dx.doi.org/10.1086/323081>.

Akakpo, P.K., Ken-Amoah, S., Enyan, N.I.E., Agyare, E., Salia, E., Baidoo, I., Derkyi-Kwarteng, L., Asare, M., *et al.* (2023). High-risk human papillomavirus genotype distribution among women living with HIV; implication for cervical cancer prevention in a resource limited setting. **Infectious agents and cancer** 18, 33. <http://dx.doi.org/10.1186/s13027-023-00513-y>.

Anastos, K., Hoover, D.R., Burk, R.D., Cajigas, A., Shi, Q., Singh, D.K., Cohen, M.H., Mutimura, E., *et al.* (2010). Risk factors for cervical precancer and cancer in HIV-infected, HPV-positive Rwandan women. **PloS one** 5, e13525. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0013525>.

ANVISA. Registrada vacina do HPV contra 9 subtipos do vírus. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2017/registrada-vacina-do-hpv-contra-9-subtipos-do-virus>. Acesso em: 26 ago. 2024.

Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., De Sanjosé, S., Saraiya, M., Ferlay, J. ; Bray, F. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. **The Lancet. Global health** 8, e191–e203. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6).

Badial, R.M., Dias, M.C., Stuqui, B., Melli, P.P.D.S., Quintana, S.M., Bonfim, C.M. do., Cordeiro, J.A., Rabachini, T., *et al.* (2018). Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. **Medicine** 97, e9545. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000009545>.

Banura, C., Mirembe, F.M., Katahoire, A.R., Namujju, P.B., Mbonye, A.K. ; Wabwire, F.M. (2011). Epidemiology of HPV genotypes in Uganda and the role of the current preventive vaccines: A systematic review. **Infectious agents and cancer** 6, 11. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-9378-6-11>.

Barillari, G., Iovane, A., Bacigalupo, I., Palladino, C., Bellino, S., Leone, P., Monini, P. ; Ensoli, B. (2012). Ritonavir or saquinavir impairs the invasion of cervical intraepithelial neoplasia cells via a reduction of MMP expression and activity. **AIDS** 26, 909–919.

<http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e328351f7a5>.

Barillari, G., Monini, P., Sgadari, C. ; Ensoli, B. (2018). The Impact of Human Papilloma Viruses, Matrix Metallo-Proteinases and HIV Protease Inhibitors on the Onset and Progression of Uterine Cervix Epithelial Tumors: A Review of Preclinical and Clinical Studies. **International journal of molecular sciences** 19,. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19051418>.

Barillari, G., Sgadari, C., Toschi, E., Monini, P. ; Ensoli, B. (2003). HIV protease inhibitors as new treatment options for Kaposi's sarcoma. **Drug resistance updates reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy** 6, 173–181. [http://dx.doi.org/10.1016/s1368-7646\(03\)00060-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1368-7646(03)00060-8).

Bernard, H.-U., Burk, R.D., Chen, Z., van Doorslaer, K., zur Hausen, H. ; de Villiers, E.-M. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology** 401, 70–79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002>.

Bogale, A.L., Belay, N.B., Medhin, G. ; Ali, J.H. (2020). Molecular epidemiology of humanpapillomavirus among HIV infected women in developing countries: systematic review and meta-analysis. **Virology journal** 17, 179. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-020-01448-1>.

Boily, M.-C., Baggaley, R.F., Wang, L., Masse, B., White, R.G., Hayes, R.J.; Alary, M. (2009). Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. **The Lancet Infectious Diseases** 9, 118–129. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70021-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70021-0).

Bosch, F., Broker, T., Forman, D., Moscicki, A., Maura, L., Gillison., Doorbar, J., Stern, P., *et al.* (2013). Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. **Vaccine** 31 Suppl 7, H1–31. <https://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/126389>.

Bosch, F.X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C.J.L.M. ; Shah, K.V. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **Clinical Pathology** 55, 244–265. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.55.4.244>.

Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., *et al.* (2009). A review of human carcinogens--Part B: biological agents. **The Lancet Oncology** 10, 321–322. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70096-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70096-8).

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Incidência de Câncer do Colo do Útero. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-do-colo-do-uterio/dados-e-numeros/incidencia>. Acesso em: 23 ago. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes_para_o_rastr_eamento_do_cancer_do_colo_do_uterio_2016_corrVISA

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente.

Departamento de Promoção da Nutrição e da Alimentação. Coordenação-Geral de Inovação, Comunicação e Informação em Saúde. Nota Técnica nº 41/2024/CGICI/DPNI/SVSA/MS. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-41-2024-cgici-dpni-svsa-ms/view>. Acesso em: 26 ago. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde incorpora teste inovador para detecção doHPV em mulheres. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/marco/ministerio-da-saude-incorpora-teste-inovador-para-deteccao-do-hpv-em-mulheres>. Acesso em: 23 ago. 2024.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. ; Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians** 68, 394–424. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>.

Brenchley, J.M., Schacker, T.W., Ruff, L.E., Price, D.A., Taylor, J.H., Beilman, G.J., Nguyen, P.L., Khoruts, A., *et al.* (2004). CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. **The Journal of experimental medicine** 200, 749–759. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20040874>.

Britto, A.M.A., Goes, L.R., Sivro, A., Policarpo, C., Meirelles, Â.R., Furtado, Y., Almeida, G., Arthos, J., *et al.* (2020). HPV Induces Changes in Innate Immune and Adhesion Molecule Markers in Cervical Mucosa With Potential Impact on HIV Infection. **Frontiers in immunology** 11, 2078. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.02078>.

Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, X., Ferrer, E., Bosch, F.X. ; De Sanjosé, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. **The Journal of infectious diseases** 202, 1789–1799. <http://dx.doi.org/10.1086/657321>.

Bruni, L., Saura-Lázaro, A., Montoliu, A., Brotons, M., Alemany, L., Diallo, M.S., Afsar, O.Z., LaMontagne, D.S., *et al.* (2021). HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. **Preventive medicine** 144, 106399. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106399>.

Burchell, A.N., Winer, R.L., De Sanjosé, S. ; Franco, E.L. (2006). Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. **Vaccine** 24 Suppl 3, S3/52–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.031>.

Burd, E.M. (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. **Clinical microbiology reviews** 16, 1–17. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>.

Burd, E.M. (2016). Human Papillomavirus Laboratory Testing: The Changing Paradigm. **Clinical microbiology reviews** 29, 291–319. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00013-15>.

Campos, R.R., Melo, V.H. de., del Castilho, D.M. ; Nogueira, C.P.F. (2005). Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da imunodeficiência humana. **Revista brasileira de ginecologia e obstetria: revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia** 27, 248–256.

<https://www.scielo.br/j/rbgo/a/MN5VzLdRTKCXp75zTYyDvPM/?lang=pt>. Acesso em 24 de agosto de 2024.

Canfell, K., Kim, J.J., Brisson, M., Keane, A., Simms, K.T., Caruana, M., Burger, E.A., Martin, D., *et al.* (2020). Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. **The Lancet** 395, 591–603. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30157-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30157-4).

CARNALLA, M. et al. Reduction of HPV16/18 prevalence in young women after eight years of three-and two-dose vaccination schemes. **Vaccine**, v. 39, n. 32, p. 4419–4422, jul. 2021.

Castellsagué, X., Bosch, F.X. ; Muñoz, N. (2002). Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. **Virus Research** 89, 191–199. [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-1702\(02\)00188-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-1702(02)00188-0).

Castilho, J.L., Levi, J.E., Luz, P.M., Cambou, M.C., Vanni, T., de Andrade, A., Derrico, M., Veloso, V.G., *et al.* (2015). A cross-sectional study of high-risk human papillomavirus clustering and cervical outcomes in HIV-infected women in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC cancer** 15, 478. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1486-4>.

Ceccato Junior, B.P.V., Lopes, A.P.C., Nascimento, L.F., Novaes, L.M. ; Melo, V.H. (2015). [Prevalence of cervical infection by human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive and negative women]. **Revista brasileira de ginecologia e obstetria: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria** 37, 178–185. <http://dx.doi.org/10.1590/SO100-720320150005184>.

Chakravorty, A. ; Sugden, B. (2018). Long-distance communication: Looping of human papillomavirus genomes regulates expression of viral oncogenes. **PLoS biology** 16, e3000062. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3000062>.

Chesson, H.W., Dunne, E.F., Hariri, S. ; Markowitz, L.E. (2014). The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. **Sexually transmitted diseases** 41, 660–664. <http://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000193>.

Clifford, G.M., Franceschi, S., Keiser, O., Schöni-Affolter, F., Lise, M., Dehler, S., Levi, F., Mousavi, M., *et al.* (2016). Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. **International journal of cancer. Journal international du cancer** 138, 1732–1740. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29913>.

Clifford, G.M., Gonçalves, M.A.G., Franceschi, S.; HPV and HIV Study Group. (2006). Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. **AIDS** 20,2337–2344. <http://dx.doi.org/10.1097/01.aids.0000253361.63578.14>.

Clifford, G.M., Tully, S. ; Franceschi, S. (2017). Carcinogenicity of Human Papillomavirus(HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America** 64, 1228–1235. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix135>.

Coelho Lima, B.M., Golub, J.E., Tonani Mattos, A., Freitas, L.B. de., Cruz Spano, L. ;

Espinosa Miranda, A. (2009). Human papillomavirus in women with and without HIV-1 infection attending an STI clinic in Vitoria, Brazil. **Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care** 8, 286–290. <http://dx.doi.org/10.1177/1545109709341855>.

Coelho, R.A., Facundo., Nogueira, A.L., Sakano, C.R.S.B., Ribalta, J.C.L. ; Baracat, E.C. (2004). Relação entre diagnóstico citopatológico de neoplasia intra-epitelial cervical e índices de células CD4+ e de carga viral em pacientes HIV-soropositivas. **Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia** 26, 97–102. <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/RhQPNGQcGCTZDpYGPLFb9nH/>. Acesso em 27 de agosto de 2024.

Colpani, V., Soares Falcetta, F., Bacelo Bidinotto, A., Kops, N.L., Falavigna, M., Serpa Hammes, L., Schwartz Benzaken, A., Kalume Maranhão, A.G., *et al.* (2020). Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **PloS one** 15,e0229154. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0229154>.

Conradesque, P.R., Dagostin, I., Fedrizzi, E.N., Steffens, S.M., Santos, P.F., Vieira, D.S.C., Pasinato, A.P.F., Pogere, A.; Menezes, M.E. (2023). Prevalence of HPV infection and cervical intraepithelial lesions in HIV positive and negative women in the city of Florianopolis. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis Zeppelin Editorial e Comunicacao** 35, <https://www.bjstd.org/revista/article/view/1281>.

Conway, M.J. ; Meyers, C. (2009). Replication and assembly of human papillomaviruses. **Journal of dental research** 88, 307–317. <http://dx.doi.org/10.1177/0022034509333446>.

Corrêa, C.M., Teixeira, N.C.P., Araújo, A.C.L. de., Carvalho, N. de O., Castillo, D.M.D., Campos, R.R., Oliveira, I.V., Alves, A.R., *et al.* (2011). Prevalence and multiplicity of HPV in HIV women in Minas Gerais, Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira** 57, 425–430. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302011000400017>.

Da Silva, B.E.B., de Lemos, L.M.D., de Aragão Batista, M.V., Lima, C.A., Martins-Filho, P.R. ; Santos, V.S. (2022). Prevalence of human papillomavirus infection in Brazilian women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. **Expert review of anti-infective therapy** 20, 611–620. <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2022.1990039>.

Da Silva, B.E.B., Santos, V.S., Santos, I.E.R., Araújo, E.D., Alves, M.V., Silva, L.A.D.S., de Aragão Batista, M.V. ; de Lemos, L.M.D. (2020). Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in women living with HIV/AIDS in an area of Northeast Brazil. **Journal of medical virology** 92, 3279–3287. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25935>.

Dames, D.N., Blackman, E., Butler, R., Taioli, E., Eckstein, S., Devarajan, K., Griffith-Bowe, A., Gomez, P., *et al.* (2014). High-risk cervical human papillomavirus infections among human immunodeficiency virus-positive women in the Bahamas. **PloS one** 9, e85429. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085429>.

Davis-Devine, S., Day, S.J. ; Freund, G.G. (2005). Test performance comparison of inform HPV and hybrid capture 2 high-risk HPV DNA tests using the SurePath liquid-based Pap test as the collection method. **American journal of clinical pathology** 124,

24–30. <http://dx.doi.org/10.1309/BFVVU29HCC5RCKY5>.

De Mattos, A.T., de Freitas, L.B., Lima, B.M.C., Miranda, A.E. ; Spano, L.C. (2011). Diversity and uncommon HPV types in HIV seropositive and seronegative women attending an STI clinic. **Brazilian journal of microbiology: [publication of the Brazilian Society for Microbiology]** 42, 786–793. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-838220110002000047>.

De Sanjosé, S., Brotons, M.; Pavón, M.A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. Best practice ; research. **Clinical obstetrics; gynecology** 47, 2–13. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693417301335>.

De Villiers, E.-M., Fauquet, C., Broker, T.R., Bernard, H.-U. ; zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. **Virology** 324, 17–27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>.

Denny, L., Boa, R., Williamson, A.-L., Allan, B., Hardie, D., Stan, R. ; Myer, L. (2008). Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1- infected women. **Obstetrics and gynecology** 111, 1380–1387. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181743327>.

Derbie, A., Mekonnen, D., Woldeamanuel, Y., Van Ostade, X. ; Abebe, T. (2020). HPV E6/E7 mRNA test for the detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review. **Infectious agents and cancer** 15, 9. <http://dx.doi.org/10.1186/s13027-020-0278-x>.

Dryden-Peterson, S., Bvochora-Nsingo, M., Suneja, G., Efstathiou, J.A., Grover, S., Chiyapo, S., Ramogola-Masire, D., Kebabonye-Pusoentsi, M., *et al.* (2016). HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology** 34, 3749–3757. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9613>.

Duan, R., Zhang, H., Wu, A., Li, C., Li, L., Xu, X., Qiao, Y., Zhao, F. ; Clifford, G. (2022). Prevalence and risk factors for anogenital HPV infection and neoplasia among women living with HIV in China. **Sexually transmitted infections** 98, 247–254. <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2021-055019>.

Ellerbrock, T.V., Chiasson, M.A., Bush, T.J., Sun, X.W., Sawo, D., Brudney, K. ; Wright, T.C., Jr. (2000). Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. **JAMA: the journal of the American Medical Association** 283, 1031–1037. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.8.1031>.

Entiauspe, L.G., Teixeira, L.O., Mendoza-Sassi, R.A., Gonçalves, C.V., Gonçalves, P.; Martinez, A.M.B. de. (2010). [Human papillomavirus: prevalence and genotypes found among HIV-positive and negative women at a reference center in the far south of Brazil]. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 43, 260–263. <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822010000300009>.

Ermel, A., Tong, Y., Tonui, P., Orang’o, O., Muthoka, K., Wong, N., Manai, T., Kiptoo, S., *etal.* (2021). Longer duration of anti-retroviral therapy is associated with decreased risk of human papillomaviruses detection in Kenyan women living with HIV.

International journal of STD ; AIDS 32, 1212–1220.
<http://dx.doi.org/10.1177/09564624211030766>.

ESPÍRITO SANTO. Secretaria de Estado da Saúde. Boletim Epidemiológico IST/Aids do Estado do Espírito Santo nº 36/2022. Vitória, ES: Secretaria de Estado da Saúde, 2022. Disponível em:
<https://saude.es.gov.br/Media/sesa/DCT/Boletim%20Epidemiol%C3%B3gico%20ISTAids%20do%20Estado%20do%20Esp%C3%ADrito%20Santo%20N%C2%BA%2036-2022.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2024.

Fernández-Deaza, G., Caicedo-Martínez, M., Serrano, B., Roura, E., Castillo, J.S., De Sanjosé, S., Bruni, L. ; Murillo, R. (2022). Cervical cancer screening programs in Latin America: current recommendations for facing elimination challenges. **Salud publica de Mexico** 64, 415–423. <http://dx.doi.org/10.21149/13204>.

Firnhaber, C., Van Le, H., Pettifor, A., Schulze, D., Michelow, P., Sanne, I.M., Lewis, D.A., Williamson, A.-L., *et al.* (2010). Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa. **Cancer causes; control: CCC** 21, 433–443. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-009-9475-z>.

Fontecha, N., Nieto, M.C., Andía, D., Cisterna, R. ; Basaras, M. (2017). RNA extraction method is crucial for human papillomavirus E6/E7 oncogenes detection. **Virology journal** 14, 50. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-017-0720-x>.

Gheit, T. (2019). Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology. **Frontiers in oncology** 9, 355. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00355>.

Gilles, C., Konopnicki, D. ; Rozenberg, S. (2023). The recent natural history of human papillomavirus cervical infection in women living with HIV: A scoping review of meta-analyses and systematic reviews and the construction of a hypothetical model. **HIV medicine** 24, 877–892. <http://dx.doi.org/10.1111/hiv.13490>.

Grulich, A.E., van Leeuwen, M.T., Falster, M.O. ; Vajdic, C.M. (2007). Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. **The Lancet** 370, 59–67. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61050-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61050-2).

Gupta, R., Mariano, L.C., Singh, S. ; Gupta, S. (2022). Highly active antiretroviral therapy (HAART) and outcome of cervical lesions and high-risk HPV in women living with HIV (WLHIV): A systematic review and meta-analysis. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology** 278, 153–158. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030121152200536X>.

Hacke, K., Rincon-Orozco, B., Buchwalter, G., Siehler, S.Y., Wasylyk, B., Wiesmüller, L. ; Rösl, F. (2010). Regulation of MCP-1 chemokine transcription by p53. **Molecular cancer** 9, 82. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-4598-9-82>.

Han, C., Huang, W., Ye, M., Zou, R., Lan, J., Chen, J., Jiang, J., Wang, H., *et al.* (2023). HPV prevalence and genotype distribution in 2,306 patients with cervical squamous cell carcinoma in central and eastern China. **Frontiers in public health** 11, 1225652. <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2023.1225652>.

Harden, M.E. ; Munger, K. (2017). Human papillomavirus molecular biology. **Mutation Research-Reviews in Mutation Research** 772, 3–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.002>.

Harris, T.G., Burk, R.D., Palefsky, J.M., Massad, L.S., Bang, J.Y., Anastos, K., Minkoff, H., Hall, C.B., *et al.* (2005). Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. **JAMA: the journal of the American Medical Association** 293, 1471–1476. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.12.1471>.

Ho, G.Y.F., Studentsov, Y.Y., Bierman, R. ; Burk, R.D. (2004). Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. **Cancer epidemiology, biomarkers ; prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology** 13, 110–116. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-03-0191>.

Huang, J., Deng, Y., Boakye, D., Tin, M.S., Lok, V., Zhang, L., Lucero-Prisno, D.E., 3rd., Xu, W., *et al.* (2022). Global distribution, risk factors, and recent trends for cervical cancer: A worldwide country-level analysis. **Gynecologic oncology** 164, 85–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.11.005>.

Hubbard, R.A. (2003). Human papillomavirus testing methods. **Archives of pathology; laboratory medicine** 127, 940–945. <http://dx.doi.org/10.5858/2003-127-940-HPTM>.

Huber, B., Schellenbacher, C., Shafti-Keramat, S., Jindra, C., Christensen, N. ; Kirnbauer, R. (2017). Chimeric L2-Based Virus-Like Particle (VLP) Vaccines Targeting Cutaneous Human Papillomaviruses (HPV). **PloS one** 12, e0169533. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0169533>.

Incidência. Instituto Nacional de Câncer - INCA. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/dados-e-numeros/incidencia>. Acesso em 25 de agosto de 2024.

International Agency For Research On Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. Disponível em: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=population&group_populations=0&type=s=0_1&sort_by=value1&cancers=23&populations=905_906_910_911_912_913_914_915_916_920_921_922_923_924_925_926_927_928_931_954_957&nb_items=-. Acesso em: 23 ago. 2024.

Isaguliant, M., Bayurova, E., Avdoshina, D., Kondrashova, A., Chiodi, F. ; Palefsky, J.M. (2021). Oncogenic Effects of HIV-1 Proteins, Mechanisms Behind. **Cancers** 13,. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13020305>.

Kaban, I., Bacanakgil, B.H. ; Koca, S. (2021). The comparison of two methods in cervical smear screening - which method is better for smear adequacy rates?. **Ginekologia polska** 92,335–338. <http://dx.doi.org/10.5603/GP.a2020.0185>.

Kadish, A.S., Ho, G.Y., Burk, R.D., Wang, Y., Romney, S.L., Ledwidge, R. ; Angeletti, R.H. (1997). Lymphoproliferative responses to human papillomavirus (HPV) type 16 proteins E6 and E7: outcome of HPV infection and associated neoplasia. **Journal of the**

National Cancer Institute 89, 1285–1293. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/89.17.1285>.

Kelly, H., Jaafar, I., Chung, M., Michelow, P., Greene, S., Strickler, H., Xie, X., Schiffman, M., *et al.* (2022). Diagnostic accuracy of cervical cancer screening strategies for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+/CIN3+) among women living with HIV: A systematic review and meta-analysis. **EClinicalMedicine** 53, 101645. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101645>.

Kelly, H., Weiss, H.A., Benavente, Y., de Sanjose, S., Mayaud, P. ; ART and HPV Review Group. (2018). 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. **The lancet. HIV** 5, e45–e58. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30149-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30149-2).

Khakwani, M., Parveen, R. ; Azhar, M. (2022). Comparison of PAP smear and liquid based cytology as a screening method for cervical carcinoma. **Pakistan journal of medical sciencesquarterly** 38, 1827–1831. <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.38.7.5742>.

Kim, K.H., Greenfield, W.W., Cannon, M.J., Coleman, H.N., Spencer, H.J.; Nakagawa, M. (2012). CD4+ T-cell response against human papillomavirus type 16 E6 protein is associated with a favorable clinical trend. **Cancer immunology, immunotherapy: CII** 61, 63–70. <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-011-1092-5>.

Kim, R.H., Yochim, J.M., Kang, M.K., Shin, K.-H., Christensen, R. ; Park, N.-H. (2008). HIV-1 Tat enhances replicative potential of human oral keratinocytes harboring HPV-16 genome. **International journal of oncology** 33, 777–782. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18813791>.

Kinotia, N.J., Muturib, M., Kamauc, L. ; Lwembed, R. (2022). Human Papillomavirus types prevalence and their association with cervical dysplasia among HIV and non-HIV infected women attending reproductive health clinics in Eastern Kenya. **African health sciences** 22, 106–114. <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v22i1.14>.

Koh, W.H., Lopez, P., Ajibola, O., Parvarchian, R., Mohammad, U., Hnatiuk, R., Kindrachuk, J.; Murooka, T.T. (2020). HIV-Captured DCs Regulate T Cell Migration and Cell-Cell Contact Dynamics to Enhance Viral Spread. **iScience** 23, 101427. <http://dx.doi.org/10.1016/j.isci.2020.101427>.

Kombe Kombe, A.J., Li, B., Zahid, A., Mengist, H.M., Bounda, G.-A., Zhou, Y.; Jin, T. (2020). Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. **Frontiers in public health** 8, 552028. <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>.

Konopnicki, D., Manigart, Y., Gilles, C., Barlow, P., de Marchin, J., Feoli, F., Larsimont, D., Delforge, M., *et al.* (2013). Sustained viral suppression and higher CD4+ T-cell count reduce the risk of persistent cervical high-risk human papillomavirus infection in HIV-positive women. **The Journal of infectious diseases** 207, 1723–1729. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit090>.

Lall, M., Dar, L., Bhatla, N., Kumar, P., Choudhary, A., Mathur, S.R. ; Gupta, R.M. (2021). Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) Genotypes in Cervicovaginal Secretions of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Positive Indian Women and

Correlation With Clinico-Virological Parameters. **Frontiers in reproductive health** 3, 695254. <http://dx.doi.org/10.3389/frph.2021.695254>.

Lehman, C.W. ; Botchan, M.R. (1998). Segregation of viral plasmids depends on tethering to chromosomes and is regulated by phosphorylation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 95, 4338–4343. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.8.4338>.

LEITE, K. R. M. et al. HPV Genotype Prevalence and Success of Vaccination to Prevent Cervical Cancer. **Acta Cytologica**, v. 64, n. 5, p. 420–424, 2020.

Levi, J.E., Kleter, B., Quint, W.G.V., Fink, M.C.S., Canto, C.L.M., Matsubara, R., Linhares, I., Segurado, A., *et al.* (2002). High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. **Clinical Microbiology** 40, 3341–3345. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.9.3341-3345.2002>.

Liu, G., Mugo, N.R., Brown, E.R., Mgodli, N.M., Chirenje, Z.M., Marrazzo, J.M., Winer, R.L., Mansoor, L., *et al.* (2022). Prevalent human papillomavirus infection increases the risk of HIV acquisition in African women: advancing the argument for human papillomavirus immunization. **AIDS** 36, 257–265. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000003004>.

Liu, G., Sharma, M., Tan, N. ; Barnabas, R.V. (2018). HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. **AIDS** 32, 795–808. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001765>.

Looker, K.J., Rönn, M.M., Brock, P.M., Brisson, M., Drolet, M., Mayaud, P. ; Boily, M.-C. (2018). Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and HIV acquisition by HPV status. **Journal of the International AIDS Society** 21, e25110. <http://dx.doi.org/10.1002/jia2.25110>.

Luque, A.E., Jabeen, M., Messing, S., Lane, C.A., Demeter, L.M., Rose, R.C. ; Reichman, R.C. (2006). Prevalence of human papillomavirus genotypes and related abnormalities of cervical cytological results among HIV-1-infected women in Rochester, New York. **Infectious Diseases** 194, 428–434. <http://dx.doi.org/10.1086/505876>.

Maia, M.C.D.A.S., Melo, Y.L.M.F.D.E., Carvalho, F.L., Ferry, F.R.D.E.A., Araujo Junior, M.L.C. ; Santana, D.A. (2017). Precursor lesions of cervical cancer in HIV-positive women and their relationship with CD4+ and viral load Gaffrée and Guinle University Hospital. **RBAC Revista Brasileira de Análises Clínicas** 49,. <https://www.rbac.org.br/artigos/lesoes-precursoras-do-cancer-uterino-em-mulheres-hiv-positivo-e-sua-relacao-com-linfocitos-cd4-e-carga-viral-do-hospital-universitario-gaffree-e-guinle-unirio/>.

Maiman, M. (1998). Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. **Journal of the National Cancer Institute. Monographs** 43–49. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a024172>.

Major, A.G., Pitty, L.P. ; Farah, C.S. (2013). Cancer stem cell markers in head and neck squamous cell carcinoma. **Stem cells international** 2013, 319489. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/319489>.

- Makgoo, L., Mosebi, S. ; Mbita, Z. (2022). Molecular Mechanisms of HIV Protease Inhibitors Against HPV-Associated Cervical Cancer: Restoration of TP53 Tumour Suppressor Activities. **Frontiers in molecular biosciences** 9, 875208. <http://dx.doi.org/10.3389/fmolb.2022.875208>.
- Mann, M., Singh, V.P.; Kumar, L. (2023). Cervical câncer: a tale from HPV infection to PARP inhibitors. **Genes; Diseases** 10, 1445–1456. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gendis.2022.09.014>.
- Massad, L.S., Xie, X., Burk, R., Keller, M.J., Minkoff, H., D'Souza, G., Watts, D.H., Palefsky, J., *et al.* (2014). Long-term cumulative detection of human papillomavirus among HIV seropositive women. **AIDS** 28, 2601–2608. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000000455>.
- Massad, L.S., Xie, X., Burk, R.D., D'Souza, G., Darragh, T.M., Minkoff, H., Colie, C., Burian, P., *et al.* (2016). Association of cervical precancer with human papillomavirus types other than 16 among HIV co-infected women. **Gynecology** 214, 354.e1–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.086>.
- Maver, P.J.; Poljak, M. (2020). Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 26, 579–583. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.006>.
- McBride, A.A., Oliveira, J.G.; McPhillips, M.G. (2006). Partitioning viral genomes in mitosis: same idea, different targets. **Cell cycle** 5, 1499–1502. <http://dx.doi.org/10.4161/cc.5.14.3094>.
- McCulloch, J. (2022). Global Breastfeeding Collective News Brief. **Journal of human lactation: official journal of International Lactation Consultant Association** 38, 793. <http://dx.doi.org/10.1177/08903344221118849>.
- McKenzie, N.D., Kobetz, E.N., Hnatyszyn, J., Twiggs, L.B. ; Lucci, J.A., 3rd. (2010). Women with HIV are more commonly infected with non-16 and -18 high-risk HPV types. **Gynecologic oncology** 116, 572–577. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.058>.
- McLaughlin-Drubin, M.E. ; Munger, K. (2008). Viruses associated with human cancer. **Biochimica et biophysica acta** 1782, 127–150. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.12.005>.
- Megersa, T., Dango, S., Kumsa, K., Lemma, K. ; Lencha, B. (2023). Prevalence of high-risk human papillomavirus infections and associated factors among women living with HIV in Shashemene town public health facilities, Southern Ethiopia. **BMC women's health** 23, 125. <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-023-02279-2>.
- Minkoff, H., Feldman, J., DeHovitz, J., Landesman, S. ; Burk, R. (1998). A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus–infected and human immunodeficiency virus–uninfected women. **American journal of obstetrics and gynecology** 178, 982–986. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937898705356>.
- Minkoff, H., Zhong, Y., Burk, R.D., Palefsky, J.M., Xue, X., Watts, D.H., Levine, A.M.,

Wright, R.L., *et al.* (2010). Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. **The Journal of infectious diseases** 201, 681–690. <http://dx.doi.org/10.1086/650467>.

Miranda, A.E., Silveira, M.F., Travassos, A.G., Tenório, T., Val, I.C.C., Lannoy, L., Mattos Junior, H.S. ; Carvalho, N.S. (2017). High-risk papillomavirus infection among women living with human Immunodeficiency virus: Brazilian multicentric study. **Journal of medical virology** 89, 2217–2223. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.24906>.

Monini, P., Sgadari, C., Barillari, G. ; Ensoli, B. (2003). HIV protease inhibitors: antiretroviral agents with anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-tumour activity. **The Journal of antimicrobial chemotherapy** 51, 207–211. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg086>.

Monteiro, J.C., Fonseca, R.R. de S., Ferreira, T.C. de S., Rodrigues, L.L.S., da Silva, A.R.B., Gomes, S.T., Silvestre, R.V.D., Silva, A.N.M.R., *et al.* (2021). Prevalence of High Risk HPV in HIV-Infected Women From Belém, Pará, Amazon Region of Brazil: A Cross-Sectional Study. **Frontiers in public health** 9, 649152. <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2021.649152>.

Monteiro, J.C., Tsutsumi, M.Y., de Carvalho, D.O., da Silva Costa, E. do C., Feitosa, R.N.M., Laurentino, R.V., de Souza Fonseca, R.R., Silvestre, R.V.D., *et al.* (2022). Prevalence, Diversity, and Risk Factors for Cervical HPV Infection in Women Screened for Cervical Cancer in Belém, Pará, Northern Brazil. **Pathogens** 11,. <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens11090960>.

Muñoz, N., Bosch, F.X., De Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K.V., Snijders, P.J.F., Meijer, C.J.L.M.; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **The New England Journal of medicine** 348, 518–527. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021641>.

Nagelhout, G., Ebisch, R.M., Van Der Hel, O., Meerkerk, G.-J., Magnée, T., De Bruijn, T. ; Van Straaten, B. (2021). Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. **Expert review of anticancer therapy** 21, 781–794. <http://dx.doi.org/10.1080/14737140.2021.1888719>.

Nayar, R.; Wilbur, D.C. (2017). The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. **Acta cytologica** 61, 359–372. <http://dx.doi.org/10.1159/000477556>.

Nazli, A., Kafka, J.K., Ferreira, V.H., Anipindi, V., Mueller, K., Osborne, B.J., Dizzell, S., Chauvin, S., *et al.* (2013). HIV-1 gp120 induces TLR2- and TLR4-mediated innate immune activation in human female genital epithelium. **Journal of immunology** 191, 4246–4258. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1301482>.

Njagi, S.K., Ngure, K., Mwaniki, L., Kiptoo, M. ; Mugo, N.R. (2021). Prevalence and correlates of cervical squamous intraepithelial lesions among HIV-infected and uninfected women in Central Kenya. **The Pan African medical journal** 39, 44. <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2021.39.44.27182>.

Nyagol, J., Leucci, E., Onnis, A., De Falco, G., Tigli, C., Sanseverino, F., Torricelli, M., Palummo, N., *et al.* (2006). The effects of HIV-1 Tat protein on cell cycle during cervical carcinogenesis. **Cancer biology ; therapy** 5, 684–690. <http://dx.doi.org/10.4161/cbt.5.6.2907>.

Omar, T., Schwartz, S., Hanrahan, C., Modisenyane, T., Tshabangu, N., Golub, J.E., McIntyre, J.A., Gray, G.E., *et al.* (2011). Progression and regression of premalignant cervical lesions in HIV-infected women from Soweto: a prospective cohort. **AIDS** 25, 87–94. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e328340fd99>.

Paesi, S., Serafini, E.P., Barea, F., Madi, S.R.C. ; Echeverrigaray, S. (2009). High prevalence of human papillomavirus type 58 in patients with cervical pre-malignant lesions in southern Brazil. **Journal of medical virology** 81, 1270–1275. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21410>.

Palefsky, J. (2006). Biology of HPV in HIV infection. **Advances in dental research** 19, 99–105. <http://dx.doi.org/10.1177/154407370601900120>.

Palefsky, J.M., Minkoff, H., Kalish, L.A., Levine, A., Sacks, H.S., Garcia, P., Young, M., Melnick, S., *et al.* (1999). Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. **Journal of the National Cancer Institute** 91, 226–236. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/91.3.226>.

Park, I.A., Lee, S.N., Chae, S.W., Park, K.H., Kim, J.W. ; Lee, H.P. (2001). Comparing the accuracy of ThinPrep Pap tests and conventional Papanicolaou smears on the basis of the histologic diagnosis: a clinical study of women with cervical abnormalities. **Acta cytologica** 45, 525–531. <http://dx.doi.org/10.1159/000327859>.

Pérez-González, A., Cachay, E., Ocampo, A. ; Poveda, E. (2022). Update on the Epidemiological Features and Clinical Implications of Human Papillomavirus Infection (HPV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Coinfection. **Microorganisms** 10,. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms10051047>.

Petrosky, E., Bocchini, J.A., Jr., Hariri, S., Chesson, H., Curtis, C.R., Saraiya, M., Unger, E.R., Markowitz, L.E.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2015). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report** 64, 300–304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811679>.

Poppe, W.A., Ide, P.S., Drijkoningen, M.P., Lauweryns, J.M. ; Van Assche, F.A. (1995). Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. **Gynecologic and obstetric investigation** 39, 34–38. <http://dx.doi.org/10.1159/000292372>.

Reusser, N.M., Downing, C., Guidry, J.; Tying, S.K. (2015). HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients. **Clinical Medicine Research** 4, 260–281. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm4020260>.

Ritari, J., Hultman, J., Fingerroos, R., Tarkkanen, J., Pullat, J., Paulin, L., Kivi, N., Auvinen, P. ; Auvinen, E. (2012). Detection of human papillomaviruses by polymerase chain reaction

and ligation reaction on universal microarray. **PloS one** 7, e34211. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034211>.

Rodrigues, L.L.S., Morgado, M.G., Sahasrabudde, V.V., De Paula, V.S., Oliveira, N.S., Chavez-Juan, E., Da Silva, D.M., Kast, W.M., *et al.* (2018). Cervico-vaginal self-collection in HIV-infected and uninfected women from Tapajós region, Amazon, Brazil: High acceptability, hrHPV diversity and risk factors. **Gynecologic oncology** 151, 102–110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.004>.

Ronco, G., Dillner, J., Elfström, K.M., Tunesi, S., Snijders, P.J.F., Arbyn, M., Kitchener, H., Segnan, N., *et al.* (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. **The Lancet** 383, 524–532. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7).

Rositch, A.F., Burke, A.E., Viscidi, R.P., Silver, M.I., Chang, K. ; Gravitt, P.E. (2012). Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. **Cancer research** 72, 6183–6190. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2635>.

Salazar, K.L., Zhou, H.S., Xu, J., Peterson, L.E., Schwartz, M.R., Mody, D.R. ; Ge, Y. (2015). Multiple Human Papilloma Virus Infections and Their Impact on the Development of High-Risk Cervical Lesions. **Acta cytologica** 59, 391–398. <http://dx.doi.org/10.1159/000442512>.

Saluzzo, S., Pandey, R.V., Gail, L.M., Dingelmaier-Hovorka, R., Kleissl, L., Shaw, L., Reininger, B., Atzmüller, D., *et al.* (2021). Delayed antiretroviral therapy in HIV-infected individuals leads to irreversible depletion of skin- and mucosa-resident memory T cells. **Immunity** 54, 2842–2858.e5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.021>.

Schiffman, M. ; Wentzensen, N. (2013). Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. **Cancer epidemiology, biomarkers ; prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology** 22, 553–560. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1406>.

Schiller, J.T., Day, P.M.; Kines, R.C. (2010). Current understanding of the mechanism of HPV infection. **Gynecologic oncology** 118, S12–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.04.004>.

Schindler, S., Magalhães, R.A., Costa, E.L.F. ; Brites, C. (2022). Genital Cytokines in HIV/Human Papillomavirus Co-Infection: A Systematic Review. **AIDS research and human retroviruses** 38, 683–691. <http://dx.doi.org/10.1089/AID.2021.0139>.

Sgadari, C., Monini, P., Barillari, G. ; Ensoli, B. (2003). Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumour growth. **The lancet oncology** 4, 537–547. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(03\)01192-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(03)01192-6).

Shen, Y., Xia, J., Li, H., Xu, Y. ; Xu, S. (2021). Human papillomavirus infection rate, distribution characteristics, and risk of age in pre- and postmenopausal women. **BMC women's health** 21, 80. <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-021-01217-4>.

Shirasawa, H., Tomita, Y., Kubota, K., Kasai, T., Sekiya, S., Takamizawa, H.; Simizu, B.

(1986). Detection of human papillomavirus type 16 DNA and evidence for integration into the cell DNA in cervical dysplasia. **The Journal of general virology** 67 (Pt 9), 2011–2015. <http://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-67-9-2011>.

Sichero, L., Picconi, M.A. ; Villa, L.L. (2020). The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]** 53, e9560. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20199560>.

Silveira, M.F. da., Buffarini, R., Gaspar, P.C., Machado, H. de M., Bazzo, M.L., Scherer, A., Colusso, Á.L., Travassos, A.G.Á., *et al.* (2023). Detection of HPV DNA in vaginal samples self-collected by women living with HIV treated through the Brazilian public health system: Prevalence and analysis of risk factors. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 56, e02772023. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0277-2023>.

Simms, K.T., Steinberg, J., Caruana, M., Smith, M.A., Lew, J.-B., Soerjomataram, I., Castle, P.E., Bray, F.; Canfell, K. (2019). Impact of scaled-up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. **The lancet oncology** 20, 394–407. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30836-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30836-2).

Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., Raab, S., Sherman, M., *et al.* (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA: the journal of the American Medical Association** 287, 2114–2119. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.16.2114>.

Stelzle, D., Tanaka, L.F., Lee, K.K., Ibrahim Khalil, A., Baussano, I., Shah, A.S.V., McAllister, D.A., Gottlieb, S.L., *et al.* (2021). Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *The Lancet. Global health* 9, e161–e169. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30459-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30459-9).

Strickler, H.D., Burk, R.D., Fazzari, M., Anastos, K., Minkoff, H., Massad, L.S., Hall, C., Bacon, M., *et al.* (2005). Natural History and Possible Reactivation of Human Papillomavirus in Human Immunodeficiency Virus–Positive Women. **Journal of the National Cancer Institute Oxford Academic** 97, 577–586. <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/97/8/577/2544188>. Acesso em 16 de agosto de 2024.

Stubenrauch, F. ; Laimins, L.A. (1999). Human papillomavirus life cycle: active and latent phases. **Seminars in cancer biology** 9, 379–386. <http://dx.doi.org/10.1006/scbi.1999.0141>.

Sun Xiao-Wei., Kuhn Louise., Ellerbrock Tedd V., Chiasson Mary Ann., Bush Timothy J.; Wright Thomas C. Human Papillomavirus Infection in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus. **The New England journal of medicine Massachusetts Medical Society** 337, 1343–1349. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711063371903>.

Swai, P., Rasch, V., Linde, D.S., Mchome, B., Manongi, R., Wu, C.S., Waldstrom, M., Iftner, T., *et al.* (2022). Persistence and risk factors of high-risk human papillomavirus infection among HIV positive and HIV negative tanzanian women: a cohort study. **Infectious agents and cancer** 17, 26. <http://dx.doi.org/10.1186/s13027-022-00442-2>.

Teixeira, L.O., Vieira, V.C., Germano, F.N., Gonçalves, C.V., Soares, M.A.; Martinez, A.M.B. (2016). Prevalence of Human Papillomavirus types in women attending at University hospital in southern Brazil. *Medicina (Ribeirao Preto Online) Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA)* 49, 116–123. <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/118395>.

Teixeira, M.F., Sabidó, M., Leturiondo, A.L., de Oliveira Ferreira, C., Torres, K.L. ; Benzaken, A.S. (2018). High risk human papillomavirus prevalence and genotype distribution among women infected with HIV in Manaus, Amazonas. *Virology journal* 15, 36. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-018-0942-6>.

Thorsteinsson, K., Storgaard, M., Katzenstein, T.L., Ladelund, S., Rønsholt, F.F., Johansen, I.S., Pedersen, G., Hashemi, L., *et al.* (2016). Prevalence and distribution of cervical high-risk human papillomavirus and cytological abnormalities in women living with HIV in Denmark -the SHADE. *BMC cancer* 16, 866. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2881-1>.

Tong, Y., Orang'o, E., Nakalembe, M., Tonui, P., Itsura, P., Muthoka, K., Titus, M., Kiptoo, S., *et al.* (2022). The East Africa Consortium for human papillomavirus and cervical cancer in women living with HIV/AIDS. *Annals of medicine* 54, 1202–1211. <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2022.2067897>.

Tong, Y., Tonui, P., Ermel, A., Orang'o, O., Wong, N., Titus, M., Kiptoo, S., Muthoka, K., *et al.* (2020). Persistence of oncogenic and non-oncogenic human papillomavirus is associated with human immunodeficiency virus infection in Kenyan women. *SAGE open medicine* 8, 2050312120945138. <http://dx.doi.org/10.1177/2050312120945138>.

Tosato Boldrini, N.A., Bondi Volpini, L.P., Freitas, L.B., Spano, L.C., Musso, C., Silva Santos, M.C.L.F., Barroso Dos Reis, H.L. ; Miranda, A.E. (2021). Sexually transmitted infections among women living with HIV in a Brazilian city. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases* 25, 101044. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101044>.

Toukara, F.K., Téguté, I., Guédou, F.A., Goma-Matsétsé, E., Koné, A., Béhanzin, L., Traoré, S., Aza-Gnandji, M., *et al.* (2020). Human papillomavirus genotype distribution and factors associated among female sex workers in West Africa. *PloS one* 15, e0242711. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0242711>.

Travassos, A.G., Netto, E., Xavier-Souza, E., Nóbrega, I., Adami, K., Timbó, M., Abbehusen, K., Fernandes, S., *et al.* (2017). Predictors of HPV incidence and clearance in a cohort of Brazilian HIV-infected women. *PloS one* 12, e0185423. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0185423>.

Trottier, H. ; Franco, E.L. (2006). The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 24 Suppl 1, S1–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.09.054>.

Van Doorslaer, K., Chen, Z., Bernard, H.-U., Chan, P.K.S., DeSalle, R., Dillner, J., Forslund, O., Haga, T., *et al.* (2018). ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *The Journal of general virology* 99, 989–990. <http://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.001105>.

Van Doorslaer, K., Tan, Q., Xirasagar, S., Bandaru, S., Gopalan, V., Mohamoud, Y., Huyen,

Y. ; McBride, A.A. (2013). The Papillomavirus Episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis. **Nucleic acids research** 41, D571–8. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gks984>.

Venkatesan, N.N., Pine, H.S. ; Underbrink, M.P. (2012). Recurrent respiratory papillomatosis. **Otolaryngologic clinics of North America** 45, 671–94, viii–ix. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2012.03.006>.

Vermund, S.H., Kelley, K.F., Klein, R.S., Feingold, A.R., Schreiber, K., Munk, G. ; Burk, R.D. (1991). High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. **American journal of obstetrics and gynecology** 165, 392–400. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90101-v](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(91)90101-v).

Verrier, F., Le Coeur, S. ; Delory, T. (2021). Cervical Human Papillomavirus Infection (HPV) and High Oncogenic Risk Genotypes among Women Living with HIV in Asia: A Meta- Analysis. **Journal of clinical medicine research** 10,. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10091911>.

Vinzón, S.E. ; Rösl, F. (2015). HPV vaccination for prevention of skin cancer. **Human vaccines ; immunotherapeutics** 11, 353–357. <http://dx.doi.org/10.4161/21645515.2014.983858>.

Walboomers, J.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M., Bosch, F.X., Kummer, J.A., Shah, K.V., Snijders, P.J., Peto, J., *et al.* (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **The Journal of pathology** 189, 12–19. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F).

Wei W.-F., Su G.-D., Wu L.-F., He L.-N., Lu L., Zhou J., Liu G.-B., Liu P., *et al.* (2015). [Study of integrated state of HPV-16 infection in cervical cancer and precancerous tissues]. **Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University** 35, 47–50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25613608>.

WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition: use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV). (2021). **World Health Organization**. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040434>. Acesso em 26 de agosto de 2024.

Williamson, A.-L., Passmore, J.-A.; Rybicki, E.P. (2005). Strategies for the prevention of cervical cancer by human papillomavirus vaccination. Best practice ; research. **Clinical obstetrics; gynecology** 19, 531–544. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2005.02.006>.

Wolday, D., Derese, M., Gebressellassie, S., Tsegaye, B., Ergete, W., Gebrehiwot, Y., Caplan, O., Wolf, D.G. ; Maayan, S. (2018). HPV genotype distribution among women with [normal and abnormal cervical cytology presenting in a tertiary gynecology referral Clinic in Ethiopia](#). **Infectious agents and cancer** 13, 28. <http://dx.doi.org/10.1186/s13027-018-0201-x>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B

virus. 2. ed. **Geneva: World Health Organization**, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040434>. Acesso em: 23 ago. 2024.

Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021; 70(4):1-187.

Williamson, A.-L., Passmore, J.-A. ; Rybicki, E.P. (2005). Strategies for the prevention of cervical cancer by human papillomavirus vaccination. Best practice ; research. **Clinical obstetrics ; gynaecology** 19, 531–544. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2005.02.006>.

Yao, Y., Luo, Y., He, Y., Zheng, Y., Zhang, Q., Zhou, H., Zeng, S., Chen, Z., *et al.* (2013). The effect of a year of highly active antiretroviral therapy on immune reconstruction and cytokines in HIV/AIDS patients. **AIDS research and human retroviruses** 29, 691–697. <http://dx.doi.org/10.1089/aid.2012.0275>.

Yuan, D., Liu, S., Liu, Y., Ouyang, F., Ai, W., Shi, L., Liu, X., Qiu, T., *et al.* (2023). HPV Infection Profiles among People Living with HIV and HPV Vaccine Acceptance among Individuals with Different HIV Infection Statuses in China: A Systematic Meta-Analysis. **Vaccines** 11,. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines11101614>.

Zayats, R., Murooka, T.T. ; McKinnon, L.R. (2022). HPV and the Risk of HIV Acquisition in Women. **Frontiers in cellular and infection microbiology** 12, 814948. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.814948>.

Zhao, Y., Bao, H., Ma, L., Song, B., Di, J., Wang, L., Gao, Y., Ren, W., *et al.* (2021). Real-world effectiveness of primary screening with high-risk human papillomavirus testing in the cervical cancer screening programme in China: a nationwide, population-based study. **BMC medicine** 19, 164. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-021-02026-0>.

Zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature reviews*. **Cancer** 2, 342–350. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc798>.

ANEXOS

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ INFORMADO

Investigadora responsável: Dr^a Tânia Reuter

Você está sendo convidado a participar do projeto “*Implantação da rede de serviços para acesso a testes de biologia molecular para detecção de Papiloma Vírus em mulheres vivendo com o HIV no âmbito do SUS*”.

PROPÓSITO DE ESTUDO

O propósito desse estudo é estimar o número de pacientes portadores do papilomavírus humano (HPV), em mulheres vivendo com HIV atendidas em serviços especializados. O HPV é um vírus que pode causar verrugas genitais e, em alguns casos, câncer no útero.

PROCEDIMENTOS

Nós solicitamos que você responda a um questionário com duração de cerca de 30 minutos. Neste questionário você responderá sobre trabalho, escolaridade e outras questões gerais. Além disso há questões mais pessoais, para que possamos conhecer algumas informações a seu respeito. Suas respostas são importantes para a realização da pesquisa. Além disso, nós solicitaremos que você colete uma amostra da sua secreção vaginal com um swab vaginal (é um tipo de “cotonete”). A pessoa que está lhe entrevistando vai lhe explicar como fazer esta coleta.

Esta amostra será usada para fazer um exame molecular para saber se você está portando o vírus, caso esteja vamos identificar também o genótipo do HPV.

A amostra de sua secreção vaginal será enviada para o Laboratório Biologia Molecular, Microbiologia e Sorologia/LBMM, na Universidade Federal de Santa Catarina e será utilizada apenas para pesquisa. A amostra retirada não será enviada para outros laboratórios e não será usada para propósitos comerciais, sendo descartada no final do estudo.

A COLETA DA AMOSTRA NÃO VAI AFETAR A SUA SAÚDE.

Lembramos que o fato de fazer a coleta deste exame não quer dizer que você não precisa também coletar o seu exame de pré-câncer do colo do útero conforme recomendado pelo

seumédico. Além disto, se o seu exame de pré-câncer do colo do útero estiver em atraso, você será encaminhada para o Serviço de Ginecologia do seu local de atendimento para procedera coleta deste exame.

BENEFÍCIOS

Tendo em vista que alguns genótipos do HPV podem ou não conferir maior risco ao desenvolvimento de câncer, uma detecção e genotipagem antecipadas desempenham papel importante na definição da terapia e no tratamento a ser utilizado.

RISCOS

A coleta da secreção vaginal não oferece riscos, mas você pode sentir uma pequena ardência apenas no momento da coleta. As respostas ao questionário podem mobilizar sentimentos e percepções. Os procedimentos da pesquisa seguirão os critérios éticos de sigilo e confidencialidade dos dados. E caso deseje, poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem necessidade de justificativa e sem qualquer tipo de prejuízo ou constrangimento.

ALTERNATIVAS PARA A PARTICIPAÇÃO

Sua participação nesse estudo é voluntária. Caso você não queira participar, continuará a receber o melhor tratamento neste serviço. Você é livre para retirar o seu consentimento a qualquer hora. Caso você se recuse a participar isso não afetará seu tratamento atual ou futuro, de qualquer forma.

CUSTOS E COMPENSAÇÕES

Você não pagará nada para participar desse estudo. Você não será pago por estar no estudo, mas se houver custos, comprovadamente decorrentes do projeto, você será ressarcida. Também, se houver danos diretamente ligados ao projeto, você tem garantia de indenização, nos termos da lei.

CONFIDENCIALIDADE

Este estudo envolve informações confidenciais. Essas informações serão mantidas estritamente confidenciais. O seu nome não será dado para ninguém além dos profissionais do Laboratório

de Biologia Molecular, Microbiologia e Sorologia/LBMMS localizado na Universidade Federal de Santa Catarina. Qualquer publicação científica dos resultados não identificará você.

PERGUNTAS OU PROBLEMAS

Se você tem alguma pergunta ou problema quanto a esse estudo, contatar Dra. Tania Queiroz Reuter Motta ou alguém da equipe da pesquisa no endereço: Avenida Marechal Campos, nº1355 - Santos Dumont, Vitória, ES, CEP: 29043-260, ou a qualquer momento pelo telefone

(27) 99739751 ou (27) 3335-7120. Você também poderá entrar em contato com o CEP - HUCAM (UFES - Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – HUCAM– UFES-EBSERH) no endereço: Avenida Marechal Campos, nº1355 - Santos Dumont, Vitória, ES, CEP: 29043-260 ou por (27) 3335-7092 e cepucam@gmail.com. O expediente é de segunda a sexta das 08h00 às 17h00.

CONSENTIMENTO

Uma vez que você leu (ou lhe foi explicado) e entendeu o propósito desse estudo, os procedimentos que serão realizados, os riscos e benefícios, e você **VOLUNTARIAMENTE** concorda em fazer parte desse estudo, favor assinar seu nome abaixo:

NOME DO PARTICIPANTE

ASSINATURA

DATA

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR:

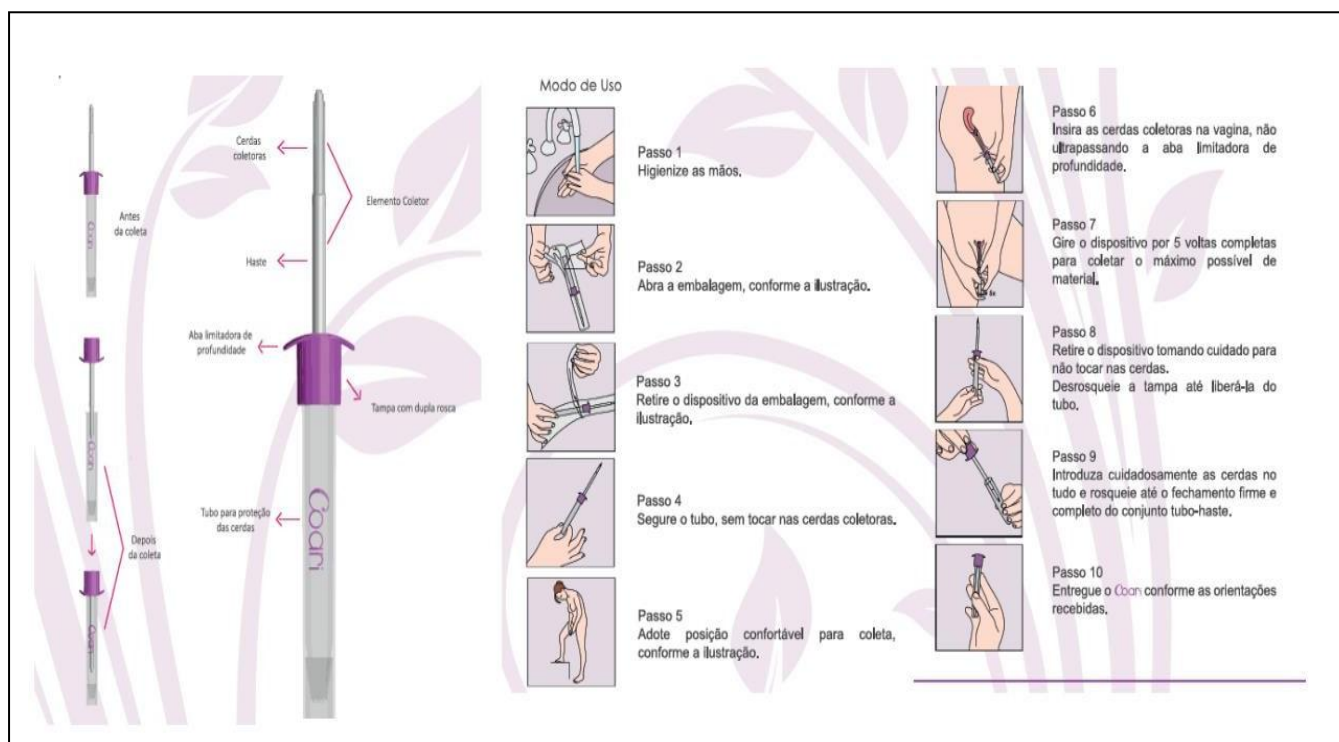
Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntase as respondi em sua totalidade. O indivíduo compreendeu minha explicação e aceitou, sem imposições, assinar este consentimento.

NOME DO INVESTIGADOR

ASSINATURA

DATA

ANEXO B- DISPOSITIVO DE AUTO COLETA VAGINAL



Fonte: Kolpast Ltda, 2024

ANEXO C – MODELO PÉLVICO



Fonte: Semina Educativa – Modelo Pélvico de Acrílico, 2024

ANEXO D – QUESTIONÁRIO

Ficha clínica: Foi composta pelo Questionário sociodemográfico e coleta de dados em prontuário médico da paciente

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

NOME DA PACIENTE: _____ ID:_____
Nº do prontuário: _____ data da coleta
Data de nascimento da participante? * ___/___/___
Raça/Cor: () Branca () Parda () Preta () Amarela () Indígena () IGN
ESCOLARIDADE
5-() NENHUMA () 1 A 4 ANOS () 5 A 7 ANOS () 8 A 11 ANOS () 12 E MAIS ANOS. () NAO INFORMADO () IGN
ESTADO CIVIL
() Casada () Solteira () Viúva () Divorciada () separada
RENDA Familiar
7-No último mês, você trabalhou ou teve outra fonte de renda como benefícios ou aposentadoria? * () Sim () Não () IGN
8-(SE ESTAVA TRABALHANDO, OU E APOSENTADA OU ENCOSTADA) quanto você ganhou no último mês? (em reais) *
DADOS COMPORTAMENTAIS
9-Você engravidou alguma vez? * () Sim () Não
11-Quantas vezes? * () zero () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () + de 5
12-Quando você fez o último exame de pré-câncer? (opção outros para inserir o ano) * () Neste ano () Nunca fez () Não lembra () Não sabe o que é o exame () Outro: _____
TABAGISMO
13-Você já fumou ou ainda fuma cigarro? * () Fumante atual () Ex-fumante () Nunca fumou () IGN

USO DE DROGAS LICITAS/ILICITAS
14-Você já utilizou algum tipo de droga ilícita? () Não () Cola, éter () Cocaína () Crack () MACONHA () outro: Qual?
15-Durante as últimas 4 semanas quantas vezes você tomou bebidas contendo álcool? () Todos os dias () Ao menos uma vez por semana () Menos de uma vez por semana <input checked="" type="radio"/> Nunca. <input type="radio"/> IGN
VACINAÇÃO CONTRA O HPV
16- Você lembra se foi vacinada contra o HPV <input type="radio"/> sim () não () IGN
AGORA EU GOSTARIA DE LHE FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE A SUA VIDA SEXUAL.
<i>"As próximas perguntas são muito íntimas. Responda da forma mais honesta possível. Caso se sinta desconfortável com alguma pergunta (ou com todo o questionário) você não é obrigada a responder. É importante que você saiba que suas respostas vão ajudar a desenvolver meios de melhorar a qualidade de vida das mulheres vivendo com HIV. Também gostaríamos de lhe garantir que suas respostas serão mantidas em segredo. As questões a seguir são sobre o seu comportamento sexual. Quando mencionamos sexo queremos dizer sexo vaginal e anal."</i>
17-Quantos anos você tinha quando teve sua primeira menstruação? _____
18-Quantos anos você tinha quando teve sua primeira relação sexual? * _____
19-Você tem ou já teve relação sexual anal? * () sim. () não. () IGN
20-Com quantos pessoas você já manteve relações sexuais nos últimos 12 meses? * _____
21-Com quantos pessoas você já manteve relações sexuais durante toda a sua vida? * _____
22-Você ou seu parceiro usaram preservativo? () Sempre () As vezes () Nunca () Sem informação
23.Uso de contraceptivo oral: () Não () Sim () Sem informação
DSTs
24-Durante os últimos 12 meses, algum médico ou outro profissional de saúde lhe disse que você tinha alguma doença transmitida pelo sexo ou DST, como por exemplo, herpes, gonorreia, clamídia, sífilis ou verrugas genitais? * () Sim () Não () Não sabe
25.Qual DST? * () Herpes () Gonorreia () Clamídia () Sífilis () Verrugas genitais () Não sei/não lembro

Dados retirados do prontuário médico da paciente.

CD4, Carga viral do HIV, tempo de diagnóstico do HIV, tempo de uso de TARV, tempo de uso de inibidores de protease, regimes de antiretrovirais usados.

APÊNDICES

APÊNDICE A – LOCAL DO ESTUDO



A) Recepção do ambulatório de infectologia/HUCAM



B) Sala privativa para auto coleta vaginal



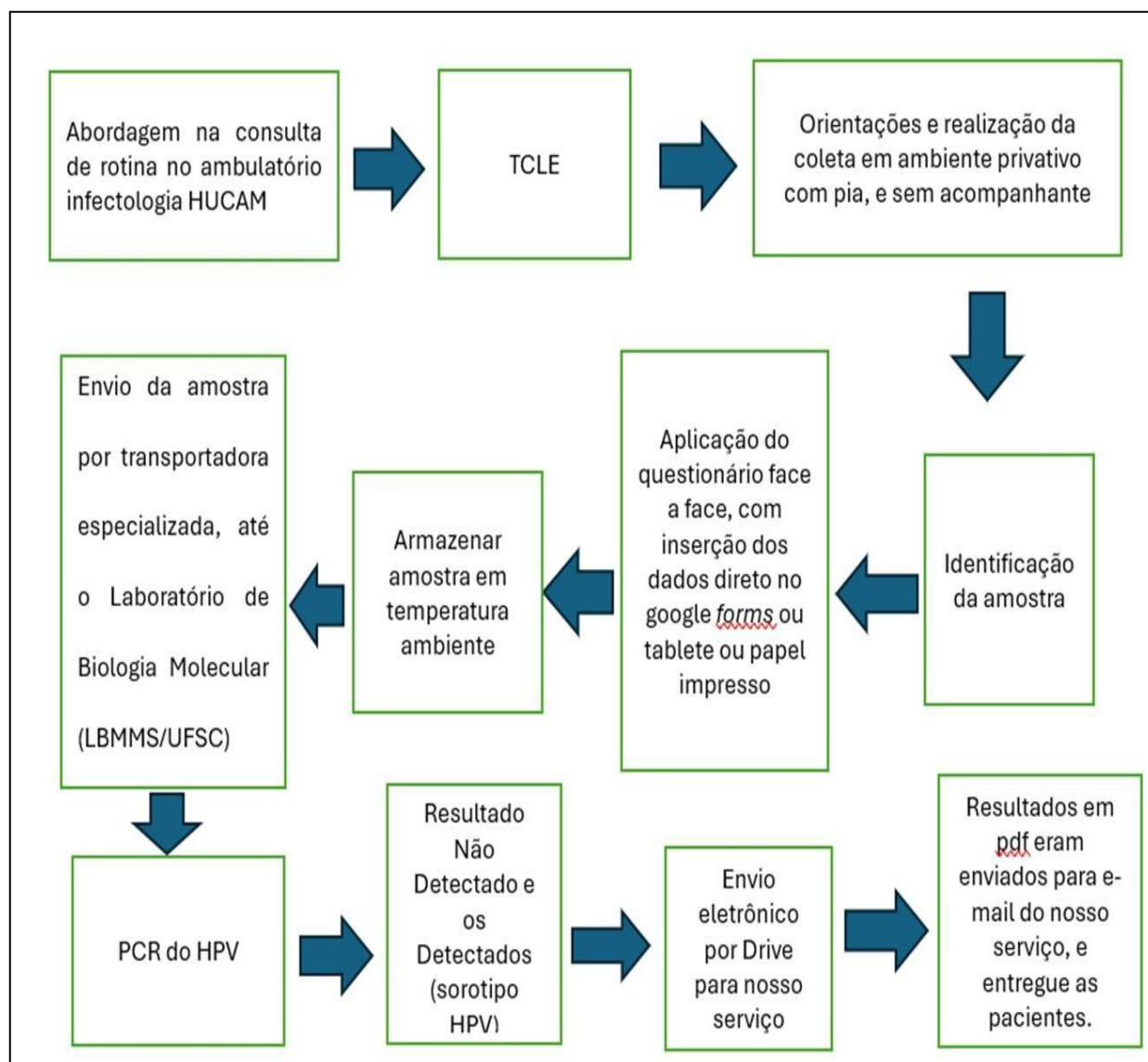
C) Material explicativo para auto coleta vaginal



D) Sala de armazenamento das amostras coletadas



APÊNDICE B – FLUXOGRAMA RESUMIDO DA COLETA DOS DADOS



APÊNDICE C – ARTIGO SUBMETIDO NA REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA

Fatores Associados e Prevalência de HPV de Alto Risco em Mulheres com HIV/Aids

"Factors Associated and Prevalence of High-Risk HPV in Women with HIV/AIDS"
HPV de Alto Risco em Mulheres com HIV/Aids

Resumo:

Objetivo: O estudo teve como objetivo analisar a prevalência de infecção por HPV de alto risco (HPV-HR) em mulheres vivendo com HIV/Aids, identificar fatores de risco associados e identificar a diversidade genotípica utilizando a técnica de RT-PCR.

Método: Foi realizado um estudo transversal com 207 mulheres HIV-positivas, atendidas em um centro de referência para HIV/Aids no Espírito Santo, Brasil, no período de maio de 2021 a maio de 2022. Foram incluídas participantes na faixa etária entre 18 a 64 anos, usuárias de terapia antiretroviral, sem déficits cognitivos ou clínicos. Gestantes, histerectomizadas e com histórico de câncer cervical foram excluídas. As participantes realizaram auto coleta vaginal para testes de RT-PCR visando a detecção e genotipagem do HPV. Dados sociodemográficos, comportamentais e clínicos foram coletados e analisados para identificar possíveis associações entre os fatores de risco e a infecção por HPV-HR. **Resultados:** A prevalência de infecção por HPV-HR foi de 60,4%, com os genótipos 58, 68 e 52 sendo os mais comuns. Na análise ajustada, a carga viral detectável do HIV foi associada a um aumento de 37% de probabilidade de infecção por HPV de alto risco. O HPV tipo 18 esteve associado a um risco cinco vezes maior de alterações na citologia oncológica, apesar de todas as participantes estarem em uso da terapia antiretroviral (TARV). A cobertura vacinal contra o HPV foi baixa, com apenas 5,8% das mulheres vacinadas. Em 75% das participantes vacinadas, outros genótipos não 16 e 18 foram encontrados, sendo mais frequente os tipos 58, 52, 53 e 31. **Conclusão:** Mulheres vivendo com HIV/Aids apresentam alta prevalência de HPV-HR, com predomínio do genótipo 58 e a carga viral detectável do HIV se associando com maior risco de infecção por HPV-HR.

Palavras chaves: Papillomavirus; HIV; Genotipagem; Fatores de risco; Lesões Intraepiteliais Escamosas Cervicais; Vacinas

Introdução

O principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino (CCU) é a persistência da infecção pelo Papilomavírus Humano de alto risco (HPV-HR)¹. Em todo o mundo em 2022, foram notificados 662.301 novos casos de CCU, com 348.874 mortes². Este tipo de câncer continua a ser um grave problema de saúde pública, especialmente em países de baixa e média renda (PRMB), onde ocorre 90% das mortes relacionadas³.

O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum no mundo, e sua persistência depende de vários fatores como o tipo de HPV, multiparidade, tabagismo e imunossupressão, incluindo o HIV⁴. A infecção pelo HIV aumenta a prevalência do HPV-HR em até 2,6 vezes, elevando o risco de CCU em até 6 vezes e dobrando a mortalidade em MVHIV comparado à população geral^{5,6}.

A introdução da TARV trouxe esperanças de diminuição na incidência de CCU ao reduzir a carga viral e restaurar a imunidade. No entanto, a incidência permaneceu elevada, principalmente nos PRMB³, atribuindo ao HIV e seus antígenos o aumento na expressão das oncoproteínas do HPV-HR, E6 e E7, elevando a prevalência e persistência do HPV-HR e risco de CCU⁷.

Os tipos de HPV 16 e 18 são responsáveis por 70% dos casos de CCU⁸. Além desses, outros genótipos como 31, 33, 52 e 58 são relevantes, especialmente MVHA⁹.

Apesar dos avanços na prevenção do CCU por meio de rastreamento e vacinação contra o HPV, a coinfeção HIV/HPV permanece uma preocupação, especialmente em países em desenvolvimento, onde a alta prevalência do HPV-HR em MVHA nesses países, impacta negativamente a saúde dessa população, refletindo as desigualdades na cobertura vacinal, rastreamento do CCU e tratamento do HIV¹⁰.

No Brasil, um estudo transversal recente, conduzido nas cinco regiões do país identificou uma prevalência de 58,3 % de infecção pelo HPV-HR em MVHA, variando de 37,0% a 67,3% dependendo da região estudada, com prevalência do genótipo HPV 53¹¹.

Diagnosticar precocemente os tipos oncogênicos do HPV em MVHA e compreender a diversidade dos genótipos de alto risco, é importante para desenvolver estratégias eficazes de rastreamento, fortalecer a eficácia da vacinação e tratar precocemente as lesões associadas ao HPV-HR, visando a diminuição do CCU nessa

população vulnerável.

O objetivo desse estudo é analisar a prevalência do HPV-HR entre MVHA, os fatores de risco associados e sua diversidade genotípica por RT-PCR.

Material e métodos

Estudo transversal descritivo, quantitativo e analítico para analisar a prevalência e a distribuição genotípica do HPV de alto risco (HPV-HR) e investigar associações entre fatores sociodemográficos, comportamentais e clínicos em mulheres adultas vivendo com HIV/AIDS. Este estudo é parte da pesquisa nacional "Detecção do DNA do HPV vaginal por auto coleta em mulheres vivendo com HIV tratadas pelo sistema de saúde público brasileiro"¹¹.

Local do estudo

O estudo foi conduzido no Ambulatório de infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) em Vitória, Espírito Santo (ES), Brasil. O HUCAM, é parte da Rede Estadual de Saúde Especializada (SAE), atuando como centro de referência para tratamento em HIV/Aids.

Cálculo amostral e seleção da amostra

O cálculo amostral foi baseado em uma prevalência de HPV-HR de 28,4% em mulheres vivendo com HIV no Brasil, resultando em um tamanho de amostra de 201 mulheres, ajustado para 241 considerando uma perda de 20%. Foram incluídas mulheres HIV-positivas, de 18 a 64 anos, usuárias de TARV, sem déficits cognitivos ou clínicos, com histórico de pelo menos uma relação sexual. Gestantes, hysterectomizadas e com histórico de câncer cervical foram excluídas. A coleta de dados ocorreu de maio de 2021 a maio de 2022, com 207 mulheres HIV-positivas selecionadas durante visitas de rotina no Ambulatório de Infectologia.

Auto Coleta de Amostras do Esfregaço Vaginal

Após a assinatura do TCLE, as participantes receberam kits de auto coleta Coari (Kolplast, Brasil) com líquido conservante e um guia ilustrado. Orientações adicionais foram dadas por profissionais de saúde treinados utilizando um modelo pélvico (SeminaTM). A coleta foi feita em local privado, sem supervisão. As amostras auto coletadas foram entregues ao profissional de saúde, identificadas com um código

padronizado e armazenadas em temperatura ambiente por até 90 dias até serem enviadas ao Laboratório de Biologia Molecular, Microbiologia e Sorologia da Universidade Federal de Santa Catarina (LBMMS/UFSC), por transportadora especializada.

Extração do DNA e Genotipagem do HPV

No laboratório executor, o DNA foi extraído com o kit ReliaPrep™ Bloodg DNA Miniprep System (Promega, EUA) e a genotipagem foi feita com o kit Anyplex™ II HPV28 Detection (Seegene, Coreia), que detecta 19 genótipos de alto risco e nove de baixo risco, além de um controle interno da reação (gene humano endógeno).

A amplificação ocorreu no termociclador CFX96 real-time (Bio-Rad, EUA) e foi analisada pelo software Seegene Viewer. Os resultados foram enviados eletronicamente ao centro de pesquisa.

Coleta de dados Sociodemográficos, Comportamentais, Clínicos e Laboratoriais

Após a auto coleta vaginal, as participantes responderam a um questionário semiestruturado de 20 minutos sobre informações sociodemográficas, comportamentais e clínicas, registrado em um formulário online. Dados laboratoriais, como carga viral do HIV, contagem de CD4 e uso de TARV, foram extraídos dos prontuários médicos e conferidos pelo sistema eletrônico nacional (SISCEL). Foram considerados exames realizados até seis meses antes da inscrição no estudo, com novas coletas para aquelas com exames mais antigos. A carga viral foi classificada como indetectável quando menor que 20 cópias/ml (PCR em tempo real, Abbott Real Time HIV-1). A contagem de CD4 foi realizada por citometria de fluxo. Exames de citologia oncótica realizados até um ano antes da inscrição foram aceitos, com novas coletas para exames mais antigos. Colposcopia e biópsia foram realizadas conforme anormalidades citológicas detectadas. Os resultados do RT-PCR para HPV foram informados às participantes por telefone e registrados nos prontuários eletrônicos. As participantes com genótipos oncogênicos foram encaminhadas para o serviço de ginecologia do HUCAM, para dar continuidade do rastreamento e tratamento especializado.

Análise Estatística

Os dados foram analisados com o software STATA 16.1 (Stata Corp). Frequências absolutas e relativas foram calculadas para as variáveis descritivas, incluindo a prevalência de HPV de alto risco e/ou alto risco, que foram agrupadas para fins de análise de HPV-HR. Associações entre HPV-HR e variáveis independentes foram avaliadas usando o teste Exato de Fisher e o teste Qui-Quadrado. Variáveis com $p < 0,20$ na análise bruta foram incluídas em um modelo de regressão de Poisson ajustado, estimando razões de prevalência (RP) e intervalos de confiança de 95%. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Cuidados éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCAM/UFES (número 4.685.258, CAAE: 43223521.7.2004.5071). A confidencialidade dos dados das participantes foi garantida, e todas as informações foram utilizadas exclusivamente para a pesquisa. As participantes diagnosticadas com infecção pelo HPV receberam aconselhamento e tratamento conforme as recomendações do Ministério da Saúde.

Resultados

Um total de 207 mulheres (85,9%) participaram do estudo, e todas as amostras auto coletadas foram válidas para o teste do HPV. Em 125 amostras (60,4%) apresentou infecção por HPV de alto risco. Em relação as variáveis sociodemográficas e comportamentais, a maior prevalência do HPV foi em mulheres de 18 a 29 anos (78,6%), com renda familiar de 1 a 3 salários-mínimos (69,5%), usuárias de preservativo (68,5%). Embora fosse alta a prevalência da infecção por HPV-HR, não houve associações estatisticamente significativas entre variáveis como estado civil, escolaridade, número de parceiros sexuais, consumo de bebida alcoólica, uso de tabaco ou drogas ilícitas e histórico de início de atividade sexual aos 15 anos ou mais.

Em relação aos fatores clínicos (Tabela 1), a maior prevalência do HPV-HR foi naquelas com citologia oncótica alterada (76,5%, IC:51,3-90,9) e carga viral detectável do HIV com ≥ 20 cópias/ml (82,4%, IC:57,1-94,2). Estando a carga viral detectável associada estatisticamente à infecção pelo HPV-HR na análise ajustada (Tabela 2). Outros fatores clínicos não mostraram associações estatisticamente significativas (CD4+, CO alterada, tempo de uso de TARV e Uso de inibidor de protease).

Na análise ajustada (Tabela 2), com $p < 0,05$, a única variável que se manteve

associada foi a carga viral do HIV. Sendo que, mulheres com carga viral detectável (≥ 20) tiveram 1,37 (IC 95%: 1,00–1,88) vezes maior probabilidade de estarem infectadas por HPV de alto risco ($p=0,046$) em relação àquelas com carga viral indetectável (<20). As outras variáveis (idade, renda familiar e uso de preservativo) mostraram tendências de associação, mas sem significância estatística dentro do intervalo de confiança de 95%.

Ao analisar a prevalência de citologia oncótica (CO), constatou-se 8,2% (17/207) de anormalidades. Dentre estas, 29,4% (5/17) corresponderam a lesões de alto grau (HSIL), 35,3% (6/17) lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL), e 35,3% (6/17) de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) conforme ilustrado na Figura 1A. Entre as amostras com CO normal (190/207), 57,4% testaram positivo para tipos de HPV-HR. Nas amostras com CO alterada, HPV-HR foi detectado em 100% das LSIL, 50% das ASC-US e 80% das HSIL, conforme Figura 1B. Além disso, foram observadas citologias alteradas em três pacientes com HPV não detectável, sendo uma com HSIL e duas com ASC-US. A Figura 1C demonstra que quase metade (45,5%) das mulheres com múltiplos genótipos possui 2 tipos de HPV-HR, enquanto quase um terço (28,7%) apresentam apenas um tipo.

A distribuição dos tipos de HPV-HR revelou o tipo 58 o mais prevalente, presente em 21,7% das amostras, seguido pelos tipos HPV 68 (14,5%) e HPV 52 (10,6%). Os tipos HPV 16 e 18 foram encontrados em 3,9% e 5,8% das amostras, respectivamente.

A investigação mostrou que mulheres com infecção por HPV 18 têm cinco vezes mais chances de apresentar anormalidades na CO, com uma prevalência de 33,3% (RP = 5,0, IC95%: 1,9; 13,1), uma associação estatisticamente significativa ($p = 0,001$). Isso sugere que o HPV 18 é um fator de risco importante para anormalidades citológicas em MVHA. A infecção pelo HPV 58 também foi associada a um risco aumentado de alterações citológicas (RP = 2,5, IC95%: 1,0; 6,3, $p = 0,05$), embora os resultados indiquem uma tendência de associação que pode ter sido influenciada pelo tamanho da amostra. A ausência de associação com o HPV 16 pode ter sido influenciada pelo tamanho limitado da amostra.

Outras variáveis avaliadas não se mostraram associadas a CO alterado. (Tabela 3).

Discussão

Este estudo demonstrou prevalência de 60,4% (125/207) de infecção por HPV-HR em MVHA. Esses resultados foram consistentes com resultados do estudo nacional realizado por Silveira et al.¹¹ que encontrou prevalência de 53,8%, variando de 37% em São Paulo até 67,3% em Manaus, e confirmados em outros estudos regionais¹²⁻¹⁴. Essas variações podem refletir desigualdades regionais no acesso aos cuidados de saúde, eficácia dos programas de rastreamento do CCU e cobertura vacinal contra o HPV. Globalmente, a prevalência de HPV-HR é 48,4% em MVHA com citologia cervical normal, comparado com 17% em mulheres soronegativas, prevalências maiores são observadas na presença de anormalidade citológica¹⁵. Revisão sistemática, realizada por Bogale et al¹⁶, identificaram em países em desenvolvimento, prevalência de 51% de HPV-HR. Prevalências mais elevadas foram observadas em Benim com 87,5%¹⁷ e Bahamas com 78%¹⁸. As altas prevalências nos países em desenvolvimento refletem as desigualdades sociais no acesso aos cuidados de saúde e a maior prevalência de imunossuprimidos pelo HIV¹⁶. Menores prevalências de HPV-HR foram observadas, na Índia¹⁹(34,7%) e na Etiópia²⁰ (35,2%).

A prevalência de outros tipos de HPV-HR não 16 e 18, é maior em MVHA quando comparado com suas contrapartes^{15,19}. Nesse estudo, o tipo 58 foi o mais prevalente (21,7%), seguido pelos tipos 68 (14,5%) e 52 (10,6%). Resultados semelhantes foram encontrados no Rio de Janeiro¹², África Ocidental¹⁷ e Tanzânia²¹ respectivamente. Também na América Latina e Caribe²², assim como na China, Han et al.²³ identificaram o tipo 58 como o segundo mais prevalente. Sendo que na China foi a terceira causa de CCU. No Brasil, tem sido descrito alta prevalência de HPV-HR não 16 e 18^{11,12}. Contrastando nossos achados, estudos prévios realizados no ES, identificaram o tipo 16 o mais prevalente, seguido de outros tipos oncogênicos como o 33,31 e 51^{24,14}.

Identificar genótipos de HPV-HR e seus fatores associados é essencial para aprimorar medidas de prevenção primária e secundária, visando diminuir a incidência e mortalidade de cânceres relacionados ao HPV. Nesse estudo o fator de risco associado a infecção pelo HPV-HR foi a carga viral detectável do HIV. Os resultados mostraram que a carga viral detectável do HIV aumentava em 1,37 vezes o risco de infecção por HPV-HR, alinhando-se a estudos na Etiópia²⁰ e Bahia²⁵. Isso pode ser explicado pela baixa adesão à TARV das pacientes com carga viral detectável, o que

facilita a prevalência, persistência e reativação do HPV vinculada à exacerbação de suas proteínas E6 e E7 e liberação de quimiocinas pelas proteínas *tat* do HIV⁷. Embora a TARV seja eficaz em controlar a carga viral do HIV e reduzir a prevalência do HPV, seu impacto parece ser maior quando iniciada precocemente e mantida com adesão rigorosa²⁶. Outros estudos observaram associação da infecção pelo HPV-HR com outros fatores de riscos. Dames et al¹⁸ nas Bahamas, e Teixeira et al²⁷ na Amazônia, encontraram uma associação significativa com contagem de CD4 abaixo de 200 células/mm³, enquanto Miranda et al²⁸ associou ao uso de drogas ilícitas, citologia alterada e idade menor 35 anos.

Em nosso estudo, 8,2% (17/207) das mulheres apresentaram citologia oncótica alterada, resultado semelhante foi encontrado por Miranda et al²⁸. A baixa prevalência de anormalidades citológicas no estudo pode ser atribuída ao uso da TARV, que tem se mostrado eficaz na redução da incidência e aumento na regressão de lesões intraepiteliais cervicais, contribuindo para a melhoria da saúde dessas pacientes²⁶, e fácil acesso ao rastreamento do CCU em nosso Estado.

O teste de HPV no rastreamento primário do CCU é importante para identificar genótipos de alto risco, permitindo intervenções precoces que reduzem a incidência do CCU. Além disso, fortalece a vacinação ao monitorar a diversidade dos genótipos em lesões de alto grau, oferecendo uma abordagem mais abrangente na prevenção e manejo do câncer cervical.

Embora o HPV 18 não tenha sido o genótipo mais prevalente neste estudo, esteve associado com risco 6,7 vezes maior de alterações na CO ($p=0,001$), destacando sua alta oncogenicidade¹⁵. Por outro lado, Castilho et al¹² encontrou a infecção por múltiplos genótipos associado a citologia alterada. O subtipo 58 mostrou tendência de associação com anormalidade citológica, demonstrando a importância de monitorar esse genótipo em MVHA, conforme observado por Han et al²³. A não associação com o HPV 16, pode ser atribuída ao baixo poder da amostra nesse estudo.

Apesar da eficácia da vacina quadrivalente contra os tipos HPV 16, 18, 6 e 11, outros genótipos oncogênicos como HPV 58 e 52 estão emergindo especialmente em populações imunocomprometidas^{15,23}. A população deste estudo, apresentou baixa cobertura vacinal (5,8%), porém com 100% de eficácia contra os tipos alvo da vacina quadrivalente utilizada. Entretanto, 75% das vacinadas apresentavam outros tipos oncogênicos, como HPV 58, 52, 68, 82 destacando a necessidade de vigilância contínua

e possivelmente vacinas com maior cobertura genotípica, conforme observado por estudos no Brasil²⁹ e outros países^{23,30}.

Embora nossa amostra seja representativa das MVHA no Espírito Santo, o estudo transversal possui limitações, como vieses de informação e dificuldade em estabelecer causalidade. A verificação dos dados secundários pelo SISCEL, e das carteiras de vacinação melhoraram a qualidade das informações. A abordagem diagnóstica foi limitada ao considerar citologias oncóticas realizadas até um ano antes do início da pesquisa, e a colposcopia foi realizada na presença de CO alterada.

Os resultados deste estudo, poderão contribuir para a elaboração de estratégias integradas de saúde, incluindo o rastreamento primário com genotipagem de HPV através da auto coleta vaginal. A validação de todas as amostras auto coletadas indica que o exame é de fácil compreensão, podendo ser utilizado em qualquer nível de escolaridade, fortalecendo a eficácia do rastreamento e facilitando o acesso ao diagnóstico das lesões pré-neoplásicas em populações vulneráveis. A Alta prevalência de HPV-HR não coberto pela vacina quadrivalente, reforça a importância da inclusão da vacina nona valente, na ampliação da proteção contra outros genótipos oncogênicos associados ao CCU, como o tipo 58 o mais prevalente no estudo.

Conclusão

Mulheres vivendo com HIV/Aids apresentam alta prevalência de HPV-HR, com predomínio do genótipo 58 e a carga viral detectável do HIV se associa com maior risco de infecção por HPV-HR.

Referências

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-19. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F

2. FERLAY J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, Organização Mundial da Saúde. Cervical cancer. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Acesso em: 20 ago. 2024.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
4. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):20-28.
5. Dryden-Peterson S, Bvochora-Nsingo M, Suneja G, et al. HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. *JCO*. 2016;34(31):3749-3757. doi:10.1200/JCO.2016.67.9613
6. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, Incidence, and Type-Specific Persistence of Human Papillomavirus in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Women. *J INFECT DIS*. 2001;184(6):682-690. doi:10.1086/323081
7. Nazli A, Kafka JK, Ferreira VH, et al. HIV-1 gp120 Induces TLR2- and TLR4-Mediated Innate Immune Activation in Human Female Genital Epithelium. *The Journal of Immunology*. 2013;191(8):4246-4258. doi:10.4049/jimmunol.1301482
8. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-527. doi:10.1056/NEJMoa021641
9. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006;24:S26-S34. doi:10.1016/j.vaccine.2006.05.026

10. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health*. 2021;8:552028. doi:10.3389/fpubh.2020.552028
11. Silveira MF da, Buffarini R, Gaspar PC, et al. Detection of HPV DNA in vaginal samples self-collected by women living with HIV treated through the Brazilian public health system: Prevalence and analysis of risk factors. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2023;56:e0277-2023. doi:10.1590/0037-8682-0277-2023
12. Castilho JL, Levi JE, Luz PM, et al. A cross-sectional study of high-risk human papillomavirus clustering and cervical outcomes in HIV-infected women in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Cancer*. 2015;15(1):478. doi:10.1186/s12885-015-1486-4
13. Monteiro JC, Fonseca RR de S, Ferreira TC de S, 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*. 2021;9:649152. doi:10.3389/fpubh.2021.649152
14. Tosato Boldrini NA, Bondi Volpini LP, Freitas LB, et al. Sexually transmitted infections among women living with HIV in a Brazilian city. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2021;25(1):101044. doi:10.1016/j.bjid.2020.101044
15. Clifford GM, Gonçalves MAG, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*. 2006;20(18):2337-2344. doi:10.1097/01.aids.0000253361.63578.14
16. Bogale AL, Belay NB, Medhin G, Ali JH. Molecular epidemiology of human papillomavirus among HIV infected women in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2020;17(1):179. doi:10.1186/s12985-020-01448-1
17. Tounkara FK, Téguté I, Guédou FA, et al. Human papillomavirus genotype distribution and factors associated among female sex workers in West Africa. Grce M, ed. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0242711. doi:10.1371/journal.pone.0242711
18. Dames DN, Blackman E, Butler R, et al. High-Risk Cervical Human Papillomavirus Infections among Human Immunodeficiency Virus-Positive Women in the Bahamas. Tang JW, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e85429. doi:10.1371/journal.pone.0085429

19. Verrier F, Le Coeur S, Delory T. Cervical Human Papillomavirus Infection (HPV) and High Oncogenic Risk Genotypes among Women Living with HIV in Asia: A Meta-Analysis. *JCM*. 2021;10(9):1911. doi:10.3390/jcm10091911
20. Megersa T, Dango S, Kumsa K, Lemma K, Lencha B. Prevalence of high-risk human papillomavirus infections and associated factors among women living with HIV in Shashemene town public health facilities, Southern Ethiopia. *BMC Women's Health*. 2023;23(1):125. doi:10.1186/s12905-023-02279-2
21. Swai P, Rasch V, Linde DS, et al. Persistence and risk factors of high-risk human papillomavirus infection among HIV positive and HIV negative tanzanian women: a cohort study. *Infect Agent Cancer*. 2022;17(1):26-26. doi:10.1186/s13027-022-00442-2
22. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(9):1228-1235. doi:10.1093/cid/cix135
23. Han C, Huang W, Ye M, et al. HPV prevalence and genotype distribution in 2,306 patients with cervical squamous cell carcinoma in central and eastern China. *Front Public Health*. 2023;11:1225652. doi:10.3389/fpubh.2023.1225652
24. Mattos AT de, Freitas LB de, Lima BMC, Miranda AE, Spano LC. Diversity and uncommon HPV types in HIV seropositive and seronegative women attending an STI clinic. *Braz J Microbiol*. 2011;42(2):786-793. doi:10.1590/S1517-83822011000200047
25. Travassos AG, Netto E, Xavier-Souza E, et al. Predictors of HPV incidence and clearance in a cohort of Brazilian HIV-infected women. Barnabas RV, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0185423. doi:10.1371/journal.pone.0185423
26. Gupta R, Mariano LC, Singh S, Gupta S. Highly active antiretroviral therapy (HAART) and outcome of cervical lesions and high-risk HPV in women living with HIV (WLHIV): A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;278:153-158. doi:10.1016/j.ejogrb.2022.09.031
27. Teixeira MF, Sabidó M, Leturiondo AL, de Oliveira Ferreira C, Torres KL, Benzaken AS. High risk human papillomavirus prevalence and genotype distribution

among women infected with HIV in Manaus, Amazonas. *Virology*. 2018;15(1):36. doi:10.1186/s12985-018-0942-6

28. Miranda AE, Silveira MF, Travassos AG, et al. High-risk papillomavirus infection among women living with human Immunodeficiency virus: Brazilian multicentric study. *J Med Virol*. 2017;89(12):2217-2223. doi:10.1002/jmv.24906

29. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-1348. doi:10.1056/NEJMoa1917338

30. Carnalla M, Torres-Ibarra L, Barrientos-Gutiérrez T, et al. Reduction of HPV16/18 prevalence in young women after eight years of three- and two-dose vaccination schemes. *Vaccine*. 2021;39(32):4419-4422. doi:10.1016/j.vaccine.2021.06.040

TABELA 1. Prevalência de HPV de alto risco em mulheres com testes válidos de acordo com características sociodemográficas, comportamentais no Ambulatório do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória, Espírito Santo (n = 207).

Variável	N (%)	HPV de alto risco	
		P (IC 95%)	p-valor
Idade			0,047
18 – 29	14 (6,8)	78,6 (50,4; 93,0)	
30 – 39	38 (18,4)	76,3 (60,3; 87,2)	
40 - 49	64 (30,9)	54,7 (42,4; 66,4)	
50 - 64	91 (44,0)	54,9 (44,6; 64,9)	
Escolaridade (anos de estudo)			0,914
0 – 4	43 (20,8)	55,8(7,6;69,8)	
5 – 8	53 (25,6)	62,3(48,6;74,3)	
9 – 11	92 (44,4)	60,9(50,5;70,3)	
12 ou mais	19 (9,2)	63,2(40,2;81,4)	
Cor da pele			0,460
Branca	66 (31,9)	60,6(48,4;71,7)	
Parda	100(48,3)	57,0(47,1;66,4)	
negra	41 (19,8)	68,3(52,6;80,7)	
Estado civil			0,871
Solteira	35 (16,9)	57,1(40,5;72,3)	
Viúva	40 (19,3)	60,0(44,3;73,9)	
Casada	91 (44,0)	59,3(48,9;69,0)	
Separada	41 (19,8)	65,9(50,2;78,7)	
Renda familiar em salários-mínimos			0,039
<=1	80 (42,1)	53,8(42,8;64,4)	
> 1 <= 3	82 (43,2)	69,5(58,7;78,5)	
> 3	28 (14,7)	46,4(29,1;64,7)	
Tabagismo			0,612
Nunca fumou	114(55,3)	63,2(53,9;71,5)	
Ex-fumante	61 (29,6)	55,7(43,1;67,7)	
Fumante atual	31 (15,1)	58,1(40,3;73,9)	
Frequência de uso de álcool no último mês			0,220
Nunca	115(55,8)	40,0 (53,4; 71,0)	
Menos de 1x semana	49 (23,8)	49,0(35,3;62,8)	
Ao menos 1x semana	37 (18,0)	70,3(53,8;82,8)	
Todos os dias	5 (2,4)	60,0(19,9;90,1)	
Usa drogas ilícitas			0,219
Não	178(86,0)	58,4(51,0;65,5)	
Sim	29 (14,0)	72,4(53,6;85,6)	
Histórico de gravidez			0,960
Não	23 (11,1)	60,9(40,1;78,3)	
Sim	184(88,9)	60,3(53,0;67,2)	
Número de gestações em grupos			0,658
0 a 4	183(88,4)	59,6(52,3;66,5)	
5 ou mais	24 (11,6)	66,7(46,0;82,4)	
Idade da primeira relação sexual (anos)			0,298
Antes dos 15	44 (21,4)	58,6(50,9;66,0)	
15 ou mais	162(78,6)	68,2(53,1;80,2)	
Parceiros sexuais na vida			0,585
1 – 2	61 (29,5)	57,4 (44,7; 69,2)	

3 – 4	56 (27,1)	66,1(52,7;77,3)	
5 ou mais	90 (43,5)	58,9(48,4;68,6)	
Parceiros sexuais últimos 12 meses			0,737
0	62 (30,2)	58,1(45,5;69,7)	
1	127(62,0)	60,6(51,8;68,8)	
2 ou mais	16 (7,8)	68,8(43,2;86,4)	
Vacina HPV			0,767
Não	195(94,2)	60,0(52,9;66,7)	
Sim	12 (5,8)	66,7(37,4;87,0)	
Relação sexual anal			0,885
Não	122(59,2)	61,5(52,5;69,7)	
Sim	84 (40,8)	59,5(48,7;69,5)	
Uso preservativo			0,045
Não	115(55,6)	53,9(44,7;62,8)	
Sim	92 (44,4)	68,5(58,3;77,2)	
Diagnóstico IST dado pelo médico			0,802
Não	179(92,7)	60,9(53,5;67,8)	
Sim	14 (7,3)	64,3(37,5;84,4)	
CO alterado			0,220
Não	190(91,8)	58,9(51,8;65,8)	
Sim	17 (8,2)	76,5(51,3;90,9)	
CD4 em duas categorias			0,858
≤499	40 (19,3)	59,9(52,2;67,1)	
500 ou mais	167(80,7)	62,5(46,7;76,0)	
Carga viral			0,070
<20 indetectável	190(91,8)	58,4(51,2;65,3)	
≥20 detectável	17 (8,2)	82,4(57,1;94,2)	
Usa inibidor protease			0,669
Não	94 (45,4)	58,5(48,3;68,1)	
Sim	113(54,6)	61,9(52,6;70,5)	
Tempo de uso de TARV (anos)			0,220
0 a 4	28 (13,5)	58,7(51,3;65,7)	
>4	179(86,5)	71,4(52,3;85,1)	
Diagnóstico IST dado pelo médico			
Não	179(92,7)	60,9(53,5;67,8)	0,802
Sim	14 (7,3)	64,3(37,5;84,4)	
Usa inibidor protease			
Não	94 (45,4)	58,5(48,3;68,1)	0,220
Sim	14 (7,3)	64,3(37,5;84,4)	

P: prevalência; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; Valor p corresponde ao teste Exato de Fisher para variáveis dicotômicas e Qui Quadrado para variáveis poliatômicas. Diagnóstico IST (infecção sexualmente transmissível) dado pelo médico é a variável com maior número de missings (7%); A média (DP) de idade foi de 48,7 (10,7) e mediana (IQR) foi de 48 (3;55). CO: citologia oncótica.

TABELA 2. Associações ajustadas do HPV de alto risco em mulheres com testes válidos no Ambulatório do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória, Espírito Santo (n = 207)

Variable	HPV de alto risco
	RP (IC 95%)
Idade	p=0,332
18 – 29	1,18 (0,78; 1,80)
30 – 39	1,26 (0,93; 1,69)
40 - 49	0,97 (0,72; 1,30)
50 - 64	Ref.
Renda familiar em salários-mínimos	p=0,071
<=1	1,10 (0,70; 1,72)
> 1 <= 3	1,40 (0,72; 1,30)
> 3	Ref.
Uso preservativo	p= 0,068
Não	Ref.
Sim	1,24 (0,98; 1,56)
Carga viral	p=0,046
<20 indetectável	Ref.
≥20 detectável	1,37 (1,00; 1,88)

RP: Razão de prevalência; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; p: valor p. Os valores p correspondem ao teste z da regressão de Poisson com variância robusta Modelo ajustado para variáveis com valor-p <0,20 nas análises brutas.

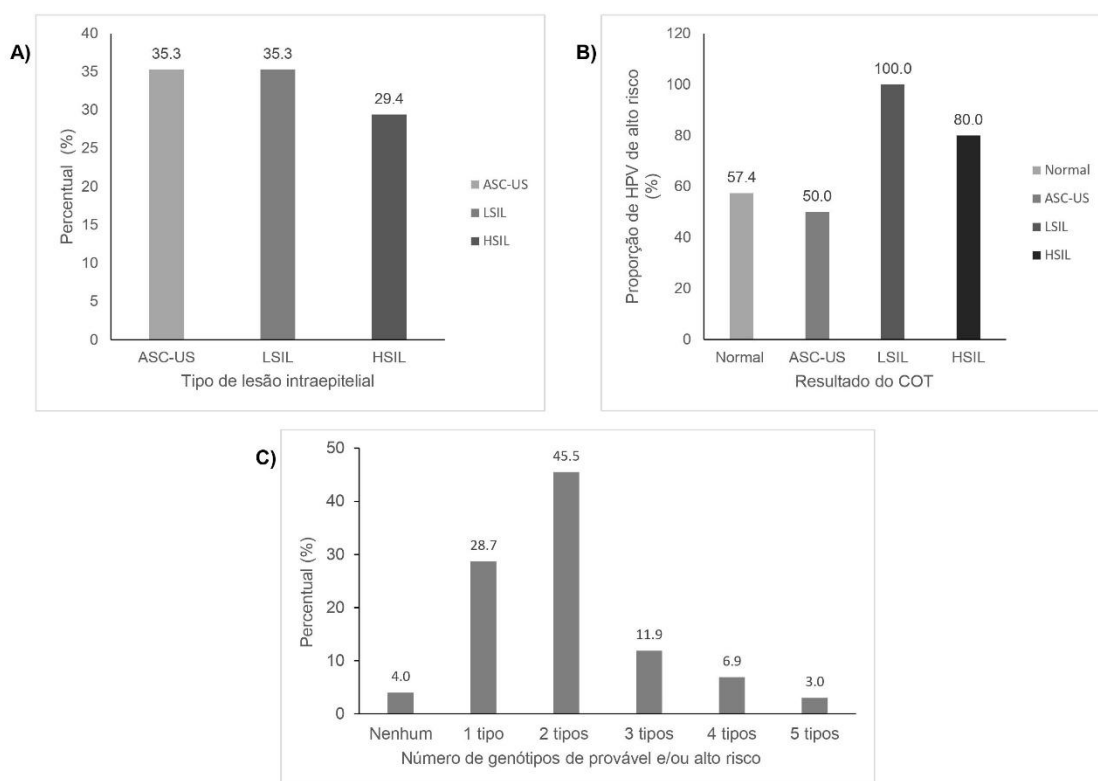


FIGURA 1. Anormalidades citológicas do colo uterino. A) Proporção de anormalidade citológica alterada (n=17); B) Proporção de HPV de alto risco de acordo com o resultado do CO (n=207); * Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US); Lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL); Lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL); C) Número de tipos de HPV-HR em mulheres com múltiplos genótipos(n=101)

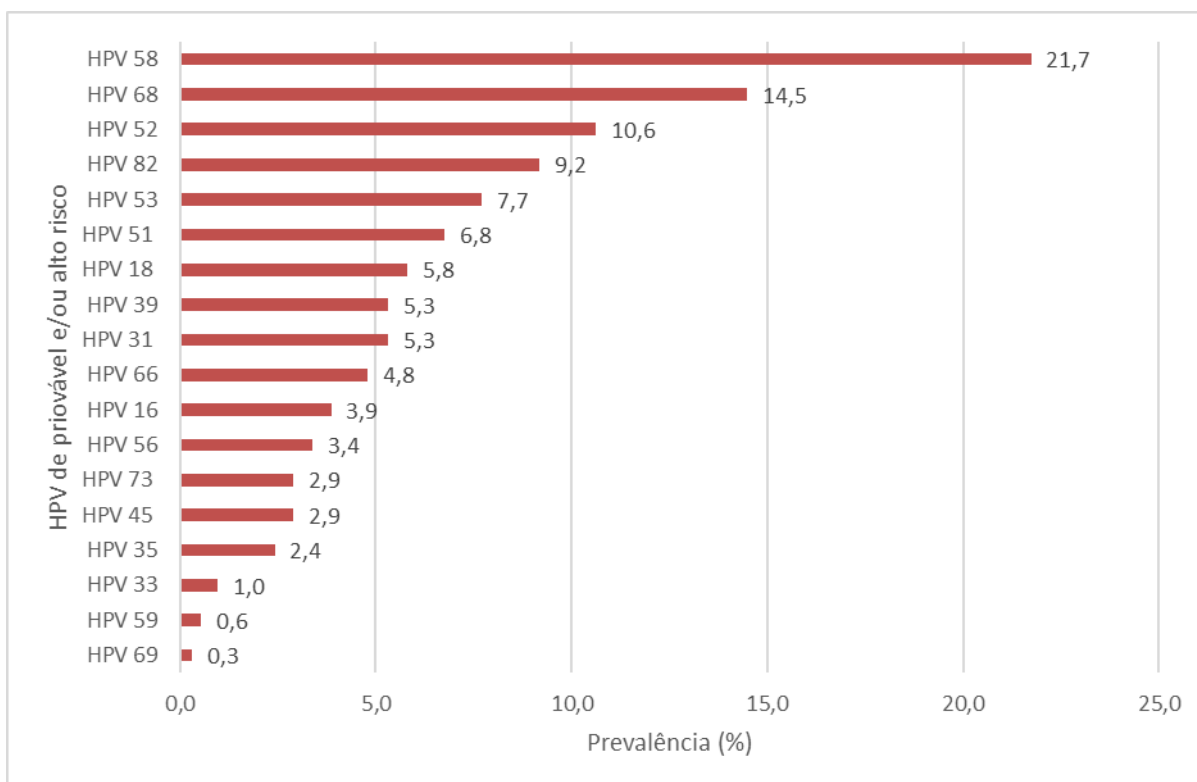


FIGURA 2. Tipos de HPV de alto risco em mulheres com HIV/Aids. Ambulatório do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória/ES (n = 207)

Tabela 3. Associação entre status do HIV e HPV com anormalidades citológicas

Variáveis	CO alterado*		p-valor
	Prevalência (%)	RP (IC 95%)	
CD4 em duas categorias			0,856
<= 499	8,4	Ref.	
500 ou mais	7,5	0,9 (0,3; 3,0)	
Carga viral			0,136
<20	7,4	Ref.	
≥20	17,7	2,4 (0,8; 7,5)	
Usa inibidor protease			0,179
Não	5,3	Ref.	
Sim	10,6	2,0 (0,7; 5,5)	
Tempo de uso de TARV (anos)			0,207
0 a 4	14,3	2,0 (0,7; 5,6)	
>4	7,3	Ref.	
HPV 16			0,648
Não	8,0	Ref.	
Sim	12,5	1,6 (0,2; 10,4)	
HPV 18			0,001
Não	6,7	Ref.	
Sim	33,3	5,0 (1,9; 13,1)	
HPV 58			0,050
Não	6,2	Ref.	
Sim	15,6	2,5 (1,0; 6,3)	
Múltiplo genótipo			0,073
Não	4,7	Ref.	
Sim	11,9	2,5 (0,9; 6,9)	

p-valor teste Wald. *CO: Teste de citologia oncológica

APÊNDICE D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

08/11/2024, 20:49

Revista de Saúde Pública - Manuscript ID RSP-2024-6592.htm

De: Maria do Carmo de Oliveira <onbehalf@manuscriptcentral.com>
Enviado em: sexta-feira, 6 de setembro de 2024 14:00
Para: waltesia68@hotmail.com
Cc: waltesia68@hotmail.com; tania.reuter@gmail.com;
pam.cris.gaspar@gmail.com; doutornacal@gmail.com;
giovannabarille120@gmail.com; neide.tosato@gmail.com;
mariangelafreitassilveira@gmail.com; angelica.miranda@ufes.br
Assunto: Revista de Saúde Pública - Manuscript ID RSP-2024-6592

Sinalizador de acompanhamento: Acompanhar
Status do sinalizador: Sinalizada

06-Sep-2024

Prezado(a) Dr. Rocha:

Seu manuscrito intitulado "Fatores Associados e Prevalência de HPV de Alto Risco em Mulheres com HIV/Aids" foi submetido online com sucesso e está sendo considerado para publicação em Revista de Saúde Pública.

Seu ID do Manuscrito é RSP-2024-6592.

Por favor, mencione o ID do Manuscrito acima em toda futura correspondência ou chamada telefônica para questionamento. Se houver alguma alteração em seu endereço ou e-mail, por favor faça login em Manuscritos ScholarOne em <https://mc04.manuscriptcentral.com/rsp-scielo> e altere sua informação de usuário.

Você também pode verificar o status de seu manuscrito a qualquer momento na Central do Autor logando em <https://mc04.manuscriptcentral.com/rsp-scielo>.

Obrigado por submeter seu manuscrito para Revista de Saúde Pública.

Atenciosamente,
Revista de Saúde Pública Secretaria Editorial