



**A.C. Camargo Cancer Center**

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO DE LESÕES HPV-  
INDUZIDAS DE ALTO GRAU DE COLO UTERINO ENTRE  
PACIENTES HIV-POSITIVO E HIV-NEGATIVO: UM  
ESTUDO DE COORTE DE 10 ANOS.**

**FLÁVIA WERNER DA ROCHA JESUINO**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com  
a Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI/SC para a  
obtenção do título de Doutor em Ciências**

**Área de Concentração: Oncologia**

**Orientador: Prof. Dr. Levon Badiglian Filho**

**São Paulo**

**2023**

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

**Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente**

**Jesuino, Flávia Werner da Rocha.**

**COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO DE LESÕES HPV-INDUZIDAS DE ALTO GRAU DE COLO UTERINO ENTRE PACIENTES HIV-POSITIVO E HIV-NEGATIVO: UM ESTUDO DE COORTE DE 10 ANOS. / Flávia Werner da Rocha Jesuino. São Paulo, 2023.**

**122f.**

**Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.**

**Orientador: Levon Badiglian Filho.**

**1. Papilomavírus Humano, 2. Neoplasias do colo do útero, 3. Vírus da imunodeficiência humana**

**CDU 616**

**Flávia Werner da Rocha Jesuino**

**Titulo Comparação da evolução de lesões HPV-induzidas de alto grau de colo uterino entre pacientes HIV-positivo e HIV-negativo: um estudo de coorte de 10 anos.**

**Aprovado em: 18/08/2023**

**Banca Examinadora**

**Orientador: Levon Badiglian Filho**  
**Instituição: Fundação Antônio Prudente**

**Membro da banca: Glauco Baiocchi Neto**  
**Instituição: Fundação Antônio Prudente**

**Membro da banca: Sophie Françoise Mauricette Derchain**  
**Instituição: Unifesp**

**Membro da banca: Ricardo dos Reis**  
**Instituição: Hospital de Amor Barretos**

**Membro da banca: Roney Cesar Signorini Filho**  
**Instituição: Hospital Pérola Byington**

*Dedico este trabalho ao meu marido Alessandro e aos meus pais, que sempre me apoiaram em todos os momentos, ajudando-me a chegar a este ponto do caminho. As minhas filhas, Alice e Helena, que espero que tenham sempre muito orgulho de sua mãe...*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus por me permitir aproveitar as oportunidades da vida com saúde e disposição; Agradeço aos professores do Programa de Pós-Graduação, por sua dedicação, preocupação e disponibilidade de seus tempos e por todo o conhecimento transmitido a nós mesmo à distância; Aos meus pais, meus maiores incentivadores neste projeto e no meu desenvolvimento pessoal e profissional; Ao meu marido, Alexsandro, por me apoiar em cada decisão e me tranquilizar nos momentos mais difíceis, por todo o amor e carinho que compartilhamos; As minhas filhas, que estiveram e estão ao meu lado, me ajudando e me fazendo uma pessoa mais feliz. Aos técnicos do laboratório do Programa de Pós-Graduação, pela inestimável colaboração no meu aprendizado; A todos aqueles que, direta ou indiretamente, participaram da elaboração deste trabalho, contribuindo para a sua conclusão.

## RESUMO

Jesuino, F.W.R. **Comparação da evolução de lesões HPV induzidas de alto grau de colo uterino entre pacientes HIV-positivo e HIV-negativo, atendidas no ano de 2008 e 2009, por período de 10 anos.** São Paulo; 2023. [Tese de Doutorado-Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente, em Parceria com a Universidade do Vale do Itajaí-UNIVALI].

No Brasil, o câncer de colo de útero é a segunda causa de morte por neoplasias malignas ginecológicas na mulher. É uma preocupação crescente para as pessoas infectadas pelo HIV. O câncer de colo de útero é considerado uma doença definidora de AIDS. **Objetivos:** Comparar a evolução de lesões HPV-induzidas de alto grau de colo uterino entre pacientes HIV+ e HIV-. **Métodos:** Incluídas pacientes HIV+ e HIV- de uma coorte após terem sido submetidas à conização e acompanhadas por até 10 anos do programa de rastreamento de lesões cervicais de alto grau do município de Itajaí – SC e no Hospital AC Camargo – SP, e seguidas por período de 10 anos. Realizou-se a avaliação da evolução das lesões HPV-induzidas em mulheres infectadas pelo HIV, em comparação com a população em geral. Os grupos foram comparados considerando-se variáveis de dados clínicos, cirúrgicos e anatomopatológicos. Estudadas as variáveis possivelmente confundidoras: idade no tratamento e ao final do seguimento, grau histológico da doença intraepitelial tratada, comprometimento de margens, adequação da colposcopia no seguimento, contagem de linfócitos CD4+, adesão à terapia antirretroviral e recorrência o diagnóstico histopatológico de LIEAG. **Resultados:** Das 195 pacientes, 51 eram HIV+ (26,2%) e 144 HIV- (73,8%). A idade da menarca e da sexarca foram mais precoces para as HIV+. Paridade e número de gestações em maior número para HIV+. A escolaridade foi menor para HIV+. O tabagismo foi mais frequente entre HIV+. Margem cirúrgica comprometida encontrada em 33,3% das HIV+ e em 16,7% das HIV-. Risco de recorrência de 37,3% HIV+ e 13,9% para HIV-. Sobrevida menor para HIV+. **Conclusão:** Mulheres HIV+ nesta coorte apresentaram risco de recorrência significativamente maior do que mulheres HIV+, além de menor sobrevida geral.

**Palavras-chave:** Infecções do Sistema Genital, doenças virais sexualmente transmissíveis, Papilomavírus Humano, Neoplasias do colo do útero, HIV.

## SUMMARY

Jesuino, F.W.R. **Comparison of the evolution of induced HPV lesions of high grade of the uterine cervix between HIV-positive and HIV-negative patients, treated in 2008 to 2017, for a period of 10 years** São Paulo; 2023. [Tese de Doutorado-Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente, em Parceria com a Universidade do Vale do Itajaí-UNIVALI].

**Context:** In Brazil, cervical-uterine cancer is the second leading cause of death from malignant neoplasms in women. It is a growing concern for people infected with HIV. Cervical cancer is considered an AIDS-defining disease. **Objectives:** To compare the evolution of high-grade HPV-induced cervical lesions between HIV+ and HIV- patients. **Methods:** HIV+ and HIV- patients were included in a cohort after undergoing EZT (excision of the transformation zone) in the period from: 01/01/2008 to 12/31/2017 participants in the high-grade cervical lesions screening program in the municipality of Itajaí – SC and at Hospital AC Camargo – SP for a period of 10 years. An evaluation of the evolution of HPV lesions induced in HIV-infected women was carried out, in comparison with the general population. The possibly confounding variables were studied: age at treatment and at the end of follow-up, histological grade of treated intraepithelial disease, compromised margins, adequacy of colposcopy during follow-up, CD4+ lymphocyte count, adherence to antiretroviral therapy and recurrence of the histopathological diagnosis of SAIL. **Results:** Of the 195 patients, 51 were HIV+ (26.2%) and 144 HIV- (73.8%). The age of menarche and sexarche were earlier for HIV+ women. Parity and number of pregnancies in greater numbers for HIV+. Schooling was lower for HIV+. Smoking was more frequent among HIV+. Compromised surgical margin found in 33.3% of HIV+ and 16.7% of HIV-. Recurrence risk of 37.3% for HIV+ and 13.9% for HIV-. Shorter survival for HIV+. **Conclusion:** HIV+ women in this cohort had a significantly higher risk of recurrence than HIV+ women, in addition to lower overall survival.

**Key words:** Genital System Infections, sexually transmitted viral diseases, Human Papillomavirus, Cervical Neoplasms, HIV.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Distribuição da incidência e mortalidade câncer cervical no mundo.....	02
<b>Figura 2</b> Taxa de incidência dos canceres no mundo em mulheres de todas as idades no ano de 2018.....	03
<b>Figura 3</b> Prevalência de Câncer cervical no mundo. Distribuição nos países em relação ao mundo no últimos 5 anos.....	03
<b>Figura 4</b> Prevalência de Câncer cervical na América Latina e Caribe 2020. Distribuição nos países em relação ao mundo no últimos 5 anos.....	04
<b>Figura 5</b> População do estudo. Correspondência entre pacientes HIV negativas e HIV positivas na amostra total do estudo. Hospital A.C. Camargo – São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	24
<b>Figura 6</b> Descrição da casuística – Prevalência de tabagismo na amostra total de pacientes. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	26
<b>Figura 7</b> Descrição da casuística – Frequência dos resultados de exames citopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	30
<b>Figura 8</b> Descrição da casuística – Frequência dos resultados de exames anatomopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	31
<b>Figura 9</b> Descrição da casuística – Resultado anatomopatológico da peça cirúrgica da exérese da lesão cervical no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.....	33
<b>Figura 10</b> Descrição da casuística – Frequência de margem endocervical comprometidas na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	34
<b>Figura 11</b> Descrição da casuística – Frequência de margem ectocervical comprometidas na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	34
<b>Figura 12</b> Descrição da casuística – Frequência (por contagem) de margem endocervical ou ectocervical comprometidas em relação ao tabagismo na população geral do estudo. Hospital	

A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	35
<b>Figura 13</b> Descrição da casuística – Frequência (por porcentagem) de margem endocervical ou ectocervical comprometidas em relação ao tabagismo na população geral do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	36
<b>Figura 14</b> Descrição da casuística – Frequência de margem endocervical ou ectocervical comprometidas em relação ao produto caf/cone na população geral do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	37
<b>Figura 15</b> Descrição da casuística – Frequência de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	44
<b>Figura 16</b> Descrição da casuística – Frequência dos resultados dos exames de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	45
<b>Figura 17</b> Descrição da casuística – Status final das pacientes do estudo após a exérese cirúrgica da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	47
<b>Figura 18</b> População HIV positiva – Características de 48 pacientes HIV positivas em relação ao tabagismo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	49
<b>Figura 19</b> População HIV positiva – Tabulação cruzada do produto do caf/cone e a contagem de CD4. Desconsiderou-se peça negativa. Coletas no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.....	50
<b>Figura 20</b> Comparação entre o grupos. Distribuição das pacientes com relação ao nível de escolaridade. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	55
<b>Figura 21</b> Comparação entre os grupos – Prevalência de tabagismo entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	57
<b>Figura 22</b> Comparação entre os grupos – Frequência dos resultados de exames citopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão entre as pacientes	

HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	61
<b>Figura 23</b> Comparação entre os grupos. Tabulação cruzada entre produto do caf/cone e a citologia oncológica pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre o produto cirúrgico e a citologia oncológica. Desconsiderou-se peça negativa. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	63
<b>Figura 24</b> Comparação entre os grupos. Frequência de margem endocervical comprometida na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	64
<b>Figura 25</b> Comparação entre os grupos. Frequência de margem ectocervical comprometida na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	65
<b>Figura 26</b> Comparação entre os grupos – Frequência de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV- e HIV+. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	70
<b>Figura 27</b> Comparação entre os grupos – Sobrevida acumulativa ao longo dos meses de acompanhamento entre HIV- e HIV+.....	74

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Descrição da casuística – Apresentação amostral das pacientes do estudo e a porcentagem entre pacientes HIV positivas e HIV negativas. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	23
<b>Tabela 2</b> Descrição da casuística – estatística descritiva da idade e de variáveis relacionadas ao histórico reprodutivo e sexual. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	24
<b>Tabela 3</b> Descrição da casuística – Distribuição das pacientes do estudo com relação ao nível de escolaridade. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	25
<b>Tabela 4</b> Descrição da casuística – Frequência de hipertensão arterial crônica (HAS) e diabetes <i>melitus</i> (DM) na amostra total de pacientes. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	25
<b>Tabela 5</b> Descrição da casuística – Prevalência de tabagismo na amostra total de pacientes. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	26
<b>Tabela 6</b> Descrição da casuística – Frequência do uso de imunossupressores nas pacientes do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	27
<b>Tabela 7</b> Descrição da casuística – Frequência de radioterapia nas pacientes do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	27
<b>Tabela 8</b> Descrição da casuística – Motivos para o uso de radioterapia nas pacientes do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	27
<b>Tabela 9</b> Descrição da casuística – Estatística descritiva do uso de métodos anticoncepcionais. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	28
<b>Tabela 10</b> Descrição da casuística – Frequência de menopausa das pacientes do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	28

<b>Tabela 11</b> Descrição da casuística – Frequência de ciclos eumenorreicos das pacientes do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	28
<b>Tabela 12</b> Descrição da casuística – Frequência de cirurgia pélvica anterior nas pacientes do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	29
<b>Tabela 13</b> Descrição da casuística – Frequência dos resultados de exames citopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	29
<b>Tabela 14</b> Descrição da casuística – Frequência dos resultados de exames anatomopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	30
<b>Tabela 15</b> Descrição da casuística – Frequência dos resultados de exames anatomopatológicos diagnósticos de alterações vaginais. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	31
<b>Tabela 16</b> Descrição da casuística – Resultado anatomopatológico da peça cirúrgica da exérese da lesão cervical no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.....	32
<b>Tabela 17</b> Descrição da casuística – Frequência de margem endocervical ou ectocervical comprometidas na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	33
<b>Tabela 18</b> Descrição da casuística – Frequência de margem endocervical ou ectocervical comprometidas em relação ao tabagismo na população geral do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	35
<b>Tabela 19</b> Descrição da casuística – Frequência de margem endocervical ou ectocervical comprometidas em relação ao produto caf/cone na população geral do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	36
<b>Tabela 20</b> Tabulação cruzada entre citologia oncológica pré-caf/cone e biópsia de colo pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre os métodos diagnósticos de lesões de alto grau de colo uterino. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	38
<b>Tabela 21</b> Tabulação cruzada entre citologia oncológica pré-caf/cone e biópsia de colo pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre os métodos diagnósticos de lesões de alto grau de	

colo uterino. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	38
<b>Tabela 22</b> Tabulação cruzada entre produto do caf/cone e biópsia de colo pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre o produto cirúrgico e a biópsia de colo uterino. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	39
<b>Tabela 23</b> Tabulação cruzada entre produto do caf/cone e biópsia de colo pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre o produto cirúrgico e a biópsia de colo uterino. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	39
<b>Tabela 24</b> Tabulação cruzada entre produto do caf/cone e a citologia oncológica pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre o produto cirúrgico e a citologia oncológica. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	40
<b>Tabela 25</b> Tabulação cruzada entre produto do caf/cone e citologia oncológica pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre o produto cirúrgico e a citologia oncológica pré-caf/cone. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	40
<b>Tabela 26</b> Descrição da casuística – Tipo de procedimento realizado como tratamento da lesão de alto grau de colo uterino. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	41
<b>Tabela 27</b> Descrição da casuística – Frequência de complicações imediatas após o procedimento cirúrgico de exérese da lesão de alto grau de colo uterino. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	41
<b>Tabela 28</b> Descrição da casuística – Prevalências dos exames de acompanhamento após a exérese cirúrgica da lesão cervical Hospital. A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	42
<b>Tabela 29</b> Descrição da casuística – Número de gestações, partos e abortamentos ocorridos após 10 anos de acompanhamento nas pacientes avaliadas no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.....	42
<b>Tabela 30</b> Descrição da casuística – Frequência de incompetência istmocervical de gestações ocorridas após o tratamento cirúrgico da exérese da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	42

<b>Tabela 31</b> Descrição da casuística – Frequência de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	43
<b>Tabela 32</b> Descrição da casuística – Frequência de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical em relação a margem comprometida ou livre de lesão. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	44
<b>Tabela 33</b> Descrição da casuística – Frequência dos resultados dos exames de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	45
<b>Tabela 34</b> Descrição da casuística – Frequência de tratamento de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.....	46
<b>Tabela 35</b> Descrição da casuística – Status final das pacientes do estudo após a exérese cirúrgica da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	46
<b>Tabela 36</b> População HIV positiva – Frequência de adesão ao tratamento antirretroviral entre as pacientes HIV positivas no momento do diagnóstico da lesão de alto grau. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	47
<b>Tabela 37</b> População HIV positiva – Tempo em meses de HIV positivo com relação a lesão alto grau e adesão ao tratamento. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	48
<b>Tabela 38</b> População HIV positiva – Características de 48 pacientes HIV positivas em relação ao tabagismo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	48
<b>Tabela 39</b> População HIV positiva – Tempo em meses de HIV positivo com relação a lesão alto grau e tabagismo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	49
<b>Tabela 40</b> População HIV positiva – Tabulação cruzada do produto do caf/cone e a contagem de CD4. Desconsiderou-se peça negativa. Coletas no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.....	50
<b>Tabela 41</b> População HIV positiva – Contagem de células T CD4+ no momento do diagnóstico da lesão de alto grau. Coletas no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.....	51

<b>Tabela 42</b> População HIV positiva – Distribuição das frequências de recidiva / persistência de lesão de colo uterino, de acordo com a contagem de linfócitos CD4+, tendo como cortes: até 200 células/mm <sup>3</sup> ; de 200-400 células/mm <sup>3</sup> e mais de 400 células/mm <sup>3</sup> .....	51
<b>Tabela 43</b> Comparação entre os grupos. Distribuição das pacientes com relação a idade de aparecimento da lesão de alto grau: antes dos 25 anos e após os 25 anos, comparação entre pacientes HIV + e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	52
<b>Tabela 44</b> Comparação entre os grupos – estatística descritiva da idade e de variáveis relacionadas ao histórico reprodutivo e sexual. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	53
<b>Tabela 45</b> Comparação entre o grupos. Distribuição das pacientes com relação ao nível de escolaridade. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	55
<b>Tabela 46</b> Comparação entre os grupos – Frequência de hipertensão arterial crônica (HAS) e diabetes <i>melitus</i> (DM) entre pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	56
<b>Tabela 47</b> Comparação entre os grupos – Prevalência de tabagismo entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	56
<b>Tabela 48</b> Comparação entre os grupos – Frequência do uso de imunossupressores entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	57
<b>Tabela 49</b> Comparação entre os grupos – Frequência do uso de radioterapia prévia entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	57
<b>Tabela 50</b> Comparação entre os grupos – Estatística descritiva do uso de métodos anticoncepcionais entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	58
<b>Tabela 51</b> Comparação entre os grupos – Frequência de menopausa entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	59
<b>Tabela 52</b> Comparação entre os grupos – Frequência de ciclos eumenorreicos entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	59

<b>Tabela 53</b> Comparação entre os grupos – Frequência de cirurgia pélvica prévia entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	59
<b>Tabela 54</b> Comparação entre os grupos – Frequência dos resultados de exames citopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	60
<b>Tabela 55</b> Comparação entre os grupos – Frequência dos resultados de exames anatomopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	61
<b>Tabela 56</b> Comparação entre os grupos – Frequência dos resultados de exames anatomopatológicos diagnósticos de alterações vaginais pré exérese da lesão entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	61
<b>Tabela 57</b> Comparação entre os grupos – Produto do Caf ou cone da exérese cirúrgica da lesão de colo uterino entre as pacientes HIV+ e HIV-. Considerou-se peça negativa. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	62
<b>Tabela 58</b> Comparação entre os grupos. Tabulação cruzada entre produto do caf/cone entre HIV+ e HIV-. Avaliação da concordância entre o produto cirúrgico e a citologia oncológica. Desconsiderou-se peça negativa. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	62
<b>Tabela 59</b> Comparação entre os grupos. Frequência de margem endo ou ectocervical comprometida na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	63
<b>Tabela 60</b> Comparação entre os grupos. Frequência de margem endocervical comprometida na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	64
<b>Tabela 61</b> Comparação entre os grupos. Frequência de margem ectocervical comprometida na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	64

<b>Tabela 62</b> Comparação entre os grupos – Tipo de procedimento realizado como tratamento da lesão de alto grau de colo uterino entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	66
<b>Tabela 63</b> Comparação entre os grupos. Frequência de complicação imediata no tratamento da lesão de alto grau de colo uterino entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	66
<b>Tabela 64</b> Comparação entre os grupos. Prevalências dos exames de acompanhamento após a exérese cirúrgica da lesão cervical entre os grupos. Hospital. A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	67
<b>Tabela 65</b> Comparação entre os grupos – Número de gestações, partos e abortamentos ocorridos após 10 anos de acompanhamento nos grupos de pacientes no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.....	68
<b>Tabela 66</b> Comparação entre os grupos – Frequência de incompetência istmocervical de gestações ocorridas após o tratamento cirúrgico da exérese da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV- e HIV+. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	68
<b>Tabela 67</b> Comparação entre os grupos – Frequência de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV- e HIV+. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	69
<b>Tabela 68</b> Comparação entre os grupos – Método diagnóstico da recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV- e HIV+. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	70
<b>Tabela 69</b> Comparação entre os grupos – Resultado do exame que diagnosticou a recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	71
<b>Tabela 70</b> Comparação entre os grupos – Tratamento da recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	71
<b>Tabela 71</b> Comparação entre os grupos – Como a recidiva foi tratada e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	72
<b>Tabela 72</b> Comparação entre os grupos – <i>Status</i> final das pacientes do estudo após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....	73

**Tabela 73** Comparação entre os grupos – Status final resumido das pacientes do estudo após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....73

**Tabela 74** – Comparação entre os grupos – Status final resumido das pacientes do estudo após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV-, excluíse CEC no cone/CAF. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.....74

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ACOG** Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas
- AIDS** síndrome da imunodeficiência adquirida SIDA (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*)
- AIS** adenocarcinoma *in situ*
- AGC** células glandulares atípicas (*atypical glandular cells*)
- ASC-H** células escamosas atípicas de significado indeterminado em que não se pode afastar lesão de alto grau (*atypical squamous cells cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion*)
- AMFRI** Associação dos municípios da Foz do rio Itajaí Açu
- FIGO** Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*)
- HIV** vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency viroses*)
- HPV** Papilomavírus Humano (*Human Papillomavirus*)
- IARC** Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer*)
- IBGE** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- LEEP** Excisão Eletrocirúrgica em alça (*loop electrosurgical excision procedure*)
- LIEAG** lesão intraepitelial escamosa de alto grau **HSIL**
- LIEBG** lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
- LLETZ** large-loop excision of the transformation zone (EZT) exérese eletrocirúrgica da zona de transformação do colo uterino
- INCA** Instituto Nacional de Câncer
- IST** infecção sexualmente transmissível
- NIC** neoplasia intraepitelial cervical
- OMS** Organização Mundial de Saúde
- PAP** Papanicolaou

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>01</b>
1.1	Câncer de colo uterino.....	01
1.2	Fatores de risco para o desenvolvimento de lesões precursoras do câncer cervical.....	05
1.3	A infecção por HPV na carcinogênese cervical.....	06
1.3.1	História natural da infecção genital pelo vírus HPV.....	07
1.3.2	A genotipagem da infecção por HPV na carcinogênese do colo uterino.....	08
1.4	A História natural da LIEAG.....	09
1.5	O vírus da imunodeficiência humana HIV.....	09
1.5.1	Relação entre a lesão intraepitelial cervical e a infecção pelo vírus HIV.....	10
1.6	Prevenção do câncer de colo de útero.....	12
1.7	Rastreamento do câncer de colo uterino.....	12
1.7.1.	A Colpocitologia Oncótica no Rastreamento do câncer de colo uterino.....	12
1.7.2	O rastreamento da lesão precursora de câncer cervical no HIV positivo.....	15
1.8	O tratamento da neoplasia intraepitelial de alto grau.....	16
1.8.1	O tratamento da neoplasia intraepitelial de alto grau no HIV positivo.....	17
1.9	O risco de persistência, recorrência e/ou progressão da LIEAG.....	17
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
2.1	Objetivo Geral.....	18
2.2	Objetivos Específicos.....	18
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>19</b>
3.1	Tipo de estudo.....	19
3.2	Questão do estudo.....	19
3.3	Local do estudo.....	19
3.4	Instrumentos.....	19
3.5	Amostra.....	21
3.5.1	Crerios de Inclusão.....	21
3.5.2	Crerios de Exclusão.....	21

3.6	Coleta dos dados.....	21
3.7	Apresentação dos resultados.....	22
3.8	Questões éticas.....	22
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
4.1	Descrição da casuística.....	23
4.1.1	População geral.....	23
4.1.2	Dados sócio demográficos, reprodutivos e sexuais da população geral.....	23
4.1.3	Dados clínicos da população geral.....	25
4.1.4	Antecedentes obstétricos e ginecológicos da população geral.....	27
4.1.5	Resultados diagnósticos da população geral.....	29
4.1.6	Concordância dos resultados diagnósticos da população geral.....	37
4.1.7	Método terapêutico da população geral.....	41
4.1.8	Seguimento em 10 anos da população geral.....	42
4.2	População HIV positiva.....	47
4.3	Comparação dos grupos de população com e sem HIV.....	51
4.3.1	Comparação dos dados sócio demográficos, reprodutivos e sexuais entre a população HIV positiva e HIV negativa.....	51
4.3.2	Comparação dos dados clínicos entre a população HIV positiva e HIV negativa.....	55
4.3.3	Comparação dos antecedentes obstétricos e ginecológicos entre a população HIV positiva e HIV negativa.....	58
4.3.4	Comparação dos resultados diagnósticos entre a população HIV positiva e HIV negativa.....	60
4.3.5	Comparação do tratamento entre a população HIV positiva e HIV negativa.....	65
4.3.6	Comparação do seguimento em 10 anos entre a população HIV positiva e HIV negativa.....	66
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>85</b>

<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>88</b>
----------	--	-----------

## **ANEXOS**

<b>Anexo 1</b>	<b>- Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP.....</b>	<b>95</b>
----------------	---	-----------

<b>Anexo 2</b>	<b>- Formulário de coleta de dados.....</b>	<b>96</b>
----------------	---	-----------

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Câncer de colo uterino

Na antiguidade, o útero era apenas o símbolo feminino, principalmente pela sua função de reprodução e gestação que, por sua vez, levava a mulher ao seu papel socialmente esperado: o da maternidade. Contudo, a medicina foi tomando lugar e se posicionando, ampliando o seu conhecimento sobre as doenças ditas ‘das mulheres’ e somente em meados do século XIX surgiu a ginecologia como uma especialidade médica (Carvalho; Queiroz, 2010).

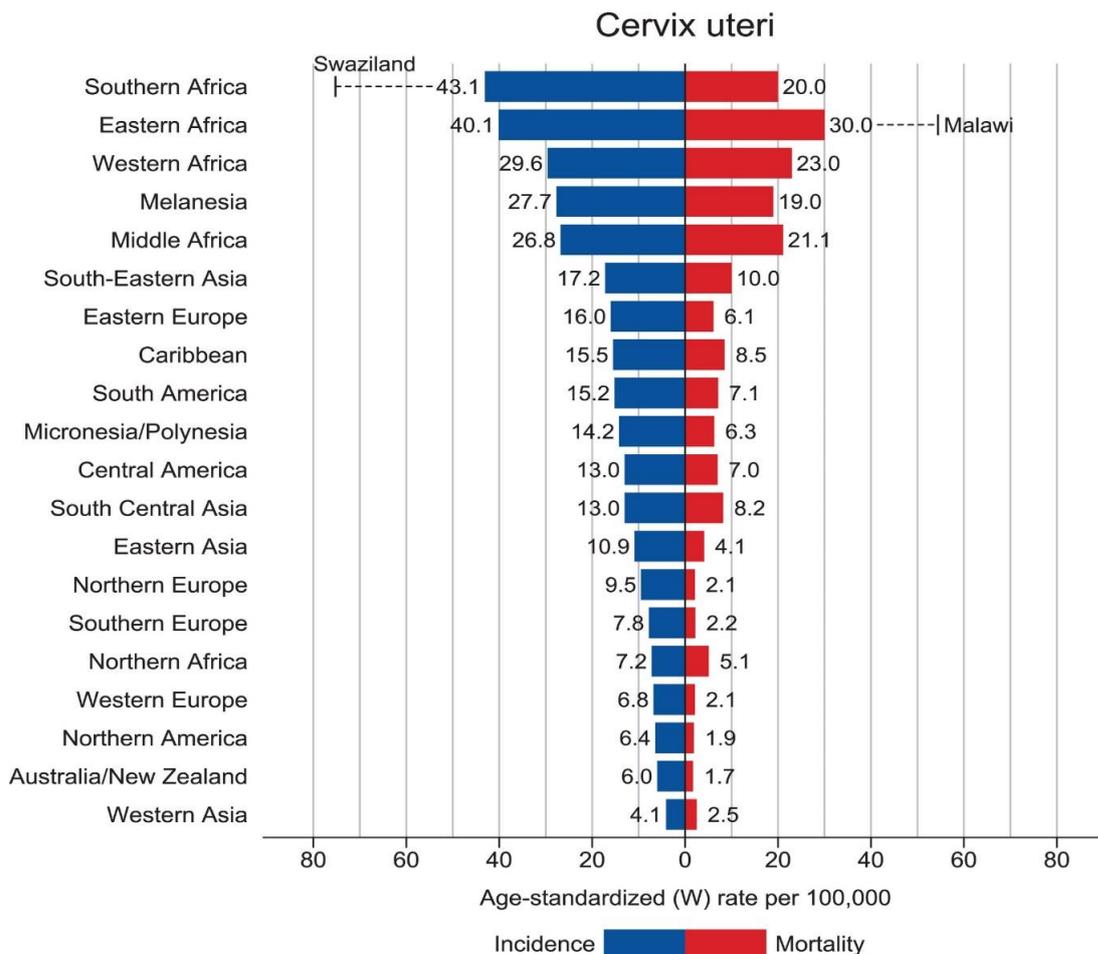
Mesmo hoje com a possibilidade de métodos de rastreamento disponíveis em larga escala, o câncer do colo uterino, apresenta-se como problema de saúde pública no Brasil. Ocupa atualmente, o terceiro lugar em incidência dentre os cânceres da mulher, suplantado apenas pelo câncer de pele não melanoma e de mama. Nas regiões menos favorecidas, como a região Norte e Nordeste do país, o câncer do colo do útero lidera as estatísticas de incidência e mortalidade (AGOFF, et al., 2003). Com relação a mortalidade em mulheres, as maiores frequências encontradas foram: mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%) (INCA, 2015).

O câncer de colo de útero é o segundo principal câncer em todo o mundo (KIM, et al., 2017). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer cervical é uma importante área de atuação para qualquer programa de prevenção do câncer, por causa das altas taxas de morbidade e mortalidade e por seu potencial de prevenção através de programas de rastreamento (FONSECA, et al., 2016). Uma grande maioria, cerca de 85%, do total global do câncer cervical ocorre em regiões menos desenvolvidas (ZHAO, et al., 2017).

O câncer de forma geral, também é um problema de saúde pública mundial, pois segundo a estimativa mundial, realizada em 2012, pelo projeto Globocan/Iarc, apontou que, dos 14 milhões de casos novos estimados, mais de 60% ocorreram em países em desenvolvimento. Para a mortalidade, a situação agrava-se quando se constata que, dos 8 milhões de óbitos previstos, 70% ocorreram nesses mesmos países (INCA, 2015).

O câncer do colo do útero é um dos cânceres mais comuns em mulheres no mundo (GROVER, et al., 2018). O Câncer cervical continua a ser o quarto câncer mais comum entre as mulheres, com a maioria dos casos em regiões menos desenvolvidas (BATEMAN, et al.,

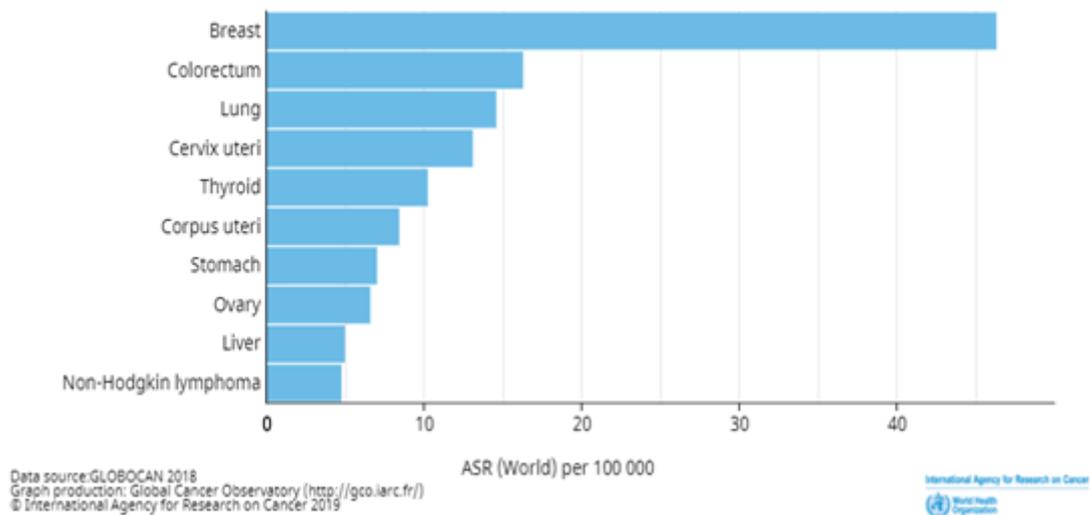
2018). Em 2018, foram estimados 570.000 novos casos de câncer de colo do útero e 311.000 mortes decorrentes deste tipo de câncer em todo o mundo (UNAIDS, 2019). A figura 1 mostra a distribuição do câncer cervical no mundo, sendo as maiores incidência e mortalidade nos continentes africano, caribe e América do Sul. É o quarto câncer mais frequentemente diagnosticado e a quarta principal causa de morte por câncer em mulheres como mostra a figura 2 (BRAY, et al., 2018).



**Fonte:** Global Câncer estatística 2018: GLOBOCAN Estimates.

**Figura 1** - Distribuição da incidência e mortalidade câncer cervical no mundo.

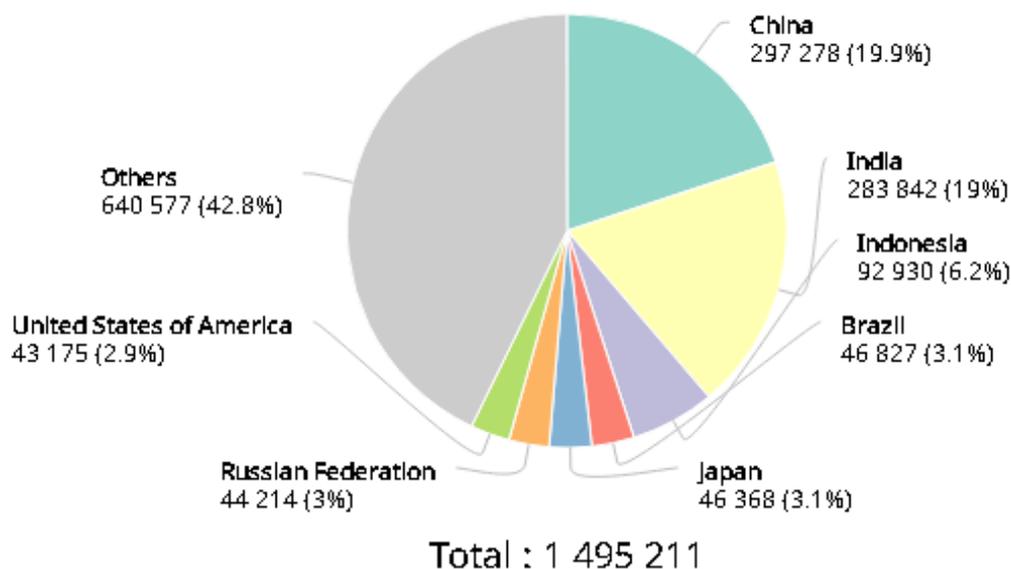
Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, worldwide, females, all ages



**Figura 2** - Taxa de incidência dos cânceres no mundo em mulheres de todas as idades no ano de 2018.

**Fonte:** International Agency for Research on Cancer, 2018.

A China (19,9%) lidera a prevalência do câncer cervical nos últimos 5 anos, considerando todas as idades, seguida pela Índia (19%), Indonésia (6,2%) e Brasil (3,1%), ocupando o quarto lugar empatado com o Japão e com pouca diferença em relação a Rússia (3%). Dados atualizados em 2020 e dispostos na figura 3.

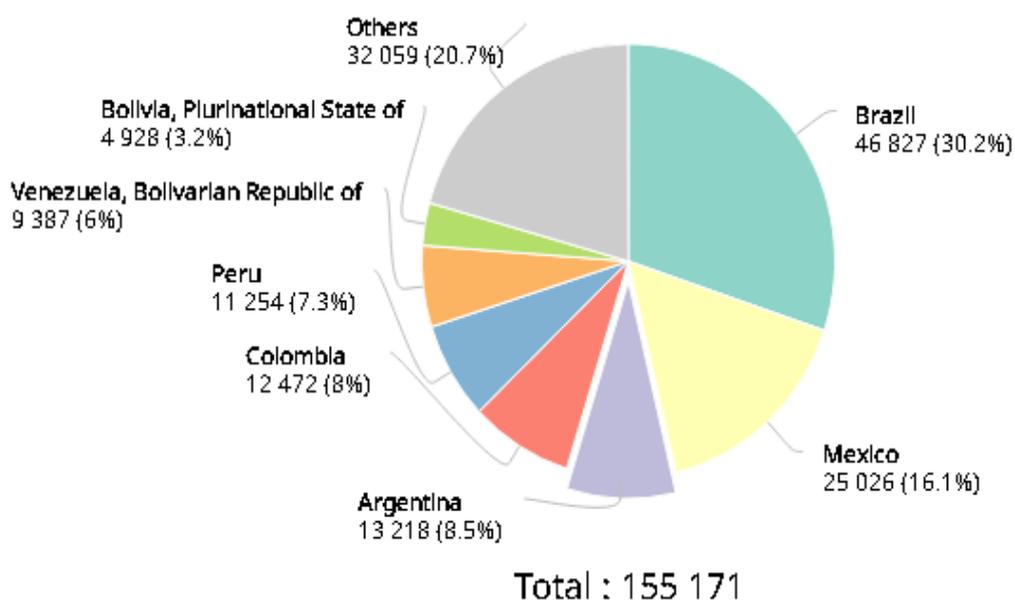


**Fonte:** Globocan 2020.

**Figura 3** - Prevalência de Câncer cervical no mundo. Distribuição nos países em relação ao

mundo no últimos 5 anos.

Ao considerar somente a América Latina e o Caribe, o Brasil lidera a prevalência de câncer cervical nos últimos 5 anos até o ano de 2020, com 30,2%, seguido de México (16,1%) e Argentina (8,5%) (Figura 4).



**Figura 4:** Prevalência de Câncer cervical na América Latina e Caribe 2020. Distribuição nos países em relação ao mundo nos últimos 5 anos.

Fonte: Globocan 2020.

São esperados 704 mil casos novos de câncer cervical no Brasil para cada ano do triênio 2023-2025, com destaque para as regiões Sul e Sudeste, que concentram cerca de 70% da incidência (INCA, 2023). Apesar do fácil diagnóstico com métodos simples, de baixo custo e tratamento acessível, no Brasil cerca de 50% dos casos são diagnosticados em estágios avançados da doença (Ministério da Saúde, 2004). Foi estimada mortalidade de 341.831 em 2020 (GLOBOCAN, 2020). O câncer do colo do útero ocupa a primeira posição em incidência na região norte, segunda posição nas regiões nordeste e centro-oeste e terceira nas regiões sul e sudeste do país (Ministério da Saúde, 2009).

## 1.2 Fatores de risco para o desenvolvimento de lesões precursoras do câncer cervical

Vários fatores de risco para a infecção por Papilomavírus humano (HPV) são conhecidos e muitos atuam também como co-fatores para a sua persistência. Entre eles,

destacam-se: início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros, multiparidade, tabagismo, uso de hormônios, história prévia de infecção sexualmente transmissível (IST) e imunossupressão. A imunossupressão crônica é reconhecida como um dos principais fatores de risco para a infecção pelo HPV, a persistência e, conseqüentemente, o desenvolvimento de lesões do órgão genital induzido pelo HPV (MARTINS; GUIMARÃES; VELARDE, 2016).

A mudança de padrões de comportamento da juventude atual, com diminuição da idade de início da vida sexual e aumento no número de parceiros sexuais, associa-se a maior probabilidade de infecção pelo HPV, contribuindo para aumentar o risco de desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e invasivas da cérvix uterina. Há ainda evidências que as adolescentes e as mulheres jovens são mais vulneráveis à infecção pelo HPV por razões biológicas. Embora predominem as lesões de baixo grau entre as adolescentes, há risco de desenvolvimento de alterações com maior grau de displasia naquelas portadoras de subtipos oncogênicos 16. O aumento da frequência de lesões pré-neoplásicas cervicais em adolescentes aponta para a necessidade de investigação do comportamento dessas alterações nessa faixa etária, cuja compreensão poderá auxiliar o desenvolvimento de mecanismos de intervenção que reduzam as taxas de morbimortalidade por essa neoplasia (PEDROSA; MATTOS; KOIFMAN, 2008).

Também foi observado que entre as mulheres de todas as idades, aquelas positivas para HPV 16 e/ou HPV 18/45 apresentaram risco 4,2 vezes maior de ter uma lesão de alto grau do que aquelas com resultados positivos para outros tipos de HPV de alto risco. A prevalência de LIEAG em mulheres positivas para HPV 16 e HPV 18/45 foi de 35,0% e 11,9%, respectivamente. O risco relativo para LIEAG em mulheres positivas para HPV 16 e/ou HPV 18/45 em comparação com mulheres positivas para outros genótipos HR-HPV foi de 4,2 vezes.

A infecção por subtipos oncogênicos do papilomavírus humano (HPV) constitui o fator causal primário para o desenvolvimento da neoplasia invasora do colo uterino (SCHLECHT, et al., 2001), sendo identificada em quase a totalidade dos carcinomas cervicais (BRALY, et al., 1996).

Este câncer é quase exclusivamente (99,7%) associado à infecção persistente por tipos de HPV considerados de alto potencial oncogênico, principalmente os tipos 16 e 18 (WALBOOMERS, et al. 1999; HSU, et al., 2017).

Esse vírus é adquirido através de transmissão sexual, freqüentemente em faixas etárias jovens, constituindo uma das infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) mais comuns entre adolescentes, com prevalência de 30% a 50% nessa faixa etária (WINER, et al., 2003). Em

estudo de revisão de Fedrizzi, et al. (2011), a prevalência do HPV na população de mulheres brasileiras varia de 21 a 48%, em que os HPV de alto risco foram encontrados em 48 a 53% delas.

### **1.3 A infecção por HPV na carcinogênese cervical**

O HPV foi considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) o agente etiológico do câncer do colo uterino, evidenciado pelo intermédio de estudos epidemiológicos e moleculares (MAIA, et al., 2016). A infecção por tipos de alto risco de HPV é necessária para o desenvolvimento de câncer cervical invasivo (HAWES, et al., 2006). Este é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do câncer cervical (GROVER, et al., 2018).

A história natural das neoplasias intra-epiteliais cervicais mostra que se trata de um processo multifatorial, no qual o HPV é necessário, mas não suficiente, para ocasionar o aparecimento da lesão. Desse modo, vários fatores poderão exercer papel importante tanto no surgimento como na evolução das lesões (ZIMMERMANN, 2006).

A infecção por HPV é uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns e a exposição estimada do público em geral varia de 70% nos Estados Unidos para 95% em alguns países africanos (MARTINS; GUIMARÃES; VELARDE, 2016). A atividade metaplásica na junção escamocolunar fornece uma área ideal para o crescimento e infecção de vírus patogênicos, como o HPV, e pode eventualmente levar ao desenvolvimento de câncer cervical (KIM, et al., 2017).

Uma vez que o papel da infecção por HPV em relação ao câncer cervical foi estabelecido, foram identificados mais de 120 genótipos de HPV, sendo 15 classificados como tipos oncogenicamente de alto risco (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 69) (HSU, et al., 2017). O HPV 16 é considerado o tipo mais infeccioso, seguido do HPV 18.

Cerca de 71% do câncer cervical é associada a infecção do 16 e 18. No entanto, na Ásia, HPV 58 e HPV 52 são relatados às vezes como o segundo genótipo mais comum (KIM, et al., 2017).

Em uma análise de 1.997 mulheres, na China, o HPV16 foi o genótipo predominante de HPV de alto risco e foi atribuído a 52,2% das lesões de alto grau. Outros genótipos importantes que se correlacionaram com lesões alto grau foram HPV 33, 51, 52 e 58. HPV 52, 31, 16, 33, 39 e 56 foram mais prevalentes nas lesões de baixo grau, totalizando 89,7% de todas essas lesões (ZHAO, et al., 2017).

### 1.3.1 História natural da infecção genital pelo vírus HPV

Quanto à patogênese do processo, sabe-se que as oncoproteínas E6 e E7 do HPV são as 2<sup>as</sup> proteínas oncogênicas mais importantes necessárias para a carcinogênese cervical, e são conhecidas por ativar vias oncogênicas e reprimir vias de supressão de tumores (HAWES, et al., 2006). A degradação de p53 aumentando a expressão da telomerase por E6 e ligando-se à proteína retinoblastoma via E7, resulta em desregulação do ciclo celular hospedeiro e crescimento celular (HSU, et al., 2017).

Apesar desses potenciais patogênicos do vírus, um grande percentual de mulheres infectadas pelo HPV não desenvolve doença invasiva ou mesmo precursora do colo uterino, pois elimina o vírus por um processo natural (*clearance*). Provavelmente este processo de eliminação natural envolve mecanismos de imunidade celular (MAIA, et al., 2016; FEMINA, 2022). A maior parte da infecção por HPV é transitória, mas a infecção persistente com HPV de alto risco com duração superior a 2 anos pode se desenvolver em neoplasia intraepitelial cervical de alto grau. No entanto, a infecção com HPV de alto risco é necessária, mas não é suficiente para causar câncer cervical, outros fatores, como alterações epigenéticas, também são essenciais no desenvolvimento do câncer cervical. Fatores genéticos ou ambientais também podem contribuir para a progressão das lesões cervicais (ZHAO, et al., 2017).

Então, o HPV é considerado a causa de câncer do colo do útero, com 12 tipos oncogênicos classificados como carcinogênicos do grupo 1 pelo IARC (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer), outros co-fatores importantes incluem imunossupressão (particularmente o vírus da imunodeficiência humana), tabagismo, paridade (maior número de gestações a termo aumenta o risco) e uso de contraceptivos orais (BRAY, et al., 2018).

### 1.3.2 A genotipagem da infecção por HPV na carcinogênese do colo uterino

Vários estudos na atualidade, destacam a importância da genotipagem como ferramenta valiosa para identificar grupos de alto risco entre as mulheres positivas para HPV e para aumentar a especificidade do teste de HPV. Essas observações sugerem a necessidade de um novo tipo de manejo de mulheres positivas para o HPV nos países em desenvolvimento.

As atenções voltam-se para os tipos de HPV 16, 18 ou 45, de fato, o alto risco relativo do desenvolvimento de lesões de alto grau combinado com altas taxas de abandono

do seguimento devido à baixa adesão das pacientes, sugere optar pelo tratamento imediato de mulheres com estes tipos de HPV (KUNCKLER, et al., 2017).

Isso pode transmitir informações valiosas sobre o risco de câncer cervical. Além disso, os resultados ajudarão a informar os clínicos e os profissionais de saúde sobre o gerenciamento personalizado adequado de anormalidades de triagem e estratégias de acompanhamento para a população de triagem (ZHAO, et al., 2017).

Mulheres com genótipos de HPV de alto risco e infecção persistente pelo HPV têm um risco aumentado de serem diagnosticadas com lesões de alto risco após a biópsia (KIM, et al., 2017). Uma vez que a infecção por HPV é preditiva do risco subsequente de desenvolver neoplasia intraepitelial cervical, a genotipagem para HPV de alto risco pode identificar as mulheres com maior risco de desenvolver neoplasia intraepitelial cervical de alto grau ou pior e podem também justificar um manejo menos agressivo das infecções por HPV de baixo risco (ZHAO, et al., 2017).

#### **1.4 A História natural da LIEAG**

Com a evolução no cuidado às doenças femininas, alguns procedimentos terapêuticos ou de investigações das células cervicais mediante microscópio, cirurgias para a retirada do útero, pólipos, amputação do colo uterino, aplicações medicamentosas, exames visuais, às vezes acompanhados por instrumentos invasivos, como o espécuro, surgiram. Diante desta premissa, ocorreram descobertas e os experimentos sobre o câncer do colo do útero tiveram a sua origem. Logo, descobriu-se que antes do câncer propriamente dito, apareciam lesões que modificavam as células do colo uterino, conhecidas como lesões pré-cancerosas (CARVALHO; QUEIROZ, 2010).

A neoplasia intraepitelial cervical escamosa de alto grau é parte integrante de um grupo de lesões precursoras do carcinoma escamoso invasivo do colo uterino, nas quais o epitélio escamoso estratificado do ectocérvix e início de canal é substituído por um epitélio anômalo em toda sua espessura, configurando, portanto, uma condição intraepitelial com possibilidades de invasão (GALVÃO, 2022).

O estágio pré-canceroso do câncer cervical dura entre 7 a 20 anos, após este período pode progredir para o câncer invasivo ((KIM, et al., 2017; KJELLBERG, 2000; CARVALHO, et al., 2021). Devido a este longo período de latência, há tempo suficiente para a detecção precoce. A associação entre a infecção pelo HPV como causa etiológica primária do câncer cervical já está bem estabelecida. Atualmente, o exame de Papanicolaou (PAP) é o

método de seleção mais prevalente, sendo que 10% das mulheres submetidas a PAP apresentam células escamosas atípicas de significância indeterminada (ASCUS) e 5-10% apresentam lesões malignas (KIM, et al., 2017).

### **1.5 O vírus da imunodeficiência humana HIV**

A descoberta da síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS), em 1981, tornou-se um marco na história da humanidade. A epidemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da AIDS constituem fenômeno mundial, dinâmico e instável, cuja forma de ocorrência nas diversas regiões do mundo depende, dentre outros fatores, do comportamento humano individual e coletivo (AZEVEDO, et al., 2006).

Em 2021 38,4 milhões de pessoas no mundo viviam com HIV, 1,5 milhão de pessoas se tornaram recém-infectadas e 650 mil pessoas morreram por doenças relacionadas à AIDS neste mesmo ano, sendo 54% mulheres e meninas de todas as pessoas vivendo com HIV. Na África Subsaariana, seis em cada sete novas infecções entre adolescentes com idade de 15 a 24 anos são entre meninas. Meninas e mulheres jovens de 15 a 24 anos têm duas vezes mais probabilidade de viver com HIV do que os homens jovens, toda semana, cerca de 4.900 mulheres de 15 a 24 anos são infectadas por HIV (UNAIDS, 2023).

O Botswana, um país da África Subsaariana, tem uma das epidemias mais graves do HIV em todo o mundo, com mais de 50% das mulheres entre 25 e 45 anos vivendo com HIV, mulheres e meninas correspondem a 63% de todas as pessoas recém-infectadas por HIV em 2021 (UNAIDS, 2023) e, conseqüentemente, em risco maior de desenvolver câncer do colo do útero (GROVER, et al., 2018). Assim como o HIV, o câncer de colo do útero é uma doença alimentada por desigualdades sociais, econômicas e políticas. Os países de baixa renda são os que mais sofrem, com quase 80% de todos os casos e 90% das mortes (UNAIDS, 2019).

O município de Itajaí em Santa Catarina frequentemente ocupa os primeiros lugares no ranking do HIV no Brasil, sendo a segunda cidade com mais casos notificados nos anos de 2009 e 2015. Em 2012 e 2013 ficou com o terceiro lugar em relação a região Sul do Brasil. Fonte: <https://itajai.sc.gov.br>

Em 2021, 81% de mulheres grávidas vivendo com HIV no mundo tiveram acesso a antirretrovirais para prevenir a transmissão vertical para suas crianças. Desde 2010, novas infecções por HIV entre crianças diminuíram 52%, de 320 mil em 2010 para 160 mil em 2021 (UNAIDS, 2023). O Município de Itajaí, através da Diretoria de Vigilância Epidemiológica

da Secretaria Municipal de Saúde, recebeu em 2022 a certificação nacional pela eliminação da transmissão vertical do HIV, apenas seis municípios de Santa Catarina foram contemplados (ITAJAÍ, 2023).

### **1.5.1 Relação entre a lesão intraepitelial cervical e a infecção pelo vírus HIV**

A história do HIV e sua ligação com câncer começou com as primeiras descrições da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Em 1993, o câncer do colo do útero se tornou uma doença definidora da AIDS entre mulheres com HIV (GHEBRE, et al., 2017; MAIA, et al., 2016; BRINGEL, 2018). Os cânceres do tipo definidores da infecção marcam o início da imunossupressão clinicamente relevante e surgem por meio da perda do controle imunológico de infecções virais oncogênicas (COSTA, et al., 2020).

O HIV e o câncer de colo do útero estão fortemente entrelaçados. O câncer cervical é o câncer mais comum entre as mulheres que vivem com HIV, que são até cinco vezes mais propensas a desenvolver este tipo de câncer do que outras mulheres. Na África Subsaariana, o câncer de colo do útero é a principal causa de câncer nas mulheres (UNAIDS, 2019).

O câncer cervical é um dos mais comuns cânceres definidores de AIDS junto com sarcoma de Kaposi e linfoma não Hodgkin (COSTA, et al., 2020). Ocorre mais frequentemente entre mulheres infectadas pelo HIV do que mulheres não infectadas pelo HIV e parece ser diagnosticado em um estágio posterior, mais agressivo e menos responsivo ao tratamento do que na população em geral (TRON, et al., 2017).

O câncer acometerá cerca de 50% dos indivíduos com HIV, sendo os mais comuns não definidores da doença: o de pulmão, colorretal, de vagina e útero, gástrico, linfoma de Hodgkin e de fígado (COSTA, et al., 2020).

Estima-se que a incidência de câncer cervical em mulheres soropositivas para o HIV é de 900:100.000, em comparação com 10:100.000 mulheres HIV negativas (HEARD, 2000).

A LIEAG, apresenta um risco significativo de evoluir para carcinoma invasivo, se não for tratada (TANAKA, et al., 2017). A relação entre HIV e HPV decorre do processo de imunodeficiência ocasionado pelo vírus HIV, por conseguinte, facilitando a infecção pelo HPV, diminuindo o *clearance* e aumentando o risco de desenvolvimento de células neoplásicas (BRUNI, et al., 2019).

Em comparação com mulheres negativas ao HIV, as mulheres HIV positivas têm maior probabilidade de serem infectadas com o HPV, têm HPV persistente favorecendo o câncer, possuem lesões pré-cancerosas mais difíceis de tratar e de maiores tamanhos, maiores taxas de recorrência ao tratamento e lesões pré-cancerosas que progridem mais rapidamente para o câncer invasivo (BATEMAN, et al., 2018; STRICKLER, et al., 2005). Mulheres com infecção pelo HIV são mais propensas a ter infecção persistente por HPV causando anormalidades cervicais e câncer (GROVER, et al., 2018). A lesão cervical e o câncer são mais comuns e agressivos devido ao comprometimento das respostas imunes específicas necessárias para controlar a infecção pelo HPV (BURCHELLA, et al., 2018).

No estudo de Guimarães, et al., 2020, houve uma diferença significativa ( $p=0,001$ ) na prevalência de infecção cervical por HPV em mulheres HIV positivas (55,5%), enquanto que HIV negativas foram 37,1%.

O câncer cervical ocorre mais frequentemente entre mulheres infectadas pelo HIV do que mulheres não infectadas pelo HIV e parece ser diagnosticado em um estágio mais avançado, mais agressivo e menos responsivo ao tratamento do que no geral população (TRON, et al., 2017). Entretanto há pouca informação sobre a associação entre o *status* imune, caracterizado pelo nível de RNA HIV no plasma, a contagem de células T CD4+ e a história natural do HPV (STRICKLER, et al., 2005).

As mulheres com o Vírus da Imunodeficiência Adquirida são mais vulneráveis ao câncer do colo do útero em função da imunossupressão induzida pelo HIV, que nesta população produz com maior grau de severidade a evolução de lesões cervicais (MAIA, et al., 2016). A infecção pelo HIV está associada a aumento do risco de detecção de tipos de HPV de alto risco, câncer de colo do útero e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau e alto grau (LIEBGs e LIEAGs, respectivamente) (HAWES, et al., 2006).

A reativação do HPV latente pode contribuir para as altas taxas de infecção por HPV e LIEAGs observadas em certas populações de mulheres idosas HIV negativas, que podem estar passando por senescência imunológica relacionada à idade e isto pode ser semelhante ao que ocorre com as soro reagentes (STRICKLER, et al., 2005).

É contraditório que a mulher HIV positivo tenha acesso à terapia antirretroviral para o HIV, mas morra devido ao câncer de colo do útero. Considerando esses aspectos, é necessário a pesquisa e seguimento das lesões cervicais de alto grau nas pacientes soro reagentes.

## **1.6 Prevenção do câncer de colo de útero**

A prevenção primária, incluindo estratégias para incentivar a cessação do tabagismo e reduzir o consumo de álcool, a vacinação contra vírus potencialmente oncogênicos, como HPV são ferramentas importantes no manejo do câncer entre pessoas infectadas pelo HIV. A detecção precoce do câncer por meio de triagem e o tratamento oportuno poderiam contribuir ainda mais para reduzir a morbimortalidade nessa população, além do aumento na qualidade de vida desses indivíduos (COSTA, et al., 2020).

Os programas de vacinação contra o HPV podem potencialmente reduzir a carga futura a longo prazo do câncer do colo do útero, e a OMS atualmente recomenda a vacinação contra o HPV com 2 doses (0 e 6 meses) para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos (CARVALHO, et al., 2021). Programas de triagem de alta qualidade também são importantes para prevenir o câncer cervical entre mulheres não vacinadas (BRAY, et al., 2018).

Para pessoas vivendo com HIV, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea ou pessoas com câncer, a recomendação é de 3 doses (0, 2 e 6 meses), para mulheres de 9 a 26 anos e homens de 9 a 26 anos (CARVALHO, et al., 2021). Nesta população, vacinação nonavalente poderia ser considerada para a prevenção do câncer cervical induzido pelo HPV (DUB, et al., 2021).

## **1.7 Rastreamento do câncer de colo uterino**

### **1.7.1 A Colpocitologia Oncótica no Rastreamento do câncer de colo uterino**

O teste de citologia oncológica pode identificar lesões cervicais pré-invasivas, permitindo assim o tratamento precoce de mulheres com lesões de alto grau e prevenção do câncer invasivo (BURCHELLA, et al., 2018).

O exame colpocitológico é importante no diagnóstico de lesões precursoras do câncer do colo uterino. No Brasil, este teste é recomendado como estratégia de rastreamento para mulheres a partir de 25 anos, prosseguindo até os 64 anos de idade, sendo interrompidos após essa idade quando tiverem dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. O intervalo entre os exames deve ser de três anos após dois exames anuais consecutivos considerados normais (MAIA, et al., 2016; COSTA, et al., 2020).

O teste Papanicolaou fornece informações sobre as lesões existentes à custa de uma alta taxa falso negativo e não são adequados como indicadores se as pacientes não apresentam lesões, mas possuem outros riscos potenciais (KIM, et al., 2017). Sasiemi e colaboradores,

1996 demonstraram que 47% dos pacientes com câncer cervical invasivo receberam testes de triagem dentro de cinco anos antes da data de diagnóstico do câncer do paciente.

Meybodi e colaboradores 2020, mostraram que a acurácia diagnóstica do teste triplo (ácido acético, lugol e citopatologia), é equivalente à da colposcopia, com sensibilidade de 78,7% e 80,1%, respectivamente, e a primeira pode ser usada em países de baixa renda e áreas sem acesso à colposcopia.

O desenvolvimento normalmente lento do câncer de colo uterino permite a identificação, por meio da citologia corada pelo método de Papanicolaou, de lesões precursoras (PEDROSA; MATTOS; KOIFMAN, 2008), denominadas LIEAG ou LIEBG (MIRANDA, et al., 2018). Importante destacar que até 85% das LIEBG possuem HPV oncogênico (CARVALHO, et al., 2021).

Consideradas as verdadeiras lesões pré-cancerosas de colo uterino: antes denominadas neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NICII e a NIC III) foram rotuladas pelo Sistema Bethesda em uma legenda única, as neoplasias intraepiteliais de alto grau (LIEAG) (IARC, 2017).

Entretanto, apresentam-se de forma distinta em alguns aspectos morfológicos e comportamentais. A vasta maioria das NIC II são transitórias e regridem espontaneamente em um curto espaço de tempo, enquanto a NIC III apresenta uma chance maior de progressão para uma neoplasia invasora em torno de 15% (IARC, 2017).

As anormalidades citológicas descritas são: lesão intraepitelial escamosa de alto grau (*HSIL* ou LIEAG); células escamosas atípicas, não se podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (*ASC-H*); células glandulares atípicas (*AGC*); adenocarcinoma *in situ* (*AIS*); e câncer cervical, onde as atipias ultrapassam o epitélio e a membrana basal e invadem o tecido conjuntivo (FEBRASGO, 2021).

A LIEAG corresponde à neoplasia intraepitelial cervical grau II e grau III (NIC II e NIC III), ou displasia moderada e acentuada, respectivamente; as atipias celulares do epitélio escamoso do colo uterino atingem, respectivamente, 2/3 e a totalidade desse epitélio. A NIC III ou o carcinoma *in situ*, ou seja, aquele que não invade o tecido conjuntivo e restringe-se ao epitélio escamoso e a membrana basal.

Vários estudos sugeriram que a frequência das alterações citológicas cervicais vem crescendo entre a população de adolescentes (PEDROSA; MATTOS; KOIFMAN, 2008).

Com o conhecimento atual sobre o papel do HPV na etiologia do câncer do colo uterino e da facilidade de seu rastreamento através de exames preventivos ou citopatológicos,

a preocupação de resultados falso-positivos ou falso negativos conduz a necessidade em correlacionar o resultado da biópsia dirigida com a conização do colo uterino.

É evidente que o tratamento dessas infecções envolve questões econômicas importantes, com alto custo para a saúde pública nacional, e informações precisas e atualizadas são essenciais para evitar uma subestimação ou os frequentes superdiagnósticos, que geram interpretações errôneas, com consequentes tratamentos equivocados. É uma situação que deve ser definitivamente evitada.

Devido ao desenvolvimento e ao uso generalizado de ferramentas de triagem de câncer de colo do útero, a incidência de câncer de colo do útero diminuiu em todo o mundo. Porém, a taxa de detecção de neoplasia intraepitelial cervical aumentou (WANG, et al., 2017).

Na ausência de um rastreio eficaz, como na Europa Oriental e Ásia Central (incluindo as antigas repúblicas da União Soviética União Europeia), houve um rápido aumento da mortalidade prematura por câncer do colo do útero nas gerações da África Subsaariana. Em países e regiões de alto risco, o desafio é garantir que os programas de triagem dependentes de recursos e a vacinação sejam implementadas para transformar a situação (BRAY, et al., 2018).

Embora o teste de HPV tenha sido recentemente aprovado como método primário de triagem em vários países industrializados, estudos realizados em ambientes de baixa renda também demonstram seu papel na redução da incidência de câncer cervical e taxas de mortalidade após uma única triagem. Apesar do crescente conhecimento sobre o assunto, a gestão apropriada das mulheres positivas para o HPV ainda não foi definida e deve ser apoiada por uma grande quantidade de evidências, a fim de identificar a melhor via em termos de custo-efetividade, sustentabilidade e aceitabilidade (KUNCKLER, et al., 2017).

Testes regulares de PAP e/ou HPV para câncer de colo do útero aumentam muito a chance de detecção precoce de lesões, este fato leva a uma intervenção cirúrgica mínima e promove a longevidade e o aumento da qualidade de vida das pacientes. No entanto, em vários países, as visitas regulares a um obstetra ou ginecologista não são viáveis devido a barreiras culturais ou econômicas (KIM, et al., 2017).

Existe uma considerável heterogeneidade no risco e na distribuição dos tipos HPV de alto risco em regiões do mundo, o que pode levar a diferentes incidências de câncer cervical e mortalidade entre os países. Assim, a compreensão da distribuição específica do tipo de HPV e sua atribuição a diferentes graus de lesões cervicais, direcionará a implementação de programas bem-sucedidos para prevenção e controle do câncer cervical (ZHAO, et al., 2017).

### **1.7.2 O rastreamento da lesão precursora de câncer cervical nas pacientes HIV positivas**

Recomenda-se que as mulheres sejam rastreadas para câncer do colo do útero no momento do diagnóstico do HIV e anualmente a partir de então, independentemente dos resultados da triagem (BATEMAN, et al., 2018).

As Diretrizes Brasileiras recomendam que o exame em mulheres portadoras de HIV deva ser realizado semestralmente após o diagnóstico da doença; se o resultado do preventivo for negativo, o exame passa a ser repetido anualmente. No entanto, em se tratando de mulheres com CD4 abaixo de 200 células por milímetro cúbico, será mantida a colheita semestral até melhorar o estado imunológico destas mulheres (MAIA, et al., 2016; FEBRASGO, 2021), visto que a prevalência aumentada das alterações citológicas está associada à baixa contagem de CD4 e carga viral positiva e confirmando o fato de que as lesões do colo do útero aliadas ao CD4 baixo (<200 células/mm<sup>3</sup>) e carga viral alta (>10.000 cópias por mL) sejam três vezes mais elevadas nestas mulheres quando comparadas às soronegativas (MAIA, et al., 2016).

Diretrizes de rastreamento do câncer cervical pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) recomendam uma triagem mais intensiva de todas as mulheres com imunodeficiência humana. O ACOG também recomenda uma abordagem de triagem intensiva para mulheres imunocomprometidas por causa de causas não relacionadas ao HIV, mas reconhece que existem evidências diretas limitadas para orientar o rastreamento do câncer do colo do útero nessas mulheres (SILVERBERG, et al., 2018).

### **1.8 O tratamento da neoplasia intraepitelial de alto grau**

Uma das questões na abordagem do tratamento é o risco de supertratamento. É amplamente conhecido que uma das principais limitações dos métodos de inspeção visual para o rastreio do câncer cervical é a sua subjetividade, por esse motivo, recomenda-se acoplar diferentes métodos de triagem para potencializar sua eficácia e minimizar os riscos de supertratamento. Uma análise recente de custo-benefício com o objetivo de estimar o custo da prevenção integral do câncer cervical em países em desenvolvimento, concluiu que, apesar da sensibilidade limitada na detecção de LIEAG, a opção mais conveniente com recursos baixos parece ser um teste de HPV seguido de triagem de mulheres HPV positivas com inspeção com ácido acético e lugol (KUNCKLER, et al., 2017).

A lesão intraepitelial escamosa cervical de alto grau é classificada como uma lesão pré-cancerosa cervical e a preferência da conização se justifica pela probabilidade de persistência e progressão desta lesão para o câncer invasivo é significativamente maior do que a lesão intraepitelial escamosa cervical de baixo grau (DOU, et al., 2017).

A conização cervical é o padrão-ouro para o tratamento de doenças pré-cancerosas do colo uterino e vários tipos de métodos de conização são descritos na literatura. A taxa de recorrência após a conização é de cerca de 5%. Dependendo do método cirúrgico utilizado, a incidência de complicações peri e pós-operatórias diferem. Um acompanhamento insatisfatório às vezes ocorre por causa da estenose cervical, o que pode levar a uma colposcopia insatisfatória com o risco de recaídas invisíveis (TANAKA, et al., 2017).

Para uma mulher que deseja ter filhos, ela pode ser confrontada com parto prematuro associado à conização, aborto, baixo peso ao nascer, ruptura prematura de membranas, gravidez prolongada e outras complicações da gravidez. Assim, uma análise de fatores de risco relacionada a lesões residuais ajudaria a orientar uma triagem para o gerenciamento de pacientes com lesão de alto grau com margem positiva para evitar operações desnecessárias para algumas delas, especialmente para mulheres jovens que desejam ter filhos (DOU, et al., 2017).

O tratamento conservador com imiquimod pode ser promissor na regressão de lesões de alto grau do colo quando aplicado diretamente no colo uterino, regressão histológica foi observada em 61% participantes no grupo experimental em estudo clínico em 2021 (FONSECA et al., 2021).

Considerando a alta perda de taxas de acompanhamento associadas a uma abordagem de triagem e tratamento de vários dias nos países em desenvolvimento, os benefícios de uma abordagem de detecção e tratamento parecem superar os riscos de super-tratamento. A escolha da termocoagulação como o tratamento de primeira linha nesta campanha de detecção e tratamento não é casual. Este procedimento é realizado de forma ambulatorial, está associado a efeitos secundários menores e, ao contrário dos procedimentos excisionais, como o Procedimento de Excisão Eletrocirúrgica de Loop (LEEP), não possui efeitos adversos conhecidos na gravidez. Além disso, ao contrário de outros procedimentos ablativos, como a crioterapia, não exige equipamentos sofisticados e podem ser facilmente gerenciados (KUNCKLER, et al., 2017).

### **1.8.1 O tratamento da neoplasia intraepitelial de alto grau no HIV positivo**

Segundo Deblaudrap, 2019, não há recomendação específica para o tratamento de lesões pré neoplásicas em mulheres infectadas pelo HIV, apesar de aumento do risco de doença cervical invasiva, e também há pouca evidência para tratamento ablativo em contextos de recursos limitados.

### **1.9 O risco de persistência, recorrência e/ou progressão da LIEAG**

O vírus do HIV é fator de risco para persistência e progressão da lesão, pois a imunidade deficiente, seja sistêmica, locorregional ou celular contribui de forma importante para a progressão de lesões intraepiteliais HPV induzidas (BRINGEL, 2018).

Abordar pacientes de risco potencial para o HPV e informá-los sobre a associação entre infecção por HPV e câncer cervical é uma tarefa difícil, especialmente quando o tempo é limitado. Na atenção básica de países em desenvolvimento, as consultas são frequentemente curtas e limitadas, portanto, é difícil persuadir as pacientes nessas visitas e alcançar o intervalo ideal entre consulta em um tempo razoável para o devido seguimento (KIM, et al., 2017).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Comparar a evolução de lesões HPV-induzidas de alto grau de colo uterino entre pacientes HIV-positivo e HIV-negativo.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Comparar DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS entre os dois grupos.

Comparar DADOS CLÍNICOS entre os dois grupos.

Comparar ANTECEDENTES entre os dois grupos.

Comparar DADOS MENSTRUAIS E SEXUAIS entre os dois grupos.

Comparar O TRATAMENTO realizado entre os dois grupos.

Comparar os resultados ANÁTOMO-PATOLÓGICOS entre os dois grupos.

Comparar O SEGUIMENTO em 10 ANOS entre os dois grupos.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo e multicêntrico com a participação de pacientes HIV positivo e negativo do município de Itajaí – SC, acompanhadas no Centro de Doenças infectocontagiosas de Itajaí (CEREDI) e do município de São Paulo – SP, acompanhadas no Hospital AC Camargo Câncer Center.

Foram analisados prontuários que continham dados de pacientes de resultados de exames colpocitológicos e aplicação de questionário de acordo com os dados obtidos dos prontuários eletrônicos para coleta de dados epidemiológicos e laboratoriais.

As mulheres foram acompanhadas até 2018 e 2019 para verificar a evolução da doença no período de dez anos.

#### **3.2 QUESTÃO DO ESTUDO**

Como é o comportamento das lesões de alto grau de colo uterino nas pacientes soro reagentes para o HIV em comparação as paciente HIV negativas?

#### **3.3 LOCAL DO ESTUDO**

A pesquisa foi desenvolvida no Hospital AC Camargo Câncer Center – SP e no município de Itajaí – SC.

#### **3.4 INSTRUMENTOS**

Utilizamos como instrumentos para coleta de dados, o banco de dados do Hospital AC Camargo Câncer Center SP, através do prontuário eletrônico deste Hospital e revisão de prontuários físicos no Ambulatório de especialidades médicas no Município de Itajaí, SC.

O Município de Itajaí, SC, faz parte da microrregião da AMFRI (Associação dos municípios da Foz do rio Itajaí Açu) que engloba onze municípios de 11 totalizando 732 mil habitantes, fazem parte os municípios de Balneário Camboriú; Balneário Piçarras; Bombinhas; Camboriú; Ilhota; Itajaí; Itapema; Luiz Alves; Navegantes; Penha e Porto Belo.

Estes instrumentos de coleta possibilitaram as informações sobre as pacientes que foram incluídas na pesquisa que teve como objetivo comparar a evolução de lesões HPV-induzidas de alto grau de colo uterino entre pacientes HIV-positivo e HIV-negativo por um período de 10 anos.

No sistema de informação utilizamos a lista *on-line* do banco de dados dos prontuários de pacientes que realizamos acompanhamentos pelas lesões descritas anteriormente nos dois municípios, como instrumento de apoio onde se identificou o nome da paciente, o tipo de alteração, a data do diagnóstico, como também o número do prontuário e unidade a que pertence. Para confirmar a vigilância (acompanhamento) pela unidade, utilizamos informações do prontuário eletrônico do Hospital AC Camargo e prontuários físicos na unidade de saúde em Itajaí onde consta a data da última consulta nas respectivas unidades de atendimento.

A coleta de dados foi realizada através de ficha padronizada e aplicada nos dois centros de pesquisa. A mesma foi dividida em três etapas: a primeira referente à inclusão de informações dos dados epidemiológicos das pacientes participantes como idade, paridade escolaridade, informações relacionadas à vida sexual, e realização de histerectomia; a segunda referente à inclusão de informações relativas ao resultado de exame preventivo do câncer de colo de útero com o tipo de alteração encontrada; a terceira, referente ao tratamento proposto e evolução apresentada no período proposto de observação da pesquisa.

Dados laboratoriais foram coletados dos prontuários das pacientes em acompanhamento ambulatorial, incluindo o nível de linfócitos TCD4<sup>+</sup>. Através destas informações obtivemos informações importantes para o estudo proposto.

A coleta de material para a citologia oncótica foi realizada com espátula de Ayre e escova Campos da Paz, sendo fixada em álcool absoluto e enviada ao Serviço de Anatomia Patológica de referência em cada município participante do estudo. Estas amostras foram coradas pelo método de Papanicolau, sendo analisadas por médico patologista. As pacientes estudadas foram divididas em dois grupos: HIV positivo e HIV negativo.

No AC Camargo Câncer Center as amostras foram coletadas por citologia em meio líquido, também foram avaliadas por Patologista e foram incluídas pacientes HIV positivas e pacientes HIV negativas.

Os resultados dos exames colpocitológicos foram emitidos segundo a classificação da Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais (BRASIL, 2012).

### **3.5 AMOSTRA**

#### **3.5.1 Critérios de Inclusão**

Foram incluídas no estudo todas as pacientes, do sexo feminino, com diagnóstico de LIEAG grau II e III/carcinoma *in situ* nas biópsias pré operatórias, tendo resultado de teste anti HIV reagentes ou não reagente, e que estiveram em tratamento no Hospital AC Camargo Câncer Center, São Paulo – SP e no Ambulatório de especialidades do Município de Itajaí - Santa Catarina - SC. Mesmo quando a paciente foi a óbito dentro do período de acompanhamento, manteve-se esta no estudo para computar o tempo de tratamento até o óbito; a causa do óbito (quando esta estava disponível nos prontuários das mesmas); o número de recidivas e todos os outros critérios de acordo com os objetivos. Foram incluídas todas as pacientes com óbito, mesmo que antes de recidiva.

Estas pacientes são encaminhadas para estas unidades quando apresentam um exame de Papanicolaou alterado por lesões de baixo e alto grau, AGC, ASCH ou necessidade de complementar o exame com colposcopia.

O período de inclusão da amostra foi entre 01/01/2008 a 31/12/2017.

#### **3.5.2 Critérios de Exclusão**

Foram critérios de exclusão: lesão apenas de vagina, falta de acompanhamento por mudança de cidade e abandono de tratamento.

Pacientes com lesão de vagina concomitante com lesão intraepitelial de alto grau de colo uterino foram mantidas na amostra. Mulheres hysterectomizadas foram excluídas do projeto, assim como as que apresentaram amostras insatisfatórias em seus exames citopatológicos.

### **3.6 COLETA DOS DADOS**

Respeitando todas as normas de pesquisa e mediante a autorização do Comitê de Ética em pesquisa (CEP) do Hospital AC Camargo Câncer Center de São Paulo com o número 2725/19, e sob a ciência da instituição Universidade do Vale do Itajaí, a coleta de dados foi feita da seguinte forma: na medida em que constar nos prontuários que a paciente

apresenta alterações em seus exames de Colpocitologia oncótica, utilizamos das informações dos prontuários das unidades participantes, iniciamos a coleta.

### **3.7 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS**

Os dados foram tabulados em uma Plataforma de Armazenamento, REDCap e analisados por meio de estatística descritiva.

Realizou-se a caracterização da população do estudo por meio da estatística descritiva. A comparação das variáveis entre as mulheres com e sem o vírus HIV foi realizada através da estatística inferencial. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de associação de qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher, dependendo dos valores esperados obtidos nas tabelas de contingência. Para as variáveis numéricas, adotaram-se os testes t de Student e Mann-Whitney para comparação de médias para grupos não pareados. Em todos os testes estatísticos o nível de significância considerado foi de 5%.

### **3.8 QUESTÕES ÉTICAS**

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado neste estudo por se tratar de uma pesquisa retrospectiva.

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições (Anexo 1).

## 4 RESULTADOS

A apresentação dos resultados foi dividida em três etapas. A primeira constitui-se da descrição e caracterização das participantes, segundo variáveis sócio demográficas e clínicas da população estudada. A segunda etapa descreve o grupo de pacientes HIV positivas com características peculiares somente a este grupo. E a terceira etapa constitui-se da comparação dos dados de caracterização das participantes de ambos os grupos incluindo a análise das diferenças dos dados sócio demográficos, clínicos, métodos diagnósticos, terapêuticos e de sobrevivência e acompanhamento a longo prazo.

### 4.1 DESCRIÇÃO DA CASUÍSTICA

#### 4.1.1 População geral

#### 4.1.2 Dados sócio demográficos, reprodutivos e sexuais da população geral.

Foram incluídos 195 prontuários, durante o período de estudo, desde 2008 a 2017 atendidas nos centros de referência em Itajaí – SC (CEREDI/UNIVALI) e no Hospital A.C. Camargo São Paulo – SP, sendo 51 de pacientes HIV+ (26,2%) e 144 pacientes HIV- (73,8%), como disposto na tabela 1 e figura 5.

**Tabela 1** – Descrição da casuística – Apresentação amostral das pacientes do estudo e a porcentagem entre pacientes HIV positivas e HIV negativas. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
<b>HIV negativo</b>	144	73,8
<b>HIV positivo</b>	51	26,2
<b>Total</b>	195	100

**Fonte:** Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.



**Figura 5** – População do estudo. Correspondência entre pacientes HIV negativas e HIV positivas na amostra total do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

No grupo do estudo, conforme disposto na tabela 2, a amostra foi composta, predominantemente, por mulheres com média de idade de 36,67 anos ( $\pm 10,97$ ) e mediana de 33,84 anos, sendo a paciente mais nova de 19 anos e a de maior idade, 78,5 anos. A idade média da menarca foi de 12,71 anos e mediana de 13 anos ( $\pm 1,69$ ), a idade média da sexarca foi de 16,25 anos e mediana aos 16 anos ( $\pm 3,20$ ), sendo os extremos de idade de início de sexarca aos 9 anos de idade e aos 36 anos. A idade média da menopausa foi de 47,96 anos e mediana aos 49 anos ( $\pm 4,79$ ). Com relação a paridade, a média de filhos era de 2,17, com mediana de 2 ( $\pm 2,4$ ) e de abortamentos, média de 0,37, mediana de zero ( $\pm 0,76$ ).

**Tabela 2** – Descrição da casuística – estatística descritiva da idade e de variáveis relacionadas ao histórico reprodutivo e sexual. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Variável	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Desvio padrão
Idade (anos)	19,01	36,76	33,84	78,57	10,97
Idade da menarca	8	12,71	13	17	1,69
Idade da sexarca	9	16,25	16	36	3,20
Idade menopausa	32	47,96	49	55	4,79
Gesta	0	2,56	2	25	2,40
Paridade	0	2,17	2	20	2,04
Aborto	0	0,37	0	5	0,76

**Fonte:** Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Em relação a amostra, entre os dados levantados está a escolaridade, 67,8% do total das pacientes não tinham estudos ou tinham 1º grau incompleto. Primeiro grau completo representou 40,1% do total, segundo grau completo 28,2%. Apenas 4% do total apresentaram 3º grau completo. As categorias em relação aos níveis de estudo, estão dispostas na tabela 3.

**Tabela 3** – Descrição da casuística – Distribuição das pacientes do estudo com relação ao nível de escolaridade. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<b>Categoria nível de escolaridade</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
<b>Sem Estudo ou 1º Grau incompleto</b>	49	27,7
<b>1º Grau completo</b>	71	40,1
<b>2º Grau completo</b>	50	28,2
<b>3º Grau completo</b>	7	4
<b>Total</b>	195	100

**Fonte:** Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

#### 4.1.3 Dados clínicos da população geral.

Com relação a comorbidades associadas investigou-se a hipertensão arterial crônica (HAS), com frequência de 13,3% e o diabetes *melitus* (DM) com correspondência de 4,1% de frequências na população total do estudo (Tabela 4).

**Tabela 4** – Descrição da casuística – Frequência de hipertensão arterial crônica (HAS) e diabetes *melitus* (DM) na amostra total de pacientes. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<b>Variável</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
<b>HAS</b>		
<b>Não</b>	169	86,7
<b>Sim</b>	26	13,3
<b>DM</b>		

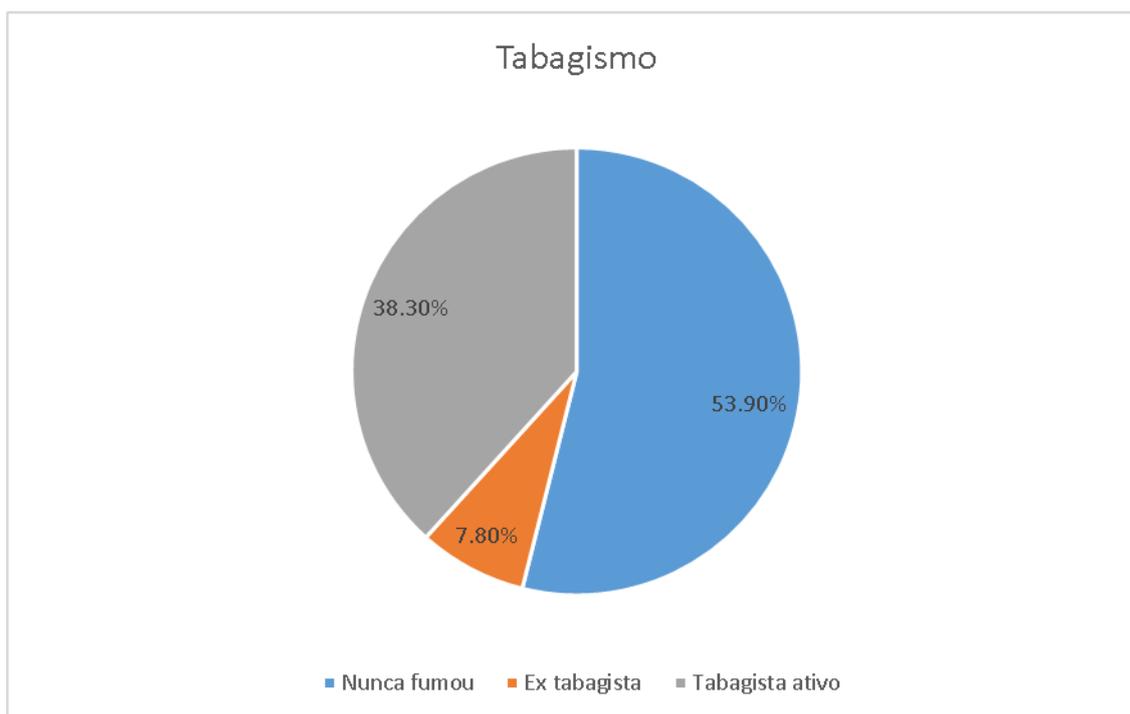
<b>Não</b>	186	95,9
<b>Sim</b>	9	4,1
<b>Total</b>	195	100

**Fonte:** Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Entre a amostra total de pacientes incluídas, a maioria declarou nunca ter fumado o que representou 53,9%, e 38,3% declararam serem tabagistas ativas e ex tabagistas representaram 7,8%, como disposto na Tabela 5 e figura 6.

**Tabela 5** – Descrição da casuística – Prevalência de tabagismo na amostra total de pacientes. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<b>Categoria</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
<b>Nunca fumou</b>	104	53,9
<b>Ex tabagista</b>	15	7,8
<b>Tabagista ativo</b>	74	38,3
<b>Total</b>	193	100



**Figura 6** – Descrição da casuística – Prevalência de tabagismo na amostra total de pacientes. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

O uso de imunossupressores foi questionado, e 2,1% das pacientes usava algum tipo de imunossupressor (tabela 6). O uso de radioterapia prévia ou durante o acompanhamento

teve como frequência 2,1% (tabela 7), sendo os motivos citados: carcinoma de cabeça, língua, mama e sarcoma de Kaposi, dispostos na tabela 8.

**Tabela 6** – Descrição da casuística – Frequência do uso de imunossupressores nas pacientes do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Uso de imunossupressores	Frequência n	Porcentagem válida %
Não	191	97,9
Sim	4	2,1
<b>Total</b>	<b>195</b>	<b>100</b>

**Tabela 7** – Descrição da casuística – Frequência de radioterapia nas pacientes do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Fez Radioterapia	Frequência n	Porcentagem válida %
Não	191	97,9
Sim	4	2,1
<b>Total</b>	<b>195</b>	<b>100</b>

**Tabela 8** – Descrição da casuística – Motivos para o uso de radioterapia nas pacientes do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Rx para qual Câncer	Frequência n	Porcentagem válida %
Cabeça e língua	1	0,5
Mama	2	1
Sarcoma Kaposi	1	0,5

#### 4.1.4 Antecedentes obstétricos e ginecológicos da população geral.

Os métodos anticoncepcionais mais prevalentes entre a população total do estudo estão dispostos na Tabela 9, sendo o mais frequente referido o preservativo masculino em 73,8% do total de pacientes e o de menor prevalência o DIU de cobre com apenas 0,5% delas. Declararam não usar nenhum método contraceptivo 26,2% das pacientes. A soma dos métodos ultrapassa os 100% pois a mesma paciente optou por diferentes tipos de métodos por uso concomitante ou apresentou mudança ao longo dos anos.

**Tabela 9** – Descrição da casuística – Estatística descritiva do uso de métodos anticoncepcionais. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<b>Contraceção</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
<b>Nada</b>	51	26,2
<b>Preservativo masculino</b>	144	73,8
<b>Diu Mirena</b>	4	2,1
<b>Diu Tcu</b>	1	0,5
<b>Contraceptivo oral</b>	94	48,2
<b>Contraceptivo injetável</b>	28	14,4
<b>Laqueadura</b>	32	16,4
<b>Outro*</b>	4	2,1

\*outros métodos: abstinência, histerectomia, vasectomia.

A maioria das pacientes do estudo (86,6%), encontravam-se no menacme com apenas 13,4% delas em período de menopausa (tabela 10) e 89,1% delas referiram ciclos eumenorreicos (tabela 11).

**Tabela 10** – Descrição da casuística – Frequência de menopausa das pacientes do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<b>Menopausa</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
<b>Não</b>	168	86,6
<b>Sim</b>	26	13,4
<b>Total</b>	194	100

**Tabela 11** – Descrição da casuística – Frequência de ciclos eumenorreicos das pacientes do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<b>Eumenorreica</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
<b>Não</b>	21	10,9
<b>Sim</b>	172	89,1
<b>Total</b>	193	100

Em relação a cirurgia pélvica anterior, 26% das pacientes inclusas apresentavam algum tipo de cirurgia pélvica como história pregressa, neste item foi incluído a cesariana (tabela 12).

**Tabela 12** – Descrição da casuística – Frequência de cirurgia pélvica anterior nas pacientes do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

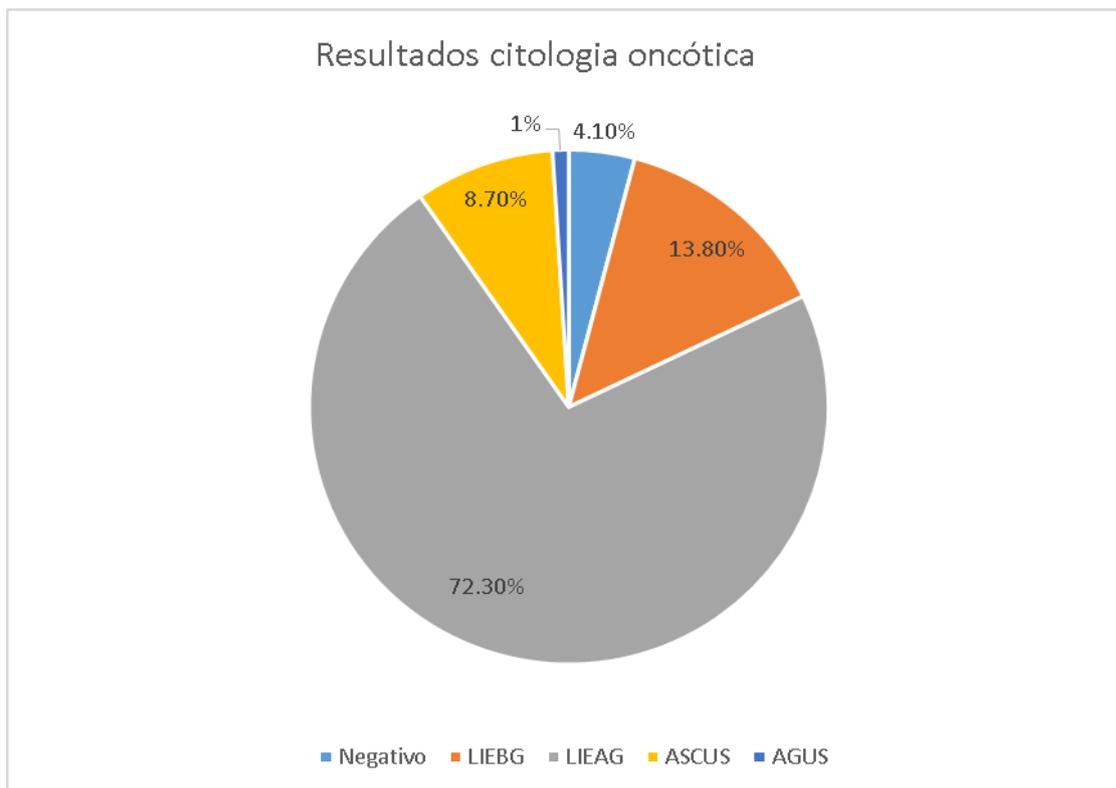
<b>Cirurgia pélvica anterior</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
<b>Não</b>	142	74
<b>Sim</b>	50	26
<b>Total</b>	192	100

#### **4.1.5 Resultados diagnósticos da população geral.**

Em relação aos resultados das citopatologias diagnósticas foram encontrados: LIEBG em 27 pacientes (13,8%); LIEAG em 141 pacientes (72,3%); ASCUS em 17 pacientes (8,7%) e AGUS em 2 pacientes e representou 1%. A maioria eram lesões de alto grau no citopatológico conforme disposto na tabela 13 e figura 7.

**Tabela 13** – Descrição da casuística – Frequência dos resultados de exames citopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<b>Citologia oncológica (pré-caf-cone)</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
<b>Normal cervicite</b>	8	4,1
<b>LIEBG</b>	27	13,8
<b>LIEAG</b>	141	72,3
<b>ASCUS</b>	17	8,7
<b>AGUS</b>	2	1
<b>Total</b>	195	100

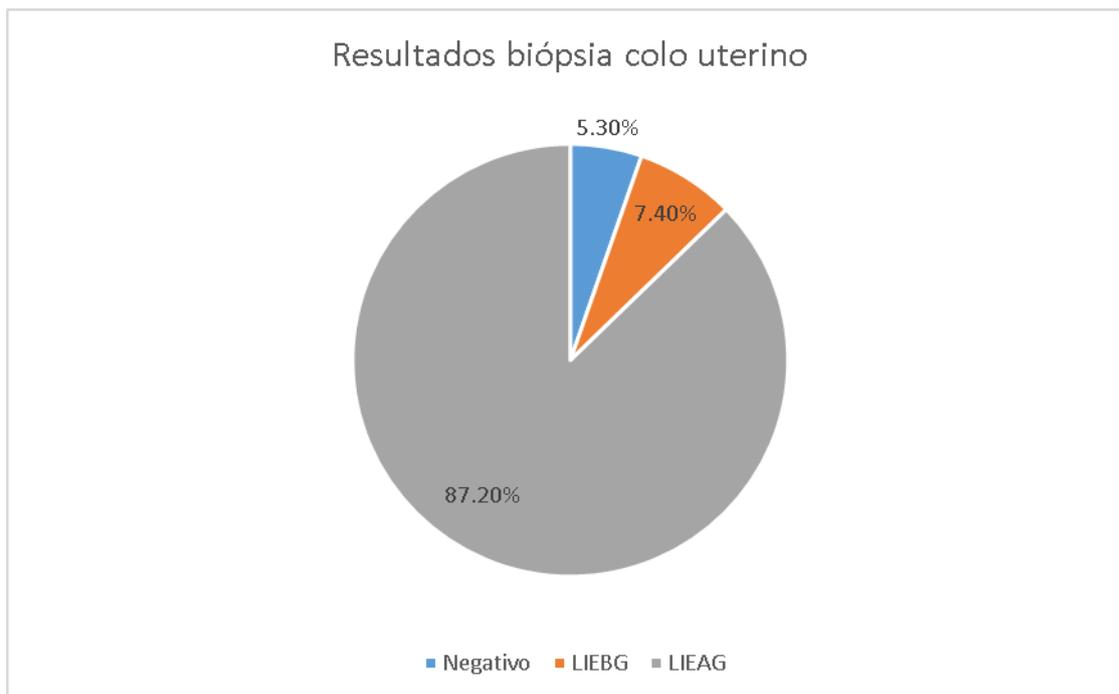


**Figura 7** – Descrição da casuística – Frequência dos resultados de exames citopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Nos produtos de biópsia cervical, a frequência de lesões de alto grau foi ainda maior e correspondeu a 87,2%. Exames normais representados por resultados negativos ou por cervicite representaram 5,3% nas peças de biópsia de colo uterino; LIEBG 7,4%, resultados dispostos na tabela 14 e figura 8.

**Tabela 14** – Descrição da casuística – Frequência dos resultados de exames anatomopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Biópsia (pré-caf/cone)	Frequência n	Porcentagem válida %
Normal cervicite	10	5,3
LIEBG	14	7,4
LIEAG	164	87,2
<b>Total</b>	<b>188</b>	<b>100</b>



**Figura 8** – Descrição da casuística – Frequência dos resultados de exames anatomopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Biópsia de vagina foi realizada concomitante com a biópsia de lesão cervical quando havia alguma suspeita de lesão vaginal concomitante a lesão cervical, foi em uma minoria de 10 pacientes do total amostral que isso ocorreu e em 3 pacientes havia lesão de alto grau na vagina associado a lesão de colo e também em 3 pacientes o resultado da biópsia de vagina foi LIEBG (Tabela 15).

**Tabela 15** – Descrição da casuística – Frequência dos resultados de exames anatomopatológicos diagnósticos de alterações vaginais. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Biópsia de vagina (pré-caf-cone)	Frequência n	Porcentagem válida %
Normal	4	40
LIEBG	3	30
LIEAG	3	30
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

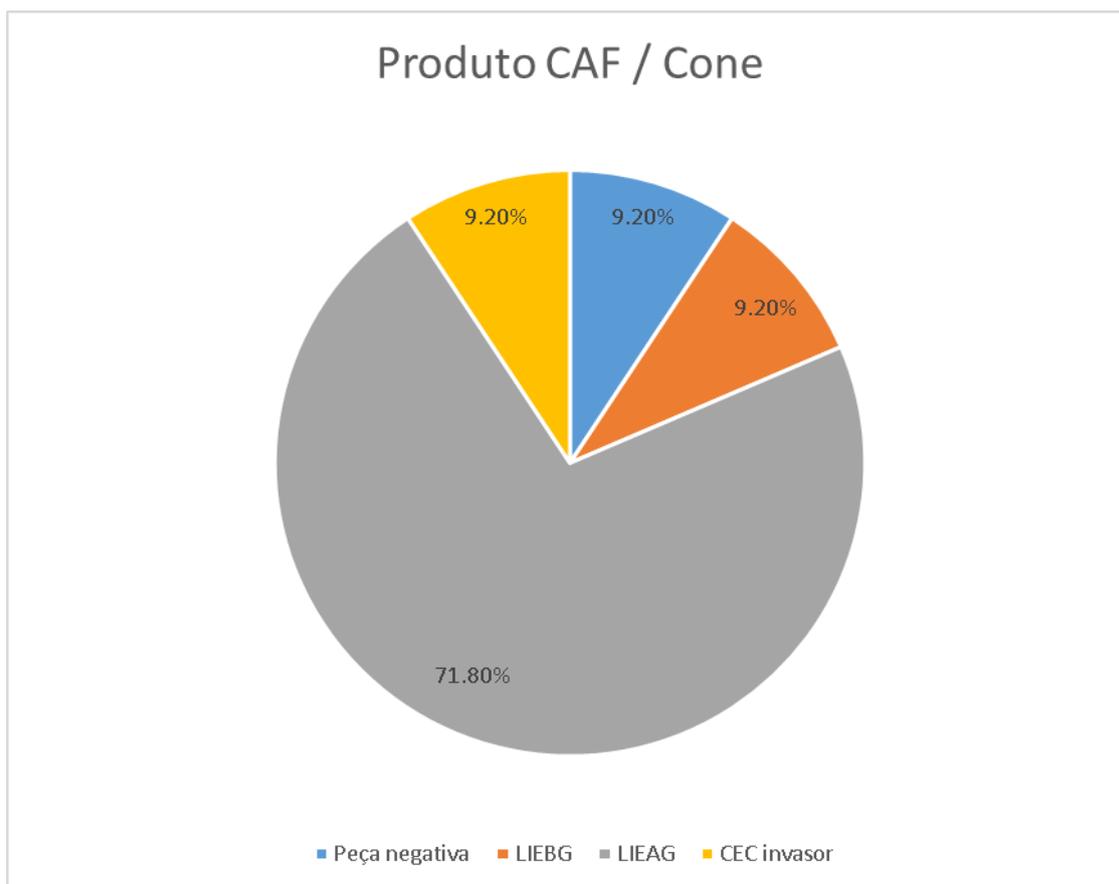
Em 71,8% dos casos o resultado anatomopatológico da peça cirúrgica da lesão comprovou o alto grau, em 9,2% dos casos a peça cirúrgica foi negativa, em 9,2% foi LIEBG. Em 9,2% dos casos o resultado foi de carcinoma espinocelular invasor (tabela 16; figura 9). A margem cirúrgica endocervical estava comprometida em 18,5% das peças de anatomopatológico e em 10,8% tinham margem ectocervical comprometida, como demonstrado na tabela 17. Comparando a frequência de margens comprometidas, tanto endocervical (figura 10) como ectocervical (figura 11) e o tabagismo, observou-se que 84,6% das pacientes com margens comprometidas eram ex tabagistas ou tabagistas ativas.

Ao realizar o cruzamento entre margem cirúrgica comprometida e as demais variáveis, o que resultou em significativo foi a presença do tabagismo para as margens comprometidas em maior frequência. Entre as pacientes que declararam nunca terem fumado, 63,6% apresentaram margens livres e 15,4% margens comprometidas, como representado na tabela 18 e figuras 12 e 13 e resultou em análise significativa.

Outra variável significativa no cruzamento entre margem comprometidas, foi o produto de caf ou cone, quanto maior o grau de lesão, maior foi a frequência de margens comprometidas, conforme disposto na tabela 19 e figura 14.

**Tabela 16** – Descrição da casuística – Resultado anatomopatológico da peça cirúrgica da exérese da lesão cervical no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.

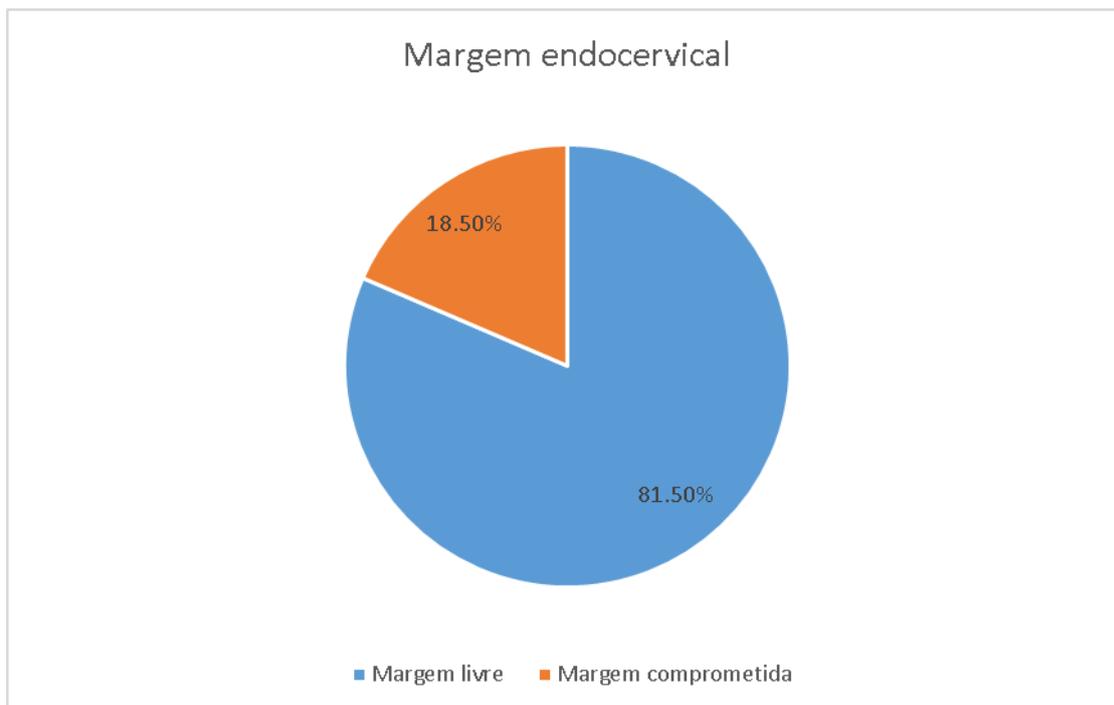
<b>Produto Caf / cone</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
<b>Peça negativa</b>	18	9,2
<b>LIEBG</b>	18	9,2
<b>LIEAG</b>	140	71,8
<b>Cec invasor</b>	18	9,2
<b>Total</b>	194	100



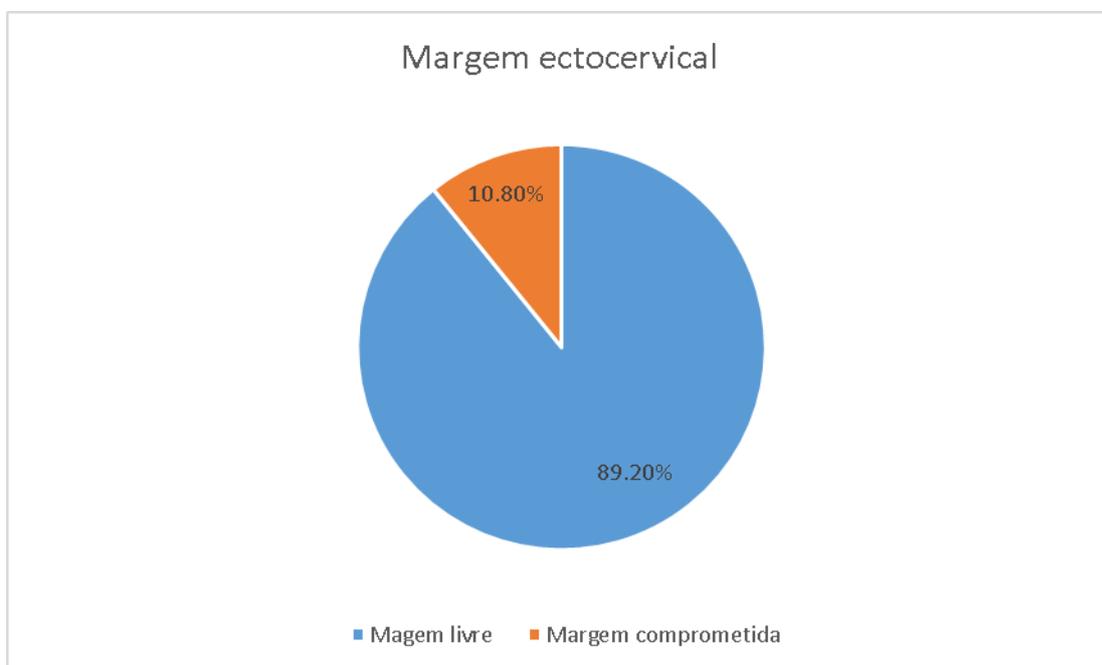
**Figura 9** – Descrição da casuística – Resultado anatomopatológico da peça cirúrgica da exérese da lesão cervical no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.

**Tabela 17** – Descrição da casuística – Frequência de margem endocervical ou ectocervical comprometidas na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Produto do cone	Margem endocervical + Frequência (n) / porcentagem válida (%)	Margem ectocervical + Frequência (n) / porcentagem válida (%)
Comprometida	36 (18,5%)	21 (10,8%)



**Figura 10** – Descrição da casuística – Frequência de margem endocervical comprometidas na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

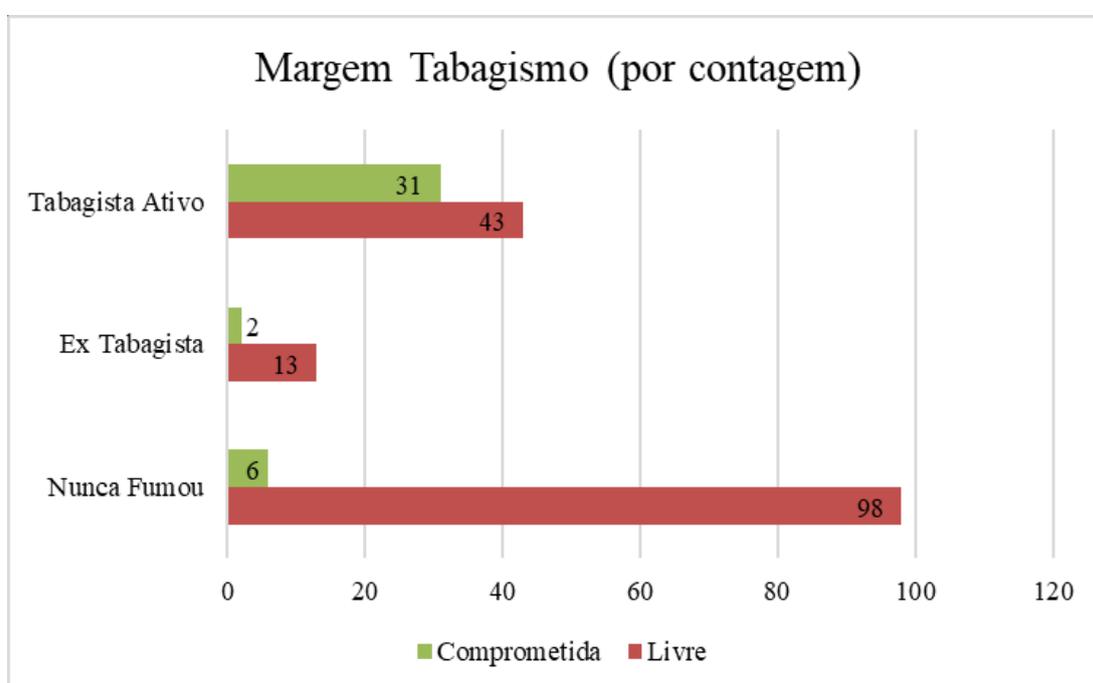


**Figura 11** – Descrição da casuística – Frequência de margem ectocervical comprometidas na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

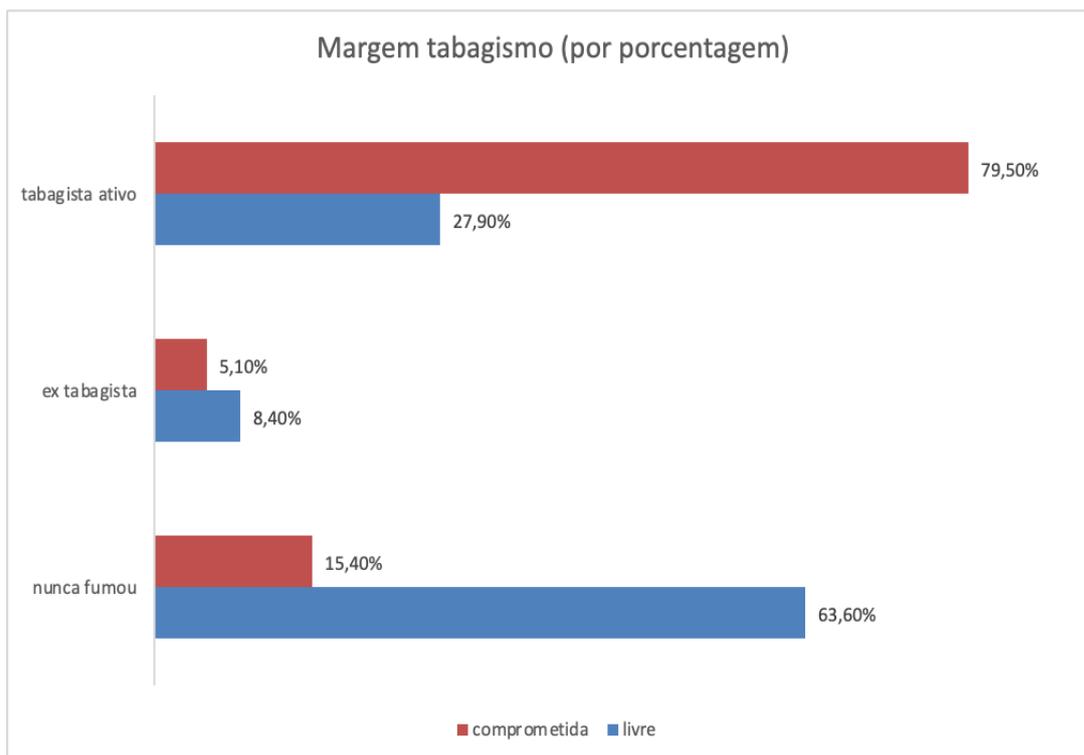
**Tabela 18** – Descrição da casuística – Frequência de margem endocervical ou ectocervical comprometidas em relação ao tabagismo na população geral do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Tabagismo	Margem livre frequência (n) / (%)	Margem comprometida frequência (n) / (%)	Total frequência (n) / (%)
Nunca fumou	98 (63,6)	6 (15,4)	104 (53,9)
Ex tabagista	13 (8,4)	2 (5,1)	15 (7,8)
Tabagista ativo	43 (27,9)	31 (79,5) *	74 (38,3)
<b>Total</b>	154 (79,8)	39 (20,2)	193 (100)

\*p< 0,001



**Figura 12** – Descrição da casuística – Frequência (por contagem) de margem endocervical ou ectocervical comprometidas em relação ao tabagismo na população geral do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

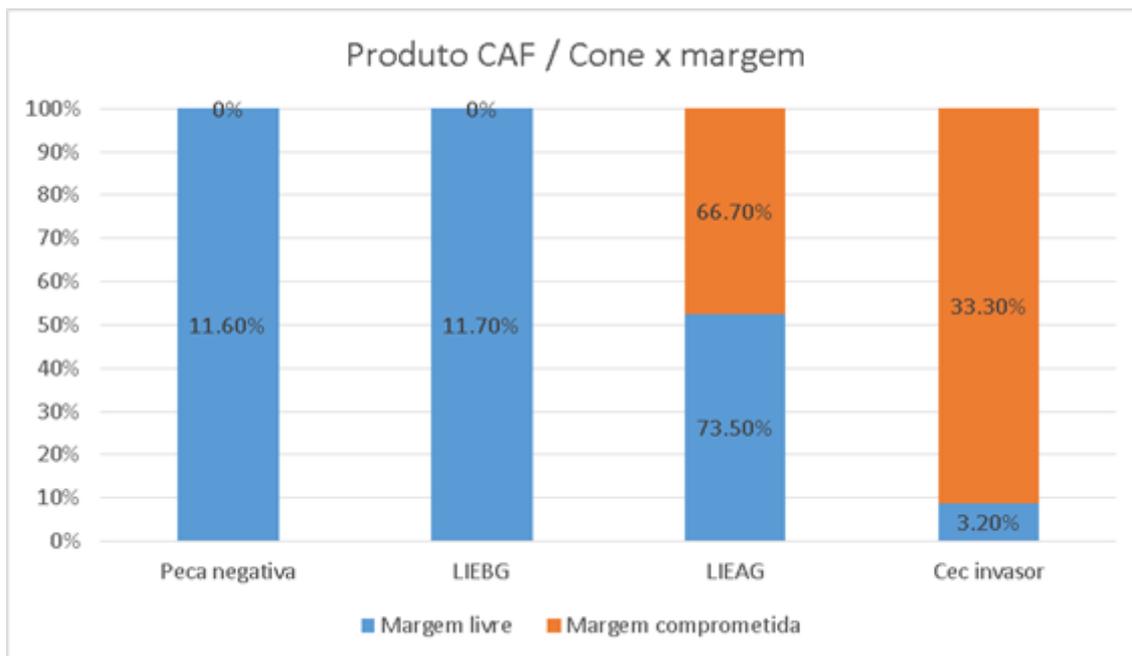


**Figura 13** – Descrição da casuística – Frequência (por porcentagem) de margem endocervical ou ectocervical comprometidas em relação ao tabagismo na população geral do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

**Tabela 19** – Descrição da casuística – Frequência de margem endocervical ou ectocervical comprometidas em relação ao produto caf/cone na população geral do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Produto caf/cone	Margem livre frequência (n) / (%)	Margem comprometida frequência (n) / (%)	Total frequência (n) / (%)
Peça negativa	18 (11,6)	0 (0)	18 (9,2)
LIEBG	18 (11,7)	0 (0)	18 (9,2)
LIEAG	114 (73,5)	26 (66,7)	140 (71,8)
Cec invasor	5 (3,2)	13 (33,3)	18 (9,2)

\*p< 0,001



**Figura 14** – Descrição da casuística – Frequência de margem endocervical ou ectocervical comprometidas em relação ao produto caf/cone na população geral do estudo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

#### 4.1.6 Concordância dos resultados diagnósticos da população geral.

Na tabela 20 estão dispostos os resultados das citologias oncóticas pré procedimento cirúrgico de citologia ou biópsia, comparando a concordância destes resultados com a biópsia de colo uterino realizadas também antes da exérese da lesão. Observa-se que 8 LIEAG na biópsia eram negativas na citologia oncótica; 24 LIEAG na biópsia eram LIEBG na citologia e 9 LIEAG na citologia eram negativas na biópsia. Em 116 pacientes os resultados foram concordantes entre citologia e biópsia, sendo lesões de alto grau em ambos os resultados, a concordância entre os métodos diagnósticos foi considerada baixa resultando em um valor de Kappa: 0,005.

A tabela 21 demonstra de forma resumida as concordâncias dos resultados de citologia oncótica comparando com biópsia de colo uterino considerando resultados positivos quando qualquer possibilidade diagnóstica foi considerada dentre ASCUS, AGUS, LIEBG ou LIEAG ou negativos. E das 188 pacientes que realizaram ambos os exames diagnósticos antes do procedimento de CAF ou conização, em 170 o resultado entre os métodos foi concordante, indicava algum tipo de lesão, em 10 o resultado foi positivo na citologia e negativo na biópsia

e em 8 o resultado foi positivo na biópsia e negativo na citologia, a concordância ainda foi baixa e o valor de Kappa 0,05, significa uma concordância fraca.

**Tabela 20** – Tabulação cruzada entre citologia oncológica pré-caf/cone e biópsia de colo pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre os métodos diagnósticos de lesões de alto grau de colo uterino. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Citologia oncológica (pré-caf-cone)	Biópsia de colo (pré-caf/cone)			Total
	Negativo (normal/cervicite)	LIEBG	LIEAG	
Negativo (Normal/cervicite)	0	0	8	8
LIEBG	0	3	24	27
LIEAG	9	9	116	134
Ascus	0	2	15	17
Agus	1	0	1	2
Total	10	14	164	188

Kappa = -0,005

**Tabela 21** – Tabulação cruzada entre citologia oncológica pré-caf/cone e biópsia de colo pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre os métodos diagnósticos de lesões de alto grau de colo uterino. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Citologia oncológica (pré caf/cone)	Biópsia de colo (pré caf/cone)		Total n
	Negativo (normal / cervicite) n	Positivo n	
Negativo (normal/cervicite)	0	8	8
Positivo	10	170	180
Total	10	178	188

Kappa = -0,005

Em relação a comparação entre o produto de CAF ou conização com o resultado da biópsia de colo uterino, a concordância foi um pouco melhor, com o valor de Kappa de 0,16. De 164 biópsias com resultado de lesão alto grau, 10 resultaram em peça negativa no CAF ou cone, 11 em lesão de baixo grau, 16 em carcinoma espinocelular invasor, portanto ainda com discordâncias consideráveis. E assim observa-se o contrário, em 139 produtos de CAF ou

cone de alto grau eram lesão de baixo grau em 7 pacientes e negativo em 5 casos na biópsia, conforme a tabela 22.

**Tabela 22** – Tabulação cruzada entre produto do caf/cone e biópsia de colo pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre o produto cirúrgico e a biópsia de colo uterino. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Produto patologia (CAF/cone)	Biópsia de colo (pré-caf/cone)			Total
	Negativo (normal/cervicite)	LIEBG	LIEAG	
Peça negativa	3	3	10	16
LIEBG	2	4	11	17
LIEAG	5	7	127	139
CEC invasor	0	0	16	16
<b>Total</b>	10	14	164	188

Kappa = 0,164

A tabela 23 demonstra uma síntese dos resultados de biópsia do colo uterino comparando com o produto de CAF/cone. Dos 172 resultados positivos de CAF ou cone, 7 eram negativos na biópsia e de um total de 178 positivos na biópsia, 13 eram negativos na peça de CAF ou cone. O valor de Kappa foi 0,17 e significa concordância alta entre os métodos.

**Tabela 23** – Tabulação cruzada entre produto do caf/cone e biópsia de colo pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre o produto cirúrgico e a biópsia de colo uterino. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Produto do caf/cone	Biópsia de colo (pré-caf/cone)		Total
	Negativo (normal / cervicite)	Positivo	
Negativo(normal/cervicite)	3	13	16
Positivo	7	165	172
<b>Total</b>	10	178	188

Kappa = 0,164

A concordância entre a citologia oncótica e o produto de CAF ou cone, estão dispostos na tabela 24 e foi fraca, com valor de Kappa de zero, ocorreram muitos resultados discordantes. De 140 produtos de CAF ou cone de alto grau, 22 eram lesão de baixo grau, 15

eram ASCUS, 1 era AGUS e 3 negativos na citologia oncológica. De 140 lesões de alto grau na citologia oncológica, 14 resultaram em peça negativa. 11 em lesão de baixo grau, 16 carcinoma invasor na patologia da peça cirúrgica. Com concordância em 99 casos, considerada fraca.

**Tabela 24** – Tabulação cruzada entre produto do caf/cone e a citologia oncológica pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre o produto cirúrgico e a citologia oncológica. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Produto patologia (caf/cone)	Citologia oncológica (pré-caf- cone)					Total
	Negativo (normal/ cervicite)	LIEBG	LIEAG	Ascus	Agus	
Peça negativa	3	0	14	0	1	18
LIEBG	1	4	11	2	0	18
LIEAG	3	22	99	15	1	140
CEC invasor	1	1	16	0	0	18
<b>Total</b>	8	27	141	17	2	195

Kappa = 0,00

Ao considerar-se apenas resultados positivos (LIEBG, LIEAG, ASCUS, AGUS) ou negativos, a concordância entre citologia oncológica e peça cirúrgica de CAF ou conização fica melhor, com valor de Kappa de 0,18, considerada satisfatória. De 187 citologias oncológicas positivas, 172 foram positivas no anatomopatológico da exérese da lesão e 15 casos de citologia positiva, foram peças negativas no CAF ou conização e 5 casos de citologia negativa, foram positivos no anatomopatológico, descrição na tabela 25.

**Tabela 25** – Tabulação cruzada entre produto do caf/cone e citologia oncológica pré-caf/cone. Avaliação da concordância entre o produto cirúrgico e a citologia oncológica pré-caf/cone. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Produto do caf/cone	Citologia oncológica (pré caf/cone)		Total
	Negativo (normal / cervicite)	Positivo	
Peça negativa	3	15	18
Positivo	5	172	177

<b>Total</b>	8	187	195
--------------	---	-----	-----

Kappa = 0,00

#### 4.1.7 Método terapêutico da população geral

O procedimento realizado para o tratamento da lesão de alto grau de colo uterino foi classificado em: somente CAF, somente cone clássico, CAF mais laser, cone mais laser ou em um caso apenas realizou-se histerectomia direto como tratamento da lesão de alto grau. O procedimento mais realizado foi CAF somente em 84,6% dos casos, conforme a tabela 26. As complicações imediatas após o procedimento estão dispostas na tabela 27, sendo a única descrita o sangramento vaginal em 4,1% dos casos totais.

**Tabela 26** – Descrição da casuística – Tipo de procedimento realizado como tratamento da lesão de alto grau de colo uterino. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<b>Categoria tratamento lesão alto grau</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
Cone clássico	25	12,8
Caf somente	165	84,6
Caf + Laser	1	0,5
Cone + Laser	3	1,5
Histerectomia	1	0,5
<b>Total</b>	195	100

**Tabela 27** – Descrição da casuística – Frequência de complicações imediatas após o procedimento cirúrgico de exérese da lesão de alto grau de colo uterino. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<b>Complicação imediata</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
Não	187	95,9
Sim*	8	4,1
<b>Total</b>	195	100

\* Complicação: sangramento.

#### 4.1.8 Seguimento em 10 anos da população geral

Ao longo dos 10 anos de acompanhamento, a média de citologias oncóticas realizadas foi de 8,30; sendo o mínimo de uma e o máximo de 43. O número de colposcopia realizadas na população total do estudo foi em média 6,54, sendo o mínimo de nenhuma e o máximo de 16; e o número de detecção de captura híbrida ao HPV representou média de apenas 1,03, sendo o mínimo de nenhuma e o máximo de 32 como disposto na tabela 28.

**Tabela 28** – Descrição da casuística – Prevalências dos exames de acompanhamento após a exérese cirúrgica da lesão cervical Hospital. A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

	Mínimo	Média	Máximo
Nº Citologias	1	8,3	43
Nº Colposcopias	0	6,54	16
Nº detecção HPV	0	1,03	32

Após os 10 anos de acompanhamento, a média de gestações foi de 0,37, com mínimo de nenhuma e máximo de 5; de partos 0,31, com mínimo de nenhuma e máximo de 5 e de abortamentos 0,05, com variação de zero a 4, conforme a tabela 29. Com relação a incompetência istmocervical das gestações ocorridas após o tratamento cirúrgico da exérese da lesão foi somente de 0,5% (Tabela 30).

**Tabela 29** – Descrição da casuística – Número de gestações, partos e abortamentos ocorridos após 10 anos de acompanhamento nas pacientes avaliadas no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.

Variável	Mínimo	Média	Máximo
Nº Gestações	0	0,37	5
Nº Partos	0	0,31	3
Nº Abortos	0	0,05	4

**Tabela 30** – Descrição da casuística – Frequência de incompetência istmocervical de gestações ocorridas após o tratamento cirúrgico da exérese da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Incompetência istmo cervical	Frequência n	Porcentagem válida %
Não	48	25,3
Sim	1	0,5
Não engravidou	141	74,2

Com relação a recidiva de lesão no período de acompanhamento após exérese da lesão de alto grau, 20% das pacientes tiveram recidiva e 10,3% apresentaram persistência de lesão, esta foi considerada quando a detecção de lesão ocorreu em um período menor do que um ano da realização da exérese da lesão inicial (tabela 31 e figura 15). Em 79,5% das pacientes que apresentaram recidiva ou persistência de lesão, a margem cirúrgica era comprometida, sendo 33,3% de recidiva propriamente dita, após um ano do procedimento cirúrgico e 46,2% de persistência. Somente 1,3% de margens negativas tiveram persistência de lesão e 16,7% deste grupo de margens livres tiveram recidiva. Portanto a maioria das recidivas ou persistências de lesões de alto grau eram de lesões com margens cirúrgicas comprometidas, isto resultou em um p significativo de  $< 0,001$ , tabela 32.

**Tabela 31** – Descrição da casuística – Frequência de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Teve recidiva	Frequência n	Porcentagem Válida %
Não	136	69,7
Sim	39	20
Persistência de lesão	20	10,3
<b>Total</b>	195	100

p< 0,001



**Figura 15** – Descrição da casuística – Frequência de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

**Tabela 32** – Descrição da casuística – Frequência de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical em relação a margem comprometida ou livre de lesão. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Recidiva	Margem - n %	Margem + n %	Total n %
Não	128 (82,1)	8 (20,5)	136 (69,7)
Sim	26 (16,7)	13 (33,3)	39 (20)
Persistência de lesão	2 (1,3)	18 (46,2)	20 (10,3)
<b>Total</b>	156	39	195

$p < 0,001$

A maioria das lesões de recidiva nos resultados de biópsia eram lesões de baixo grau, correspondendo 67,9% quando as margens cirúrgicas eram negativas. A maioria das recidivas de lesões de alto grau possuíam margens cirúrgicas positivas, correspondendo a 45,2%. Recidivas com resultado de carcinoma espinocelular invasor também possuíam margens cirúrgicas positivas em sua maioria (41,9%) e 10,7% margens livres, resultados

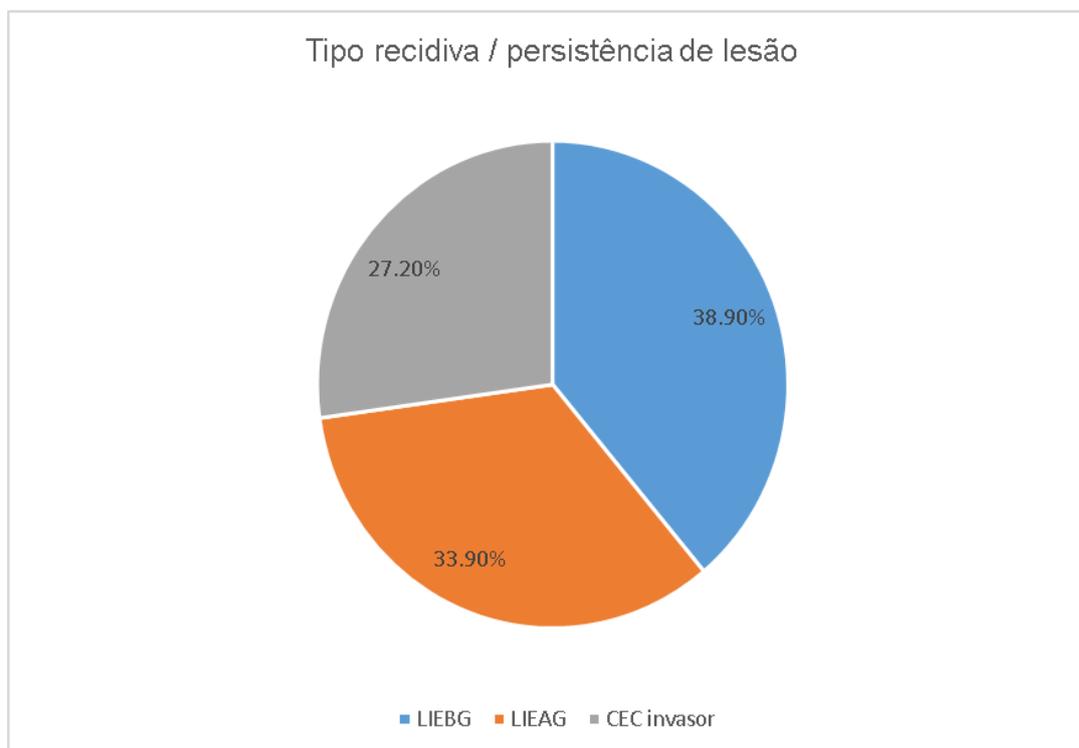
representados na tabela 33. O tipo de recidiva ou persistência de lesão está disposto na figura 16.

A relação entre a recidiva de lesão e comprometimento de margens cirúrgicas foi significativo, com valor  $p < 0,001$ .

**Tabela 33** – Descrição da casuística – Frequência dos resultados dos exames de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Resultado da recidiva / persistência de lesão	Margem - n %	Margem + n %	Total n %
LIEBG	19 (67,9)	3 (9,7)	22 (37,3)
LIEAG	6 (21,4)	14 (45,2)	20 (33,9)
CEC invasor	3 (10,7)	13 (41,9)	16 (27,1)
<b>Total</b>	28	31	58

\* $p < 0,001$



**Figura 16** – Descrição da casuística – Frequência dos resultados dos exames de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Das 59 recidivas ou persistências de lesão, 14 realizaram tratamento, o que correspondeu a 23,72% deste grupo de pacientes. Na tabela 34 estão descritos os tratamentos

de recidiva ou persistência de lesão em relação ao número total de pacientes, incluindo as que não tiveram recidiva ou persistência.

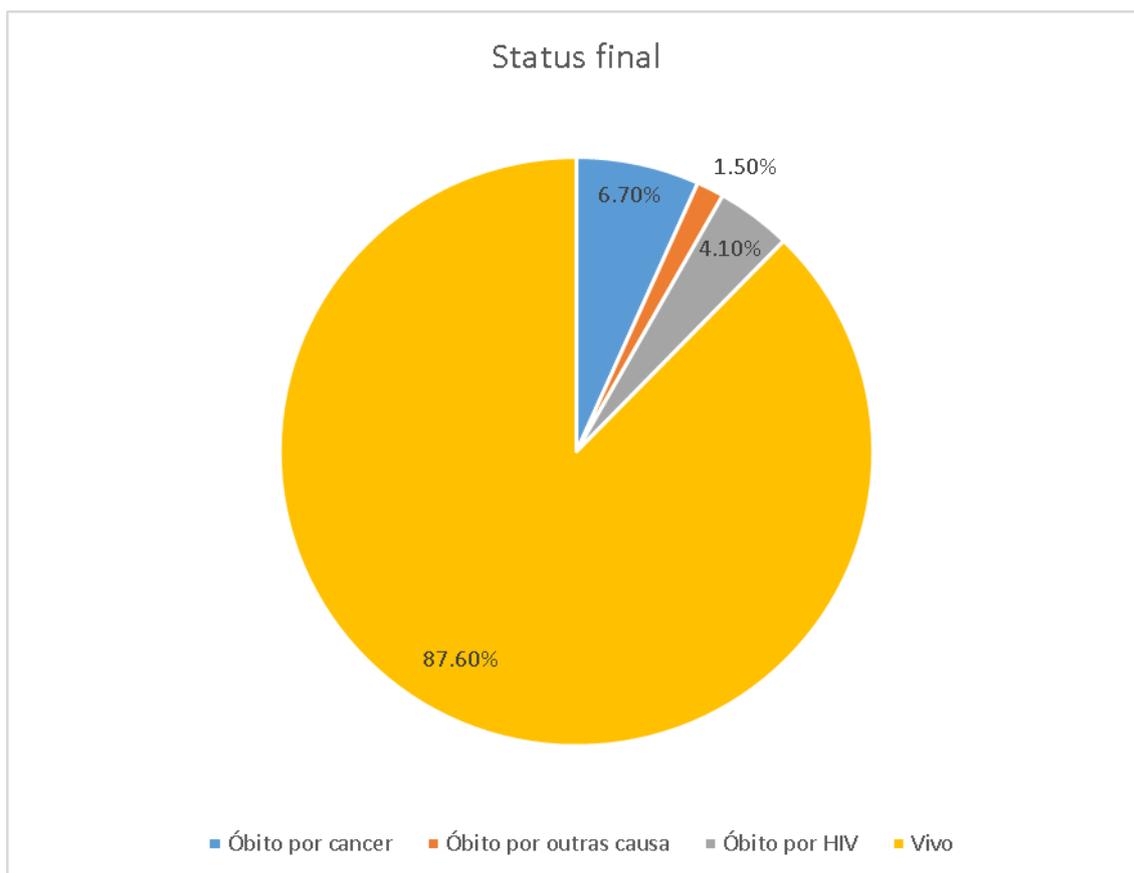
**Tabela 34** – Descrição da casuística – Frequência de tratamento de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.

<b>Tratamento da recidiva</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem Válida %</b>
<b>Não</b>	181	92,8
<b>Sim</b>	14	7,2
<b>Total</b>	195	100

Após o período de acompanhamento, que variou entre 3 a 10 anos, 6,7% das pacientes foram a óbito por câncer de colo uterino, 1,5% foram a óbito por outras causas, 4,1% morreram pelo vírus do HIV e 87,6% estavam vivas, dados expostos da tabela 35.

**Tabela 35** – Descrição da casuística – *Status* final das pacientes do estudo após a exérese cirúrgica da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<b>Status final</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem Válida %</b>
<b>Óbito por câncer de colo útero</b>	13	6,7
<b>Óbito por outras causas</b>	3	1,5
<b>Óbito por HIV</b>	8	4,1
<b>Vivo</b>	170	87,6
<b>Total</b>	195	100



**Figura 17** – Descrição da casuística – *Status* final das pacientes do estudo após a exérese cirúrgica da lesão cervical. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

#### 4.2 População HIV positiva

Com relação a adesão ao tratamento antirretroviral, dentre as 51 pacientes incluídas HIV positivas, a maioria referiu tratamento irregular no momento do diagnóstico da lesão de alto grau, correspondendo a 76,5% do total e 23,53% tratamento regular (Tabela 36).

**Tabela 36** – População HIV positiva – Frequência de adesão ao tratamento antirretroviral entre as pacientes HIV positivas no momento do diagnóstico da lesão de alto grau. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Adesão ao tratamento	Frequência n	Porcentagem válida %
Tratamento irregular	39	76,47
Tratamento regular	12	23,52
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100</b>

A tabela 37 descreve o tempo médio em meses do diagnóstico do HIV positivo até a alteração de alto grau de colo uterino e sua correlação com a adesão ao tratamento do HIV, o uso correto ou não dos antirretrovirais, o tempo médio observado foi de 97,19 meses para tratamento irregular, variando de 6 a 345 meses e 58,27 meses para tratamento regular com variação de 36 meses a 204 meses, a diferença entre os grupos com tratamento regular ou irregular não foi significativa para o tempo de aparecimento de lesão.

**Tabela 37** – População HIV positiva – Tempo em meses de HIV positivo com relação a lesão alto grau e adesão ao tratamento. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

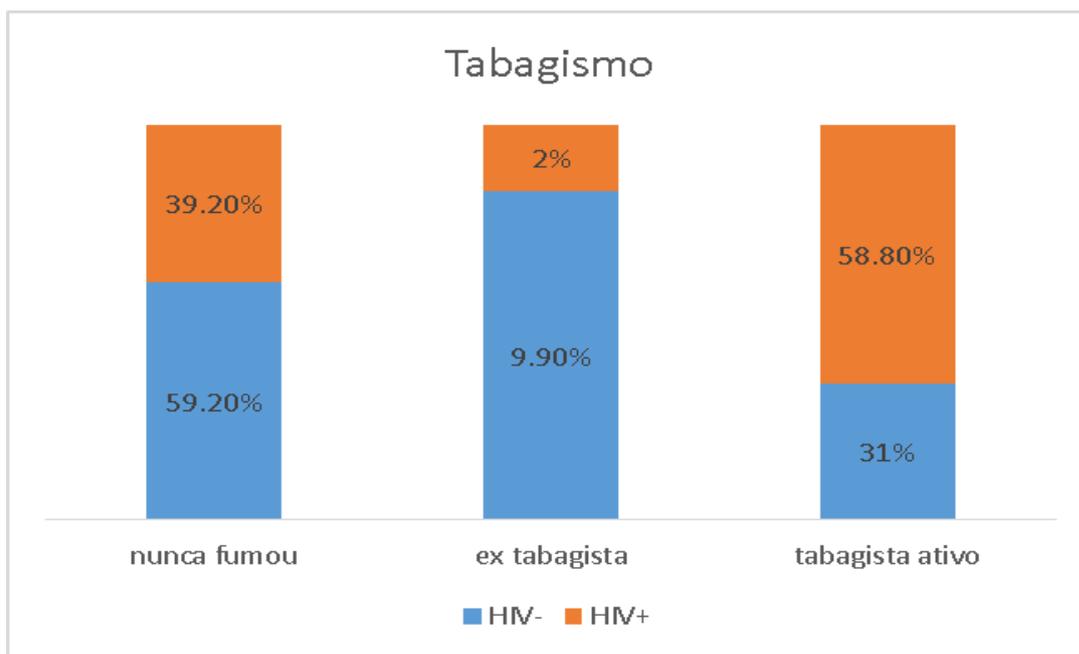
<b>Tempo de HIV+ x lesão alto grau e adesão ao tratamento</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máxima</b>	<b>Desvio padrão</b>
Tratamento irregular	36	6	97,19	85	345	75,54
Tratamento regular	11	36	58,27	36	204	74,83
<b>Total</b>	47	36	88	78	345	76,40

p = 0,085

Dentre a população positiva ao vírus HIV, 60,41% declaram serem tabagistas ativas ou ex tabagistas e 39,58% referiram nunca terem fumado, conforme a tabela 38.

**Tabela 38** – População HIV positiva – Características de 48 pacientes HIV positivas em relação ao tabagismo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<b>Tabagismo</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Porcentagem válida %</b>
<b>Sim</b>	29	60,41
<b>Não</b>	19	39,58
<b>Total</b>	48	100



**Figura 18** – População HIV positiva – Características de 48 pacientes HIV positivas em relação ao tabagismo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

A distribuição de tempo de HIV positivo e o aparecimento da lesão de alto grau foi igual nas categorias em relação ao tabagismo. Ou seja não houve diferença significativa entre os grupos fumantes ou não fumantes e o tempo decorrido entre o diagnóstico de HIV e o diagnóstico de lesão de alto grau de colo uterino, isso também ocorreu em relação a adesão ao tratamento, conforme disposto na tabela 39.

**Tabela 39** – População HIV positiva – Tempo em meses de HIV positivo com relação a lesão alto grau e tabagismo. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Tempo de HIV+ x lesão alto grau e tabagismo	Frequência n	Mínimo	Média	Mediana	Máxima	Desvio padrão
Sim	28	3	83,39	78	203	56,19
Não	18	0	80,31	84	345	95
<b>Total</b>	46	0	88	81	345	73,70

p = 0,67

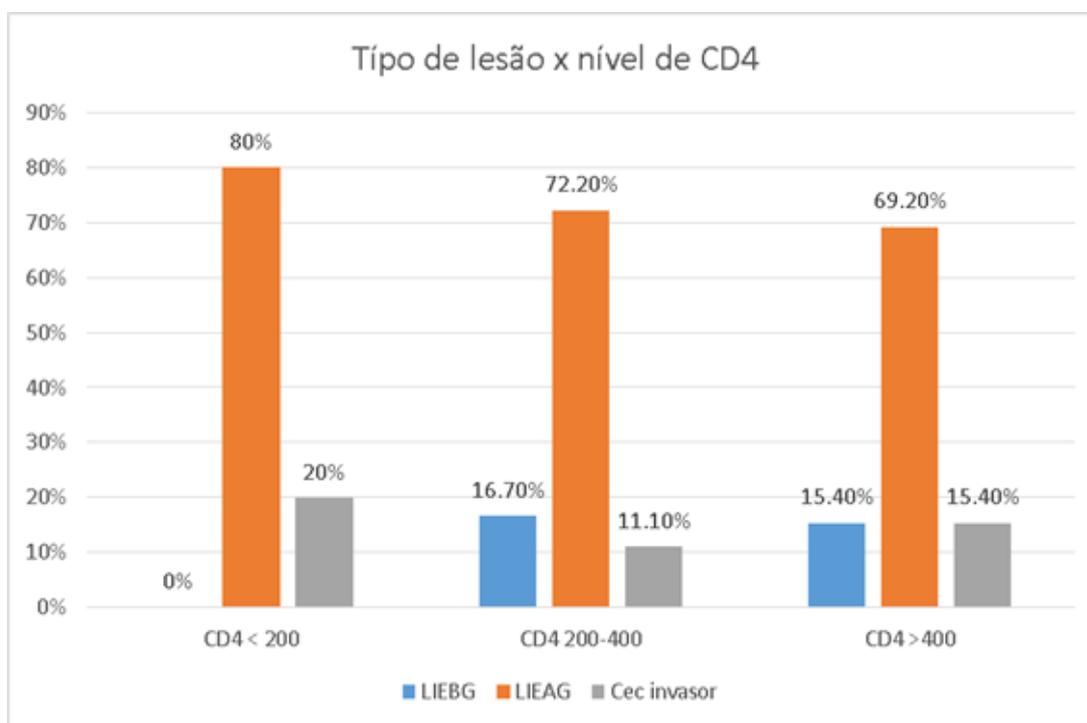
O nível de CD4 no momento do diagnóstico da lesão de alto grau foi na maioria dos casos entre 200 a 400, porém este não foi um dado significativo, demonstrados na tabela 40 e figura 19. Já a tabela 41 mostra a média de CD4 no momento do diagnóstico de qualquer das

alterações de colo descritas, aqui incluiu-se qualquer das categorias de alteração no exame de colo uterino e por qualquer um dos métodos, sendo citologia ou biópsia de colo uterino e a média foi de 337,15; como mediana de 285,5; desvio padrão de 192,72; mínimo de 85 e máximo de 940.

**Tabela 40** – População HIV positiva – Tabulação cruzada do produto do caf/cone e a contagem de CD4. Desconsiderou-se peça negativa. Coletas no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.

Produto Caf cone	Contagem CD4 Frequência (n)			Total / Porcentagem válida (%)
	< 200	200-400	> 400	
LIEBG	0	3	2	5 / 10,9
LIEAG	12	13	9	34 / 73,9
Cec invasor	3	2	2	7 / 15,2
<b>Total</b>	15	18	13	46 / 100

p = 0,55



**Figura 19** – População HIV positiva – Tabulação cruzada do produto do caf/cone e a contagem de CD4. Desconsiderou-se peça negativa. Coletas no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.

**Tabela 41** – População HIV positiva – Contagem de células T CD4+ no momento do diagnóstico da lesão de alto grau. Coletas no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.

Variável	HIV +
CD4 n	46
Mediana	285,5
Média	337,15
Desvio padrão	192,72
Mínimo-máximo	85-940

Fonte: Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

A tabela 42 mostra os pontos de corte de contagem de linfócitos T CD4+ com relação a ter recidiva ou persistência de lesão de colo uterino e não houve diferença nos cortes considerados, porém quando agrupam-se os corte abaixo de 400 células/ mm<sup>3</sup>, 69,3% das pacientes com recidiva ou persistência de lesão encontraram-se neste nível de células T CD4+. Ao considerar apenas recidivas de alto grau, 60% apresentavam células T CD4+ < 200 células/ mm<sup>3</sup>.

**Tabela 42** – População HIV positiva – Distribuição das frequências de recidiva / persistência de lesão de colo uterino, de acordo com a contagem de linfócitos CD4+, tendo como cortes: até 200 células/mm<sup>3</sup>; de 200-400 células/mm<sup>3</sup> e mais de 400 células/mm<sup>3</sup>.

Contagem de células T CD4+	Recidiva / Persistência		Total (n)
	Sim % (n)	Não % (n)	
< 200	38,5% (10)	25% (5)	15
200 – 400	30,8% (8)	50% (10)	18
> 400	30,8% (8)	25% (5)	13

p=0,42

### 4.3 Comparação dos grupos de população com e sem HIV

#### 4.3.1 Comparação dos dados sócio demográficos, reprodutivos e sexuais entre a população HIV positiva e HIV negativa

Entre as 51 de pacientes HIV+ (26,2%) e 144 pacientes HIV- (73,8%) não houve diferença entre a frequência de idade antes de 25 anos acometidas com lesão de alto grau

entre pacientes HIV positivas ou negativas, entre as pacientes HIV positivas, 7,84% tinham menos de 25 anos e entre as HIV negativas, 13,19%. Considerando o total das pacientes do estudo, 82,6% das pacientes abaixo de 25 anos eram HIV negativas e 17,4% eram HIV positivas (tabela 43).

**Tabela 43** – Comparação entre os grupos. Distribuição das pacientes com relação a idade de aparecimento da lesão de alto grau: antes dos 25 anos e após os 25 anos, comparação entre pacientes HIV + e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

HIV	< 25 anos	> 25 anos	Total
Não	19 (82,6%)	125 (72,7%)	144 (73,8%)
Sim	4 (17,4%)	47 (27,3%)	51 (26,2%)
<b>Total</b>	23	172	195

\*p = 0,44

A descrição e comparação da idade; idade da menarca; idade da sexarca; idade da menopausa; número de gestações; paridade e número de abortos das pacientes HIV negativas e HIV positivas, estão expostas na tabela 44 e descritas nos próximos 7 parágrafos.

No grupo das pacientes HIV negativas, a amostra foi composta, predominantemente, por mulheres com média de idade de 37,21 anos ( $\pm 11,32$ ) e mediana de 33,93 anos, sendo a paciente mais nova de 19 anos e a de maior idade, 78 anos.

Entre as pacientes HIV positivas, a amostra foi composta, predominantemente, por mulheres com média de idade de 35,46 anos ( $\pm 8,32$ ) e mediana de 33,50 anos, sendo a paciente mais nova de 19 anos e a de maior idade, 51 anos. Não houve diferenças entre esses valores, p = 0,78.

A idade média da menarca entre HIV negativas foi de 12,87 anos e mediana de 13 anos ( $\pm 1,67$ ), variando entre 8 a 17 anos. Entre HIV positivas, a média foi 11,85 anos e mediana de 12 anos ( $\pm 1,56$ ), variando entre 9 a 15 anos, resultando em um dado significativo com p valor de 0,021.

A idade média da sexarca das pacientes HIV negativas foi de 16,58 anos e mediana aos 16 anos ( $\pm 3,27$ ), sendo os extremos de idade de início da atividade sexual dos 12 anos de idade aos 36 anos. Para as pacientes HIV positivas, a média de idade foi de 14,5 anos e mediana aos 14,6 anos ( $\pm 2,23$ ), sendo os extremos de idade de início da atividade sexual dos 9 anos de idade aos 19 anos. Também com significância estatística entre os grupos, com p de 0,006.

A idade média da menopausa entre as pacientes HIV negativas foi de 48,14 anos e mediana aos 49 anos ( $\pm 5,05$ ), com variação de 32 a 55 anos. Nas pacientes HIV positivas, a média de idade da menopausa foi 46,64 anos, mediana de 46 anos ( $\pm 2,08$ ) e variação de 45 a 49 anos. Não houve diferença entre esses valores,  $p = 0,23$ .

O número médio de gestações nas pacientes HIV negativas foi de 2,45; com mediana de 2 ( $\pm 2,67$ ) e variação de 0 a 25 gestações. Nas pacientes HIV positivas, a média de gestações foi de 2,86; com mediana de 3 ( $\pm 1,47$ ) e variação de 0 a 6 gestações. Houve diferença entre esses valores,  $p = 0,018$ .

Com relação a paridade nas pacientes HIV negativas, a média de filhos era de 2,10, com mediana de 2 ( $\pm 2,3$ ) e variação de zero a 20. Nas pacientes HIV positivas, a média de filhos era de 2,35, com mediana de 2 ( $\pm 1,09$ ) e variação de zero a seis. Houve diferença entre esses valores,  $p = 0,027$ .

Em relação aos abortamentos, nas pacientes HIV negativas, a média foi de 0,33; mediana de 0 ( $\pm 0,70$ ) e variação de 0 a 5. Para as pacientes HIV positivas, a média de abortamentos era de 0,90, com mediana de zero ( $\pm 0,90$ ) e variação de zero a quatro. Não houve diferença entre esses valores,  $p = 0,34$ .

**Tabela 44** – Comparação entre os grupos – estatística descritiva da idade e de variáveis relacionadas ao histórico reprodutivo e sexual. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Variável	HIV -	HIV +	p-valor*
<b>Idade (anos)</b>			
<b>n</b>	144	51	0,78
<b>Mediana</b>	33,93	33,50	
<b>Média</b>	37,21	35,46	
<b>Desvio padrão</b>	11,75	8,32	
<b>Mínimo-máximo</b>	19,02-78,57	19,01-51,52	
<b>Idade menarca (anos)</b>			
<b>n</b>	112	20	0,021*
<b>Mediana</b>	13,0	12,0	
<b>Média</b>	12,87	11,85	
<b>Desvio padrão</b>	1,67	1,56	
<b>Mínimo-máximo</b>	8-17	9-15	
<b>Idade sexarca (anos)</b>			

<b>n</b>	98	20	0,006*
<b>Mediana</b>	16,0	14,5	
<b>Média</b>	16,58	14,6	
<b>Desvio padrão</b>	3,27	2,23	
<b>Mínimo-máximo</b>	12-36	9-19	
<b>Idade menopausa (anos)</b>			
<b>n</b>	22	3	0,23
<b>Mediana</b>	49	46	
<b>Média</b>	48,14	46,64	
<b>Desvio padrão</b>	5,05	2,08	
<b>Mínimo-máximo</b>	32-55	45-49	
<b>Gesta</b>			
<b>n</b>	136	51	0,018*
<b>Mediana</b>	2,0	3,0	
<b>Média</b>	2,45	2,86	
<b>Desvio padrão</b>	2,67	1,47	
<b>Mínimo-máximo</b>	0-25	0-6	
<b>Paridade</b>			
<b>n</b>	136	51	0,027*
<b>Mediana</b>	2,0	2,0	
<b>Média</b>	2,10	2,35	
<b>Desvio padrão</b>	2,3	1,09	
<b>Mínimo-máximo</b>	0-20	0-6	
<b>Aborto</b>			
<b>n</b>	136	51	0,34
<b>Mediana</b>	00	00	
<b>Média</b>	0,33	0,49	
<b>Desvio padrão</b>	0,70	0,90	
<b>Mínimo-máximo</b>	0-5	0-4	

\*Nível de significância de  $p < 0,05$

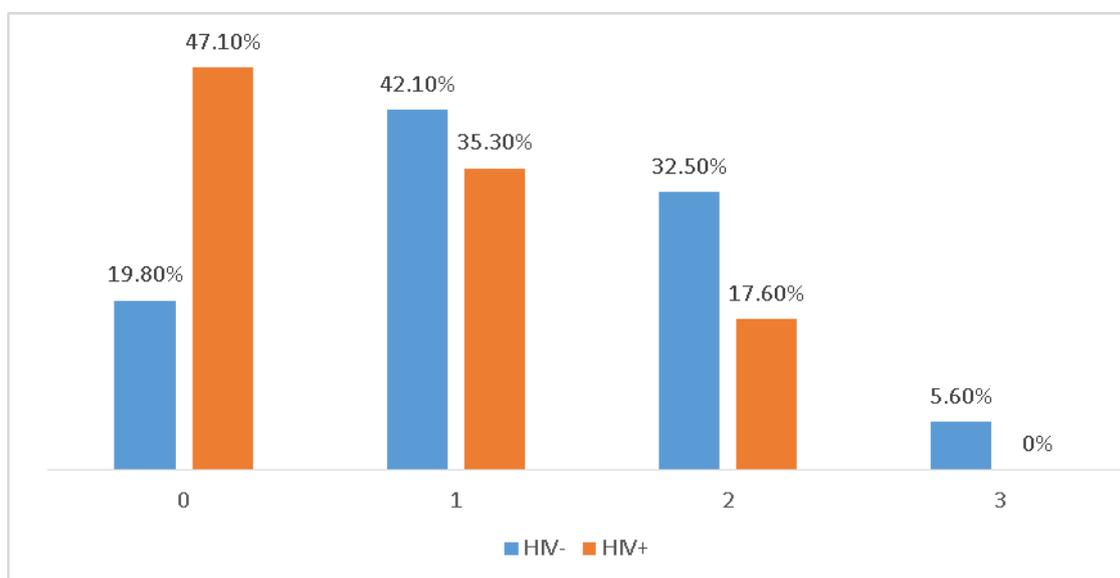
Em relação ao perfil das mulheres recrutadas nas duas instituições (Hospital A.C. Camargo e CEREDI/UNIVALI Itajaí), a Tabela 45 e figura 20 mostram que houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre elas no que se refere à escolaridade ( $p=0,002$ ), sendo menor para as pacientes HIV positivas, 47,1% não tinham estudos ou

tinham 1º grau incompleto; 35,3% 1º grau completo; 17,6% 2º grau completo e nenhuma delas tinha 3º grau completo. Dentre as pacientes HIV negativas, 19,8% não tinham estudos ou 1º grau incompleto; 42,1% 1º grau completo; 32,5% e 5,6% tinham o 3º grau completo.

**Tabela 45** – Comparação entre o grupos. Distribuição das pacientes com relação ao nível de escolaridade. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Categoria	Amostra n (%)	População HIV-		População HIV+		p-valor*
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sem Estudo ou 1º Grau incompleto	49 (27,7)	25 (19,8)	24 (47,1)			0,002*
1º Grau completo	71 (40,1)	53 (42,1)	18 (35,3)			
2º Grau completo	50 (28,2)	41 (32,5)	9 (17,6)			
3º Grau completo	7 (4)	7 (5,6)	0 (0)			
<b>Total</b>	177 (100)	126 (100)	51 (100)			

\*Nível de significância de  $p < 0,05$



**Figura 20** – Comparação entre o grupos. Distribuição das pacientes com relação ao nível de escolaridade. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

#### 4.3.2 Comparação dos dados clínicos entre a população HIV positiva e HIV negativa

Com relação a comparação das comorbidades associadas entre as populações, hipertensão arterial crônica (HAS), obteve frequência na população HIV negativa e na

positiva de 13,9% e 11,8% respectivamente, com valor de  $p$ : 0,88. De DM as frequências foram para HIV negativas de 5,6% e de zero na população HIV positiva, com valor de  $p$ : 0,11 (Tabela 46).

**Tabela 46** – Comparação entre os grupos – Frequência de hipertensão arterial crônica (HAS) e diabetes *melitus* (DM) entre pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

HAS	HIV		Total (n) / Porcentagem válida (%)	p-valor*
	Não	Sim		
Não	124 (86,1)	45 (88,2)	169 (86,7)	0,88
Sim	20 (13,9)	6 (11,8)	26 (13,3)	
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)	
<b>DM</b>				0,11
Não	135 (94,4)	51 (100)	186 (95,9)	
Sim	8 (5,6)	0 (0)	8 (4,1)	
<b>Total</b>	143 (100)	51 (100)	194 (100)	

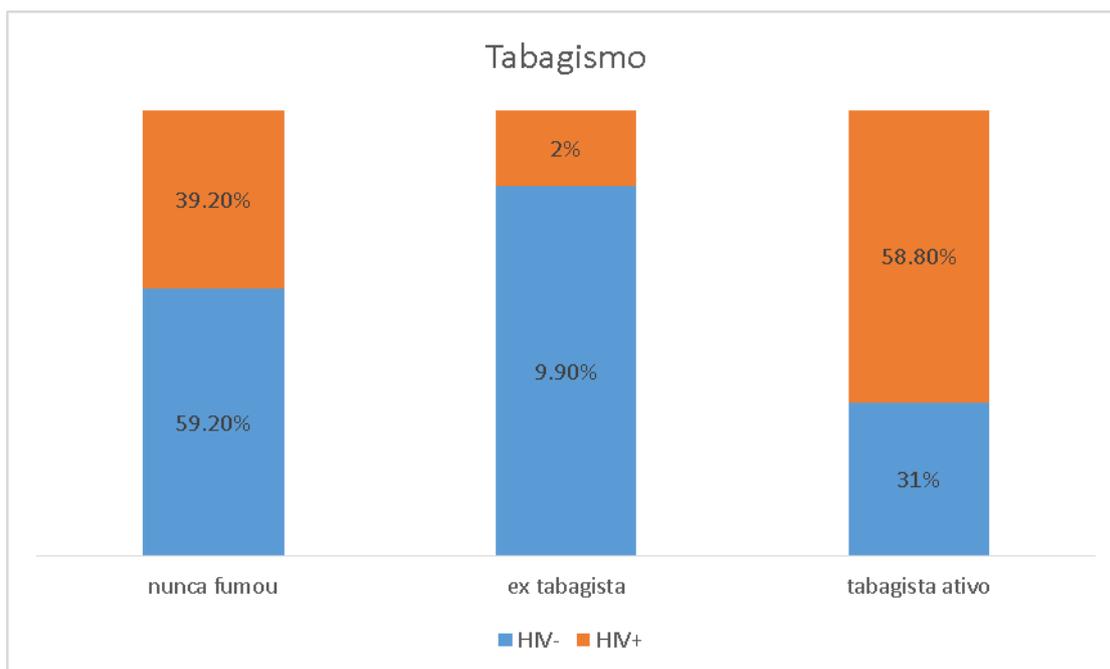
\*Nível de significância de  $p < 0,05$

Na comparação entre as amostras de pacientes, houve diferença na questão do tabagismo com maior frequência no grupo HIV positivo, o que representou 58,8% para tabagistas ativas, e 2% declararam serem ex tabagistas. Entre o grupo HIV negativo, 31% declararam serem tabagistas ativas e 9,9% ex tabagistas. Nunca fumaram foram 39,2% e 59,2% respectivamente para HIV negativas e HIV positivas, como disposto na Tabela 47 e figura 21,  $p = 0,001$ .

**Tabela 47** – Comparação entre os grupos – Prevalência de tabagismo entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Tabagismo	HIV		Total (n) / Porcentagem válida (%)
	Não	Sim	
Nunca fumou	84 (59,2)	20 (39,2)	186 (95,9)
Ex tabagista	14 (9,9)	1 (2,0)	15 (7,8)
Tabagismo ativo	44 (31)	30 (58,8)	74 (38,3)
<b>Total</b>	142 (100)	51 (100)	193 (100)

\* $p = 0,001$



**Figura 21** – Comparação entre os grupos – Prevalência de tabagismo entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Na questão do uso de imunossupressor, 5,9% das pacientes HIV positivas e 0,7% das negativas usavam algum tipo de imunossupressor (tabela 48). O histórico de radioterapia prévia ou durante o acompanhamento teve como frequência de 2% e 2,1% para HIV positivas e negativas respectivamente (tabela 49), sendo os mesmos motivos citados: carcinoma de cabeça, língua, mama e sarcoma de Kaposi, dispostos anteriormente na tabela 8.

**Tabela 48** – Comparação entre os grupos – Frequência do uso de imunossupressores entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Uso de imunossupressor	HIV		Total (n) / Porcentagem válida (%)
	Não	Sim	
<b>Não</b>	143 (99,3)	48 (94,1)	191 (97,9)
<b>Sim</b>	1 (0,7)	3 (5,9)	4 (2,1)
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)

p = 0,056

**Tabela 49** – Comparação entre os grupos – Frequência do uso de radioterapia prévia entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Radioterapia prévia	HIV		Total (n) / Porcentagem válida (%)
	Não	Sim	
Não	141 (97,9)	50 (98)	191 (97,9)
Sim	3 (2,1)	1 (2)	4 (2,1)
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)

p = 1,00

#### 4.3.3 Comparação dos antecedentes obstétricos e ginecológicos entre a população HIV positiva e HIV negativa

Das variáveis apontadas na Tabela 50, o uso de preservativo, contraceptivo injetável e laqueadura tiveram diferença estatisticamente significativa na comparação entre pacientes HIV- e HIV+. Com frequência respectivamente para HIV negativo e positivo de 6,3% e 25,5% para preservativo; 9% e 29,4% para contraceptivo injetável e 10,4% e 33,3% para laqueadura.

**Tabela 50** – Comparação entre os grupos – Estatística descritiva do uso de métodos anticoncepcionais entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Contraceção	HIV		Total Porcentagem válida (%)	p-valor*
	Frequência n			
	Não	Sim		
<b>Nada</b>	39 (27,1)	12 (23,5)	51 (26,2)	0,75
<b>Preservativo</b>	9 (6,3)	13 (25,5)	22 (11,3)	0,001**
<b>Diu Mirena</b>	2 (1,4)	2 (3,9)	4 (2,1)	0,28
<b>Diu Tcu</b>	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,5)	1,00
<b>Contraceptivo oral</b>	72 (50)	22 (43,1)	94 (48,2)	0,49
<b>Contraceptivo injetável</b>	13 (9)	15 (29,4)	28 (14,4)	0,001**
<b>Laqueadura</b>	15 (10,4)	17 (33,3)	32 (16,4)	< 0,001**
<b>Outro*</b>	4 (2,8)	0 (0)	4 (2,1)	0,57

\*outros métodos: abstinência, histerectomia, vasectomia.

\*\* p significativo < 0,005.

A maioria das pacientes de ambos os grupos encontravam-se no menacme com apenas 16,1% das HIV negativas e 5,9% das HIV positivas na menopausa, não sendo

significativo este dado (tabela 51). E 89,4% e 88,2% respectivamente das HIV negativas e HIV positivas referiram ciclos eumenorreicos, também não sendo significativo (tabela 52).

**Tabela 51** – Comparação entre os grupos – Frequência de menopausa entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Menopausa	HIV		Total (n) / Porcentagem válida (%)
	Não	Sim	
Não	120 (83,9)	48 (94,1)	168 (86,6)
Sim	23 (16,1)	3 (5,9)	26 (13,4)
<b>Total</b>	143 (100)	51 (100)	194 (100)

p = 0,11

**Tabela 52** – Comparação entre os grupos – Frequência de ciclos eumenorreicos entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Eumenorreia	HIV		Total (n) / Porcentagem válida (%)
	Não	Sim	
Não	15 (10,6)	6 (11,8)	21 (10,9)
Sim	127 (89,4)	45 (88,2)	172 (89,1)
<b>Total</b>	142 (100)	51 (100)	193 (100)

p = 1,00

Em relação a cirurgia pélvica anterior nos grupos, 20,6% das pacientes HIV negativas e 41,2% das pacientes HIV positivas inclusas apresentavam algum tipo de cirurgia pélvica como história pregressa, neste item foi incluído a cesariana o valor p foi significativo (tabela 53), sendo mais frequente em HIV+.

**Tabela 53** – Comparação entre os grupos – Frequência de cirurgia pélvica prévia entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Cirurgia pélvica anterior	HIV		Total (n) / Porcentagem válida (%)
	Não	Sim	
Não	112 (79,4)	30 (58,8)	142 (74,0)
Sim	29 (20,6)	21 (41,2)	50 (26,0)
<b>Total</b>	141 (100)	51 (100)	192 (100)

\*p = 0,007

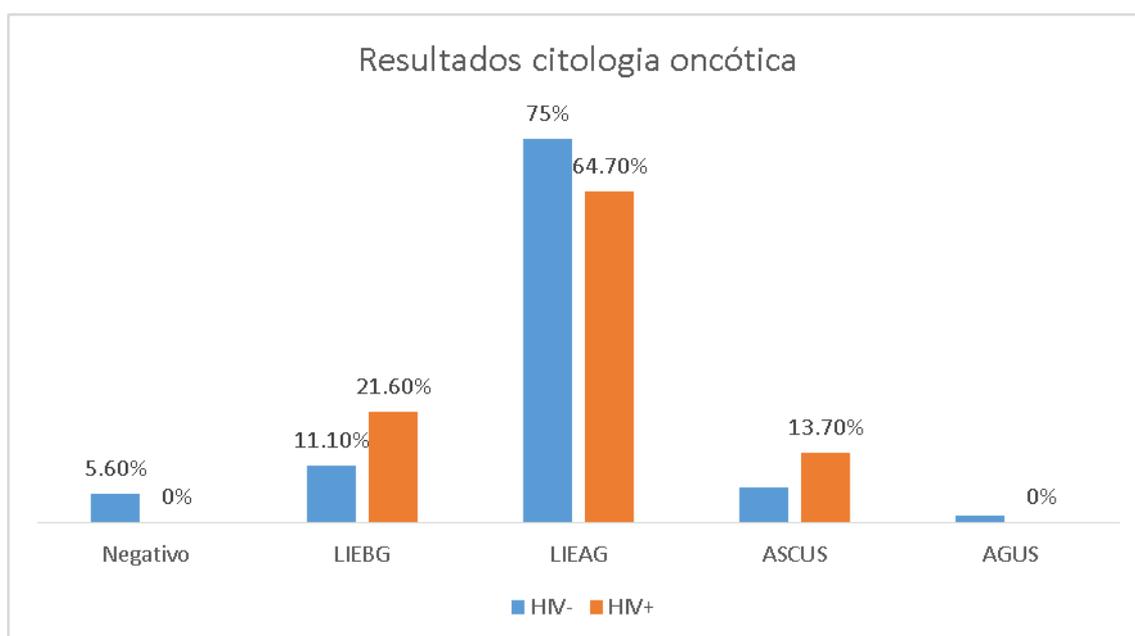
#### 4.3.4 Comparação dos resultados diagnósticos entre a população HIV positiva e HIV negativa.

Em relação aos resultados das citopatologias diagnósticas foram encontrados respectivamente em pacientes HIV negativas e em HIV positivas: LIEBG em 11,1%, 21,6%; LIEAG em 75%, 64,7%; ASCUS em 6,9%, 13,7% e AGUS representou 1,4% e zero. A maioria em ambos os grupos eram lesões de alto grau no citopatológico conforme disposto na tabela 54 e figura 22.

**Tabela 54** – Comparação entre os grupos – Frequência dos resultados de exames citopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Citologia oncológica (pré-caf-cone)	HIV		Total (n) / Porcentagem válida (%)
	Não n (%)	Sim n (%)	
Negativo (normal/cervicite)	8 (5,6)	0 (0)	8 (4,1)
LIEBG	16 (11,1)	11 (21,6)	27 (13,8)
LIEAG	108 (75)	33 (64,7)	141 (72,3)
ASCUS	10 (6,9)	7 (13,7)	17 (8,7)
AGUS	2 (1,4)	0 (0)	2 (1,0)
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)

p = 0,057



**Figura 22** – Comparação entre os grupos – Frequência dos resultados de exames citopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Nos produtos de biópsia cervical, a frequência de lesões de alto grau foi ainda maior e correspondeu a 87,1% em HIV negativas e 87,8% em HIV positivas, valores muitos próximos. Exames normais representados por resultados negativos ou por cervicite representaram 7,2% para HIV negativas e zero para HIV positivas nas peças de biópsia de colo uterino; LIEBG 5,8% para HIV negativas e 12,2% para HIV positivas, resultados dispostos na tabela 55.

**Tabela 55** – Comparação entre os grupos – Frequência dos resultados de exames anatomopatológicos diagnósticos de alterações cervicais pré exérese da lesão entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

	HIV		Total / Porcentagem válida (%)
	Não	Sim	
<b>Biópsia de colo uterino</b>			
<b>Negativo (normal/cervicite)</b>	10 (7,2)	0 (0)	10 (5,3)
<b>LIEBG</b>	8 (5,8)	6 (12,2)	14 / (7,4)
<b>LIEAG</b>	121 (87,1)	43 (87,8)	164 / (87,2)
<b>Total</b>	139 (100)	49 (100)	188 / (100)

p = 0,057

Biópsia de vagina foi realizada concomitante com a biópsia de lesão cervical quando havia alguma suspeita de lesão vaginal sobreposta a lesão cervical, foi em 10 pacientes do total amostral, todas HIV negativas, e em 3 pacientes havia lesão de alto grau na vagina associado a lesão de colo também e em 3 pacientes o resultado da biópsia de vagina foi LIEBG, nenhuma paciente HIV positiva necessitou realizar biópsia de vagina (Tabela 56).

**Tabela 56** – Comparação entre os grupos – Frequência dos resultados de exames anatomopatológicos diagnósticos de alterações vaginais pré exérese da lesão entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Biópsia de vagina	HIV		Total n / Porcentagem válida (%)
	Não	Sim	

<b>Negativo (normal/cervicite)</b>	4 (40)	0 (0)	4 / (40)
<b>LIEBG</b>	3 (30)	0 (0)	3 / (30)
<b>LIEAG</b>	3 (30)	0 (0)	3 / (30)
<b>Total</b>	10 (100)	0 (0)	10 / (100)

Em 71,5% das pacientes HIV negativas e em 72,5% das pacientes HIV positivas, o resultado anatomopatológico da peça cirúrgica da lesão comprovou o alto grau. Em 11,8% dos casos de pacientes HIV negativas e em 1% das pacientes HIV positivas a peça cirúrgica foi negativa, em 9% e 9,8% de HIV negativas e HIV positivas respectivamente foi LIEBG. Em 6,9% dos casos de pacientes HIV negativas e em 15,7% das pacientes HIV positivas o resultado foi de carcinoma espinocelular invasor (Tabela 57).

**Tabela 57** – Comparação entre os grupos – Produto do Caf ou cone da exérese cirúrgica da lesão de colo uterino entre as pacientes HIV+ e HIV-. Considerou-se peça negativa. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<b>Produto Caf / cone</b>	<b>HIV Frequência n</b>		<b>Total (n) / Porcentagem válida %</b>
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	
<b>Peça negativa</b>	17 (11,8)	1 (2)	18 (9,2)
<b>LIEBG</b>	13 (9)	5 (9,8)	18 (9,2)
<b>LIEAG</b>	103 (71,5)	37 (72,5)	140 (71,8)
<b>Cec invasor</b>	10 (6,9)	8 (15,7)	18 (9,2)
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)

p = 0,083

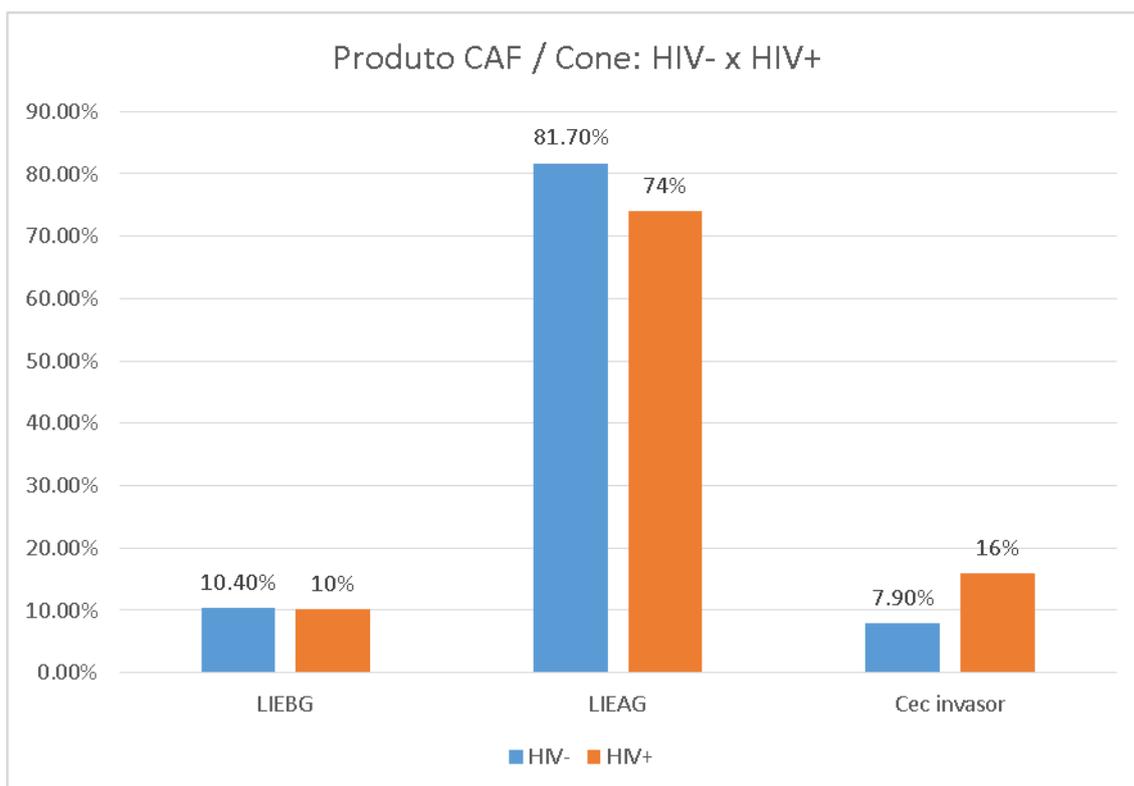
Ao desconsiderar peças negativas, os valores ficaram descritos conforme a tabela 58 e figura 23. Em 81,1% das pacientes HIV negativas e em 74% das pacientes HIV positivas, o resultado anatomopatológico da peça cirúrgica da lesão comprovou o alto grau. Em 10,2% e 10% de HIV negativas e HIV positivas respectivamente foi LIEBG. Em 7,9% dos casos de pacientes HIV negativas e em 16% das pacientes HIV positivas o resultado foi de carcinoma espinocelular invasor.

**Tabela 58** – Comparação entre os grupos. Tabulação cruzada entre produto do caf/cone entre HIV+ e HIV- Desconsiderou-se peça negativa. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

	<b>HIV</b>	
--	------------	--

Produto Caf / cone	Não	Sim	Total / Porcentagem válida %
LIEBG	13 (10,2)	5 (10)	18 (10,2)
LIEAG	103 (81,1)	37 (74)	140 (79,1)
Cec invasor	10 (7,9)	8 (16)	18 (10,2)
<b>Total</b>	127 (100)	50 (100)	177 (100)

\*p = 0,42



**Figura 23** – Comparação entre os grupos. Tabulação cruzada entre produto do caf/cone e a citologia oncológica pré-caf/cone. Desconsiderou-se peça negativa. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

A margem cirúrgica endocervical estava comprometida em 11,8% das peças de anatomopatológico em paciente HIV negativas e em 37,3% das HIV positivas, isto gerou um valor o significativo de  $< 0,001$ , conforme exposto na tabela 59 e figura 24. Em 7,6% das pacientes HIV negativas e em 19,6% das HIV positivas a margem ectocervical comprometida, como demonstrado na tabela 60 e figura 25.

**Tabela 59** – Comparação entre os grupos. Frequência de margem endo ou ectocervical comprometida na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

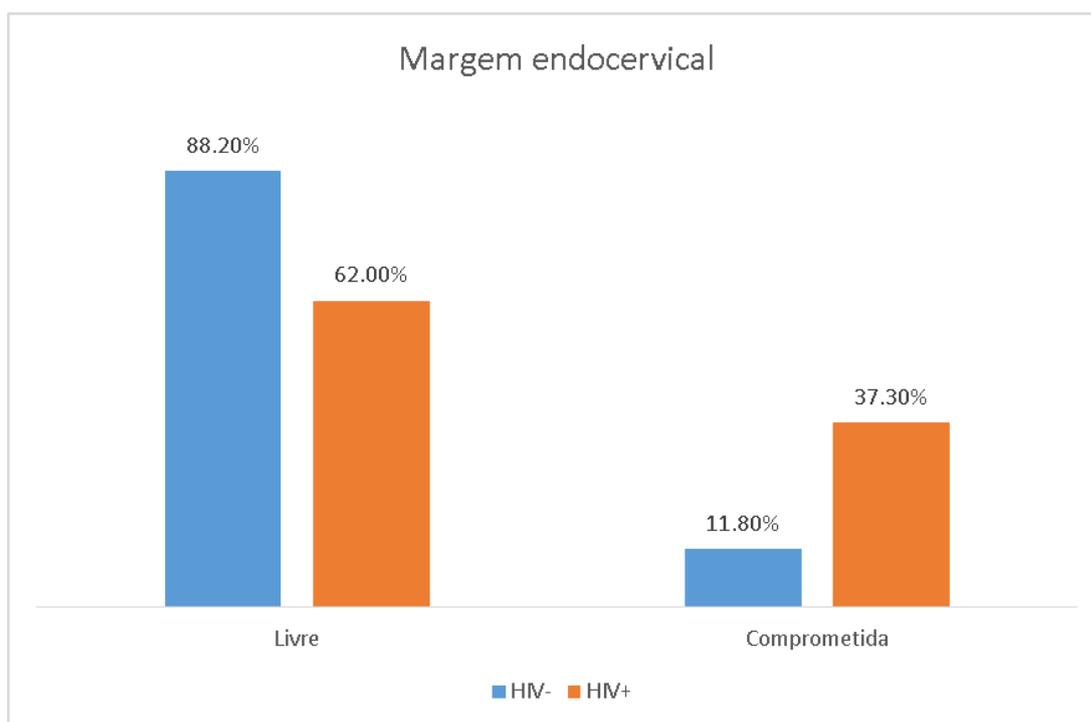
Produto do cone Margem endo ou ectocervical	HIV Frequência n / %		Total (n) / Porcentagem válida %
	Não	Sim	
Comprometida	19 (48,7)	20 (51,3)	39 (100)
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)

p < 0,001\*

**Tabela 60** – Comparação entre os grupos. Frequência de margem endocervical comprometida na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Produto do cone Margem endocervical	HIV Frequência n		Total (n) / Porcentagem válida %
	Não	Sim	
Comprometida	17 (11,8)	19 (37,3)	36 (18,5)
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)

p < 0,001\*

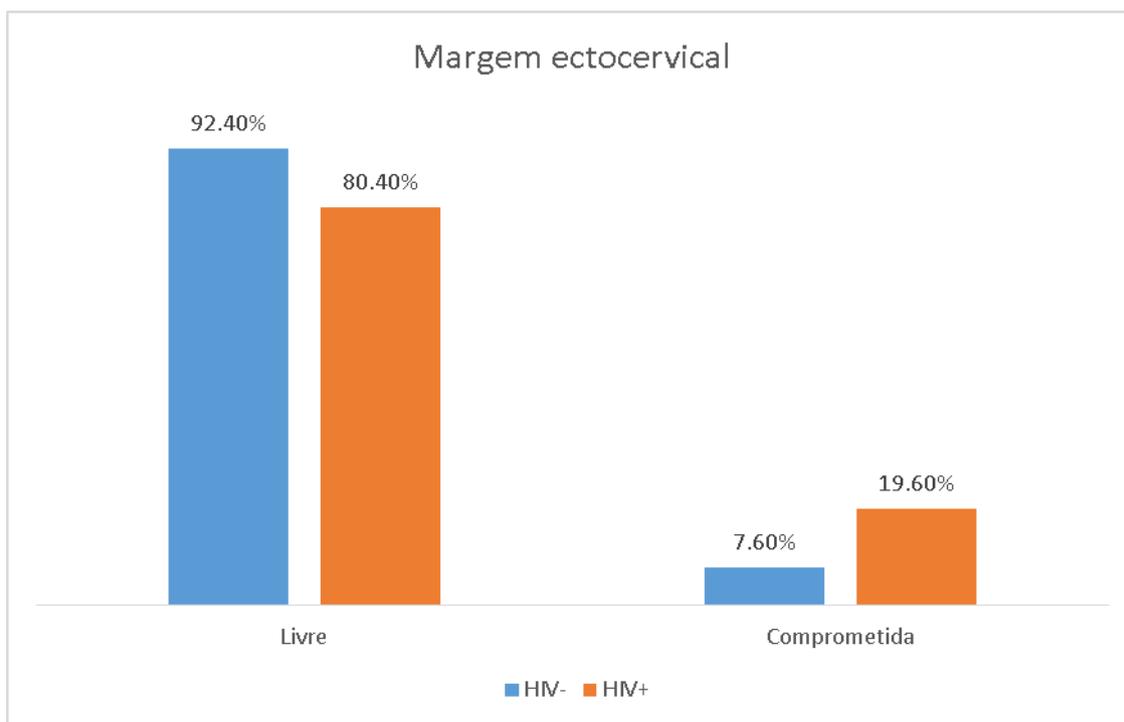


**Figura 24** – Comparação entre os grupos. Frequência de margem endocervical comprometida na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

**Tabela 61** – Comparação entre os grupos. Frequência de margem ectocervical comprometida na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Produto do cone Margem ectocervical	HIV Frequência n / %		Total (n) / Porcentagem válida %
	Não	Sim	
Comprometida	11 (7,6)	10 (19,6)	21 (10,8)
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)

p = 0,035



**Figura 25** – Comparação entre os grupos. Frequência de margem ectocervical comprometida na peça cirúrgica da exérese da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

#### 4.3.5 Comparação do tratamento entre a população HIV positiva e HIV negativa

O procedimento mais realizado foi somente CAF em 82,6% e em 90,2% dos casos HIV negativos e HIV positivos respectivamente, conforme a tabela 62. Cone clássico foi realizado em 13,9% e em 9,8% dos casos HIV negativos e HIV positivos respectivamente. Nenhuma das pacientes HIV positivas recebeu como tratamento CAF associado ao laser, conização associada ao laser ou histerectomia. As complicações imediatas após o procedimento estão dispostas na tabela 63, sendo a única descrita o sangramento vaginal em 2,8% e em 7,8% dos casos HIV negativos e HIV positivos respectivamente.

**Tabela 62** – Comparação entre os grupos – Tipo de procedimento realizado como tratamento da lesão de alto grau de colo uterino entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Categoria	HIV Frequência n		Total (n) / Porcentagem válida %
	Não	Sim	
Cone clássico	20 (13,9)	5 (9,8)	25 (12,8)
Caf somente	119 (82,6)	46 (90,2)	165 (84,6)
Caf + Laser	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,5)
Cone + Laser	3 (2,1)	0 (0)	3 (1,5)
Histectomia	1 (0,7)	0 (0)	3 (0,5)
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)

p = 0,72 Não houve significância entre os métodos.

**Tabela 63** – Comparação entre os grupos. Frequência de complicação imediata no tratamento da lesão de alto grau de colo uterino entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Complicação imediata	HIV Frequência (n) %		Total (n) / Porcentagem válida %
	Não	Sim	
Não	140 (97,2)	47 (92,2)	187 (95,9)
Sim	4 (2,8)	4 (7,8)	8 (4,1)
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)

p = 0,21 Não houve significância entre os métodos.

#### 4.3.6 Comparação do seguimento em 10 anos entre a população HIV positiva e HIV negativa.

Ao longo dos 10 anos de acompanhamento, a média de citologias oncóticas realizadas foi de 7 ( $\pm 4,8$ ) e mediana de 7, com grande variação de 2 a 43 no grupo HIV negativo; para o grupo HIV positivo, os valores foram: média de 4,27 ( $\pm 2,69$ ), mediana de 4, com variação de nenhuma a 11. O número de colposcopias realizadas na população HIV negativa do estudo foi em média 6,92 ( $\pm 3,42$ ), mediana de 7, variando de zero a 16; para pacientes HIV positivas a média foi de 2,82 ( $\pm 2,47$ ), mediana de 3 e variação entre zero a 11. Tanto o número de citologias, quanto o número de colposcopias realizado após os anos de acompanhamento, demonstraram-se com diferença significativa entre os grupos. O número de detecção de captura híbrida ao HPV representou média de 1,16 ( $\pm 0,45$ ), mediana de zero,

variação de zero a 3 para pacientes HIV negativas e média de 1,25 ( $\pm 6,07$ ), mediana de zero com variação de zero a 32 para pacientes HIV positivas, como disposto na tabela 64.

**Tabela 64** – Comparação entre os grupos. Prevalências dos exames de acompanhamento após a exérese cirúrgica da lesão cervical entre os grupos. Hospital. A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Variável	HIV-	HIV+	p-valor*
<b>n° citologia em 10anos</b>			
<b>n</b>	144	51	0,001*
<b>Mediana</b>	7,0	4,0	
<b>Média</b>	7,97	4,27	
<b>Desvio padrão</b>	4,80	2,69	
<b>Mínimo-máximo</b>	2-43	0-11	
<b>n° colposcopia</b>			
<b>n</b>	144	51	0,001*
<b>Mediana</b>	7,0	3,0	
<b>Média</b>	6,92	2,82	
<b>Desvio padrão</b>	3,42	2,47	
<b>Mínimo-máximo</b>	0-16	0-11	
<b>n° teste hpv</b>			
<b>n</b>	144	51	0,35
<b>Mediana</b>	00	00	
<b>Média</b>	0,16	1,25	
<b>Desvio padrão</b>	0,45	6,07	
<b>Mínimo-máximo</b>	0-3	0-32	

\*Nível de significância de  $p < 0,05$

Após os 10 anos de acompanhamento, a média de gestações foi de 0,55 ( $\pm 1,19$ ), mediana de zero e variação entre zero e 25 para pacientes HIV negativas. Para pacientes HIV positivas a média foi de 0,52 ( $\pm 0,98$ ), com mínimo de nenhuma e máximo de 5. De partos, os valores respectivos para o grupo HIV negativo e HIV positivo foram: média: 0,52 e 0,50 ( $\pm 1,97$  e 1,79), com mínimo de nenhuma para ambos os grupos e máximo de 20 e 3. Para abortamentos os valores respectivos para o grupo HIV negativo e HIV positivo foram: média: 0,06 e 0,10 ( $\pm 0,45$  e 0,57), com mínimo de nenhuma para ambos os grupos e máximo de 5 e 4 (tabela 65). Com relação a incompetência istmocervical das gestações ocorridas após o

tratamento cirúrgico da exérese da lesão a frequência foi de 21,6% para o grupo HIV negativo e 2% para o grupo HIV positivo (Tabela 66).

**Tabela 65** – Comparação entre os grupos – Número de gestações, partos e abortamentos ocorridos após 10 anos de acompanhamento nos grupos de pacientes no período de 2008 a 2017 no Hospital A.C. Camargo São Paulo e CEREDI/UNIVALI Itajaí.

Variável	HIV -	HIV +	p-valor*
<b>Gestações em 10 anos</b>			
<b>n</b>	144	51	0,91
<b>Mediana</b>	0	0	
<b>Média</b>	0,55	0,52	
<b>Desvio padrão</b>	2,19	0,98	
<b>Mínimo-máximo</b>	0-25	0-5	
<b>Partos</b>			
<b>n</b>	140	51	0,78
<b>Mediana</b>	0	0	
<b>Média</b>	0,52	0,50	
<b>Desvio padrão</b>	1,97	1,79	
<b>Mínimo-máximo</b>	0-20	0-3	
<b>Abortos</b>			
<b>n</b>	141	51	0,89
<b>Mediana</b>	0	0	
<b>Média</b>	0,06	0,10	
<b>Desvio padrão</b>	0,45	0,57	
<b>Mínimo-máximo</b>	0-5	0-4	

\*Nível de significância de  $p < 0,05$

**Tabela 66** – Comparação entre os grupos – Frequência de incompetência istmocervical de gestações ocorridas após o tratamento cirúrgico da exérese da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV- e HIV+. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Incompetência istmocervical	HIV Frequência n		Total (n) / Porcentagem válida %
	Não	Sim	
<b>Não</b>	37 (26,6)	11 (21,6)	48 (25,3)
<b>Sim</b>	0	1 (2)	1 (0,5)

<b>Não engravidou</b>	102 (73,4)	39 (76,5)	141 (74,2)
<b>Total</b>	139 (100)	51 (100)	190 (100)

p = 0,21

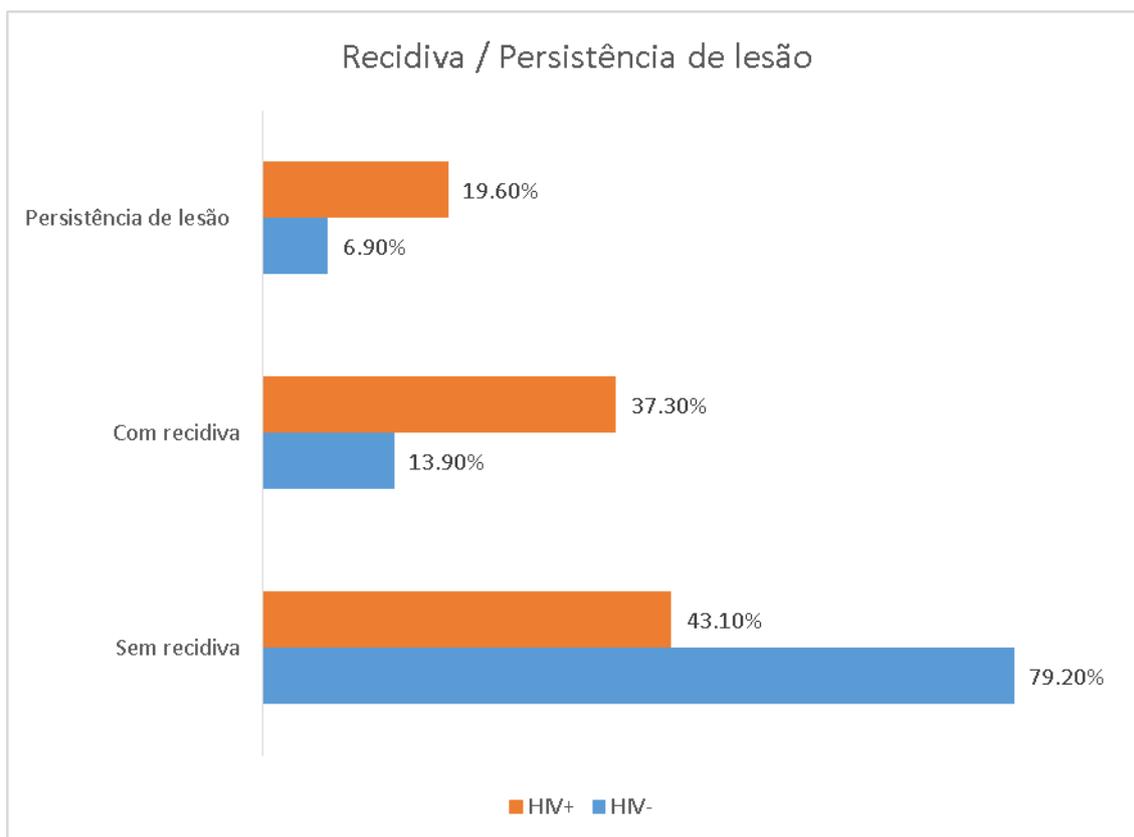
Com relação a recidiva de lesão no período de acompanhamento após exérese da lesão de alto grau, 13,9% das pacientes HIV negativas e 37,3% das pacientes HIV+ tiveram recidiva e 6,9% e 19,6% das pacientes HIV negativas e HIV positivas respectivamente apresentaram persistência de lesão, esta foi considerada quando a detecção de lesão ocorreu em um período menor do que um ano da realização da exérese da lesão inicial, com diferença estatística entre os grupos com valor de  $p < 0,001$  (tabela 67 e figura 24).

Utilizando os resultados da logística representada pelo *ods ratio*, a razão de chances de apresentar o desfecho, ao considerar a chance de apresentar recidiva de lesão, esta foi de 3,68 mais chance para a população HIV+ com intervalo de confiança de 1,75 a 7,70. Para persistência de lesão a chance também foi maior para a população HIV+ com *ods ratio* de 3,26 e intervalo de confiança de 1,27 a 8,39. Quando incluído as duas variáveis, recidiva e persistência o *ods ratio* foi de 5,00 para a população HIV+ com intervalo de confiança de 2,52 a 9,93.

**Tabela 67** – Comparação entre os grupos – Frequência de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV- e HIV+. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Teve recidiva	HIV Frequência n / %		Total (n) / Porcentagem válida %
	Não	Sim	
<b>Não</b>	114 (79,2)	22 (43,1)	136 (69,7)
<b>Sim</b>	20 (13,9)	19 (37,3)	39 (20,0)
<b>Persistência de lesão</b>	10 (6,9)	10 (19,6)	20 (10,3)
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)

\*p< 0,001



**Figura 26** – Comparação entre os grupos – Frequência de recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV- e HIV+. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

O método diagnóstico da recidiva predominante entre os grupos foi pela citologia oncológica (46,7% para HIV negativas e 53,6% para HIV positivas), seguido pela biópsia (43,3% para HIV negativas e 39,3% para HIV positivas), sendo semelhante em ambos os grupos (tabela 68 e figura 25).

**Tabela 68** – Comparação entre os grupos – Método diagnóstico da recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV- e HIV+. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Como a recidiva foi diagnosticada	HIV Frequência n		Total (n) / Porcentagem válida %
	Não	Sim	
Citologia oncológica	14 (46,7)	15 (53,6)	29 (50,7)
Biópsia de colo/colposcopia	13 (43,3)	11 (39,3)	24 (41,4)
Outro	3 (10)	2 (7,1)	5 (8,6)
Total	30 (100)	28 (100)	58 (100)

\*p = 0,92

Os resultados dos exames de recidiva foram com mais frequência LIEBG (43,3%), para pacientes HIV negativas, seguido de LIEAG (36,7%), CEC invasor com frequência de 20%. Para as pacientes HIV positivas os valores foram assim dispostos: LIEBG: 31%; LIEAG: 31%; CEC invasor: 34,5%. Não houve diferença entre os grupos com relação ao tipo de lesão de recidiva, conforme disposto na tabela 69.

**Tabela 69** – Comparação entre os grupos – Resultado do exame que diagnosticou a recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Resultado do exame que detectou a recidiva	HIV Frequência n		Total (n) / Porcentagem válida %
	Não	Sim	
LIEBG	13 (43,3)	9 (31)	22 (37,3)
LIEAG	11 (36,7)	9 (31)	20 (33,9)
Cec invasor	6 (20)	10 (34,5)	16 (27,1)
<b>Total</b>	30 (100)	28 (100)	58 (100)

\*p = 0,39

Das 59 recidivas ou persistências de lesão, 14 não realizaram tratamento, sendo todas do grupo HIV+, o que correspondeu a 23,7% de pacientes. Nenhuma paciente do grupo HIV negativo deixou de tratar a recidiva. Na tabela 70 estão descritos os tratamentos de recidiva ou persistência de lesão somente entre as participantes que apresentaram recidiva ou persistência de lesão e o valor p foi significativo na comparação entre os grupos, com prejuízo para a população HIV+.

**Tabela 70** – Comparação entre os grupos – Tratamento da recidiva após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Realizou tratamento da recidiva	HIV Frequência n / %		Total (n) / Porcentagem válida %
	Não	Sim	
Não	0 (0)	14 (48,3)	14 (23,7)
Sim	30 (100)	15 (51,7)	45 (76,3)
<b>Total</b>	30 (100)	29 (100)	59 (100)

\*p < 0,001

Como tratamento das recidivas ou persistência os dados estão descritos na tabela 71 e observou-se maior frequência para CAF e conização, na tabela estão dispostos o número

total de participantes independentemente de apresentar recidiva ou não. Histerectomia foi realizado em 11,1%, observação em 4,9%, radioterapia 0,7%, quimioterapia 0,7%, braquiterapia em nenhuma, e outro tipo de tratamento em 1,4% das pacientes HIV negativas. Com relação a pacientes HIV positivas os valores foram: conização e CAF em nenhuma, histerectomia foi realizado em 9,8%, observação em 2%, radioterapia 5,9%, quimioterapia 5,9%, braquiterapia em 3,9%, e outro tipo de tratamento em 13,7%.

**Tabela 71** – Comparação entre os grupos – Como a recidiva foi tratada e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Como a recidiva foi tratada	HIV Frequência n (%)		Total (n) / Porcentagem válida %	p-valor*
	HIV -	HIV +		
<b>Cone</b>				1,0
Não	143 (99,3)	51 (100)	194 (99,5)	
Sim	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,5)	
Total	144 (100)	51 (100)	195 (100)	
<b>CAF</b>				0,56
Não	141 (97,9)	51 (100)	192 (98,5)	
Sim	3 (2,1)	0 (0)	1 (1,5)	
Total	144 (100)	51 (100)	195 (100)	
<b>Histerectomia</b>				1,0
Não	128 (88,9)	46 (90,2)	174 (89,2)	
Sim	16 (11,1)	5 (9,8)	21 (10,8)	
Total	144 (100)	51 (100)	195 (100)	
<b>Observação</b>				0,68
Não	137 (95,1)	50 (98)	187 (95,9)	
Sim	7 (4,9)	1 (2)	8 (4,1)	
Total	144 (100)	51 (100)	195 (100)	
<b>Radioterapia</b>				0,056
Não	143 (99,3)	48 (94,1)	191 (97,9)	
Sim	1 (0,7)	3 (5,9)	4 (2,1)	
Total	144 (100)	48 (100)	191 (97,9)	
<b>Quimioterapia</b>				0,056
Não	143 (99,3)	48 (94,1)	191 (97,9)	
Sim	1 (0,7)	3 (5,9)	4 (2,1)	

<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)
<b>Braquiterapia</b>			0,067
<b>Não</b>	144 (100)	49 (96,1)	193 (99,0)
<b>Sim</b>	0 (0)	2 (3,9)	2 (1,0)
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)
<b>Outro</b>			0,001*
<b>Não</b>	142 (98,6)	44 (86,3)	186 (95,4)
<b>Sim</b>	2 (1,4)	7 (13,7)	9 (4,6)
<b>Total</b>	144 (100)	51 (100)	195 (100)

\*Nível de significância de  $p < 0,05$

Após o período de acompanhamento, que variou entre 3 a 10 anos, 0,7% das pacientes HIV negativas e 23,5% das HIV positivas foram a óbito por câncer de colo uterino; 2,1% das HIV negativas e nenhuma das HIV positivas foram a óbito por outras causas; 15,7% morreram pelo vírus do HIV e 87,6% permaneceram vivas, tabela 72.

**Tabela 72** – Comparação entre os grupos – *Status* final das pacientes do estudo após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<i>Status final</i>	HIV Frequência n		Total (n) / Porcentagem válida %
	Não	Sim	
<b>Óbito por câncer de colo de útero</b>	1 (0,7)	12 (23,5)*	13 (6,7)
<b>Óbito por outras causas</b>	3 (2,1)	0 (0)	3 (1,5)
<b>Óbito por HIV</b>	0 (0)	8 (15,7)	8 (4,1)
<b>Vivo</b>	139 (100)	31 (100)	170 (87,6)

\* $p < 0,001$

\* Nível de significância de  $p < 0,05$

**Tabela 73** – Comparação entre os grupos – *Status final resumido* das pacientes do estudo após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV-. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

<i>Status final</i>	HIV-	HIV+
<b>Óbito por câncer de colo de útero</b>	<b>1%</b>	<b>12%</b>
<b>Óbito por outras causas</b>	<b>2,1%</b>	<b>0</b>
<b>Óbito por HIV</b>	<b>-</b>	<b>15,7%</b>
<b>Vivo</b>	<b>97,2%</b>	<b>60,8%</b>

\* $p < 0,001$

\* Nível de significância de  $p < 0,05$

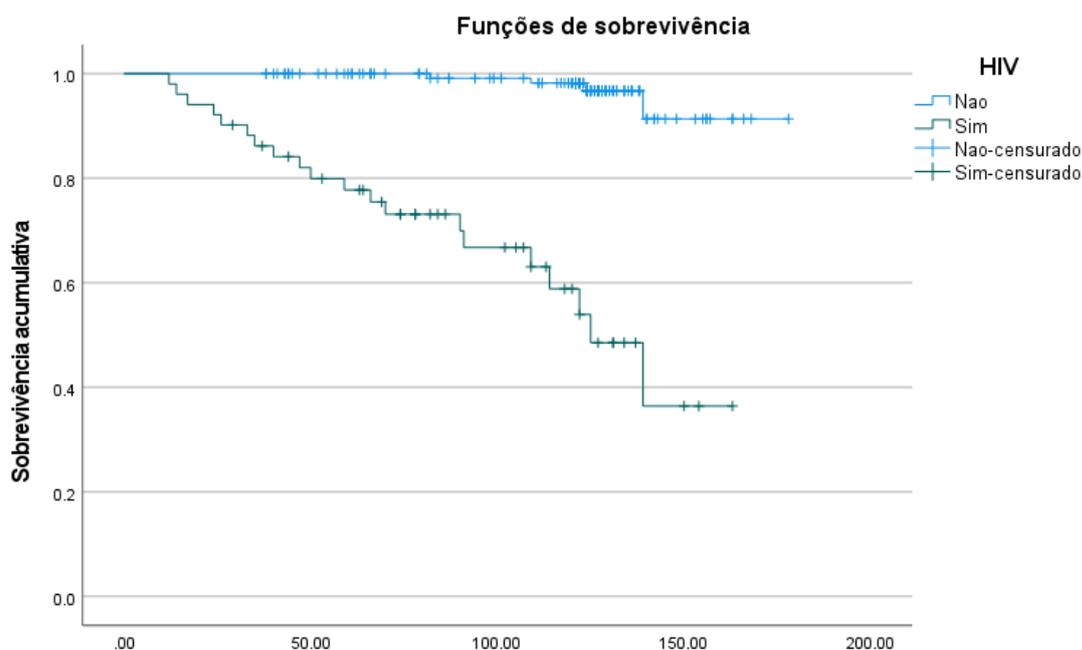
**Tabela 74** – Comparação entre os grupos – Status final resumido das pacientes do estudo após a exérese cirúrgica da lesão cervical e a relação entre as pacientes HIV+ e HIV-, exclui-se CEC no cone/CAF. Hospital A.C. Camargo - São Paulo e CEREDI/UNIVALI - Itajaí, 2008 a 2017.

Status final	HIV-	HIV+
Óbito por câncer de colo de útero	1%	12%
Óbito por outras causas	2,1%	0
Óbito por HIV	-	15,7%
Vivo	97,2%	60,8%

\* $p < 0,001$

\* Nível de significância de  $p < 0,05$

A sobrevida ao longo dos meses de acompanhamento está expressa na figura 27, observa-se um declínio na sobrevida após o quarto ano de controle com expressiva diferença para a população HIV+.



\* $p < 0,001$

\* Nível de significância de  $p < 0,05$

**Figura 27** – Comparação entre os grupos – Sobrevida acumulativa ao longo dos meses de acompanhamento entre HIV- e HIV+.

O tempo médio de seguimento para sobrevida global foi de 9 anos e 5 meses para o grupo HIV- e de 8 anos e 8 meses para o grupo HIV+. O tempo médio de sobrevida livre de recidiva foi de 10 anos para o grupo HIV- e de 6 anos e 6 meses para o grupo HIV+.

## 6 DISCUSSÃO

Este estudo comparou pacientes com lesões de alto grau de colo do útero em duas populações distintas: pacientes negativas ou positivas ao vírus da imunodeficiência adquirida. Realizou-se em duas instituições, uma de referência para o tratamento de câncer no país e outra de referência para o tratamento do HIV. O formulário para coleta de dados foi elaborado com extenso número de variáveis e o modelo estatístico utilizado na pesquisa foi aplicado de maneira inédita ao tema. A análise multivariada por modelo hierárquico permitiu o agrupamento das variáveis em níveis de acordo com a influência para o acompanhamento de lesões no colo uterino.

O total de pacientes avaliadas foi de 195, sendo 144 de pacientes HIV negativas e 51 de pacientes HIV positivas. A seleção de pacientes HIV negativas ocorreu de forma aleatória até completar um valor próximo para fazer a razão de três pacientes HIV negativas para uma HIV positiva aproximadamente.

A análise dos 51 prontuários de pacientes HIV positivos do estudo descreve um perfil epidemiológico constituído principalmente por uma população de pacientes na faixa etária com média de 35,46 anos, portanto a maioria no período do menacme (94,1%). Ao considerar o grupo geral das pacientes inclusas no estudo, a média de idade foi de 36,76 anos, menacme (86,6%) e 13,4% eram pós menopausa, porcentagem semelhante ao encontrado no estudo de Meybodi e colaboradores em 2020, quando realizaram testes de rastreamento de lesões pré neoplásicas de colo uterino e 18,3% de um total de 328 pacientes estavam em estado pós menopausa.

Este dado era esperado pois as lesões de colo uterino pré neoplásicas afetam esta faixa etária de mulheres e não houve diferença na média de idade de pacientes e alteração cervical entre os grupos com relação a ter ou não o vírus HIV.

Neste estudo constatou-se que a maioria das pacientes em ambos os grupos tiveram sua vida sexual iniciada na adolescência, com idades médias de 16,58 e 14,5 para HIV- e HIV+ respectivamente, porém as pacientes HIV+ apresentaram idade média da sexarca inferior quando comparado com as HIV- de forma significativa. Estudos prévios de Azevedo, 2006 e Brock, 2005 também observaram este mesmo fator de risco significativo, nestes estudos a média da sexarca foi de 15,7anos. Kjellberg, 2000, constatou aumento significativo

do risco de infecção pelo HPV quando a sexarca ocorre antes dos 15 anos de idade para as mulheres em geral.

No estudo de Guimaraes et al., 2020 onde avaliaram os fatores atenuantes e agravantes para o prognóstico de neoplasia intraepitelial cervical para a população em geral, a maioria das mulheres iniciaram a vida sexual antes dos 20 anos.

Quanto aos fatores de risco, Kunckler e colaboradores (2017), constataram que mulheres com história de mais de seis parceiros sexuais apresentaram 2,12 vezes a chance de uma infecção por HPV. O número de filhos foi um fator facilitador para a apresentação de uma infecção por HPV, as mulheres com mais de dois filhos tiveram 0,66 vezes a probabilidade de ter uma infecção por HPV comparando com mulheres com um ou nenhum filho. Também, no presente estudo, observou-se diferença entre os grupos com relação ao número de gestações e a paridade, sendo significativamente maiores no grupo HIV+.

O número de gestações observado neste estudo foi concordante com dados de outros estudos, a mediana do número de gestações entre os grupos apresentou significativa diferença entre os grupos HIV-, com mediana de 2,0 e para HIV+, mediana de 3,0, igual ao encontrado por Brock, 2005, quando descreveu as alterações colpocitopatológicas em pacientes portadoras do vírus HIV com a mesma mediana de gestações por paciente para HIV+.

Na variável de cirurgia pélvica prévia, inclui-se parto cesariano, assim o valor foi alto, pois muitas das pacientes HIV+ tiveram parto cesariano, a diferença foi expressiva (20,6% para HIV- e 41,2% para HIV+). Brock, 2005 constatou taxa alta de 32% de parto cesariana para as participantes HIV+.

Outros fatores de risco observados neste estudo com frequência significativa na população HIV+ foram o uso mais prevalente de preservativo (73,8%), contraceptivo injetável (14,4%) e realização de laqueadura tubária (16,4%).

A escolaridade foi outra variável estudada e esta é um importante indicador básico na saúde e pode ser utilizada como marcador socioeconômico (BRASIL, 2018). Em relação à escolaridade houve diferença entre o grupo HIV- e HIV+. No estudo de Quaresma et al. 2019, a porcentagem de pessoas HIV+ com estudo por 4 a 7 anos, foi de 33,6%, sendo muito semelhante aos 35,3% observados aqui e 47,1% declararam-se sem estudo ou até o primeiro grau incompleto.

No estudo de Brock, 2005, o grau de escolaridade predominante foi de nível fundamental (52%) seguida pelo ensino médio (39%), não alfabetizadas (5,0%) e ensino superior (4,0%). Muito semelhante aos encontrados neste estudo com somente 4% das

pacientes no geral com ensino superior completo. E além do mais encontrou-se diferença na escolaridade entre as pacientes HIV+ e HIV-, sendo significativamente menor nas HIV+.

Gaspar e colaboradores, 2015, Identificaram associação estatisticamente significativa entre baixa escolaridade e soropositividade para o HIV ( $p < 0,01$ ), indicando probabilidade 4,384 vezes maior para as mulheres que estudaram de 0 a 4 anos e 2,530 para as mulheres que estudaram de 5 a 8 anos de serem soropositivas.

Infelizmente, o uso irregular dos medicamentos antirretrovirais pode levar até 30% de ineficácia dos tratamentos iniciados para HIV no Brasil (BRASIL 2015). Neste estudo observou-se baixa adesão terapêutica aos antirretrovirais referidos pelas participantes (23,52%) HIV+ e uma importante variável neste estudo foi a escolaridade. A baixa escolaridade poderia refletir uma dificuldade de entendimento sobre a doença, uma pior compreensão da orientação fornecida pela equipe de saúde sobre a prescrição da terapia antirretroviral. A adequada informação aos pacientes quanto as suas medicações e compreensão dos mesmos da importância do tratamento adequado são ferramentas fundamentais no controle do HIV, bem como na redução das diversas complicações (VERONESI e FOCACIA 2010; GASPAS, 2015).

Heard, 2000 em seu estudo sobre a terapia antirretroviral na regressão das neoplasias intraepiteliais em mulheres HIV positivo encontrou regressão das lesões intraepiteliais de colo uterino em 39,9% das mulheres e portanto, relata um impacto positivo da terapia antirretroviral na regressão das lesões de colo uterino. No presente estudo, a baixa adesão ao tratamento antirretroviral também possivelmente teve impacto na evolução desfavorável da doença no grupo HIV+.

Maia e colaboradores em 2016, avaliou a presença de lesões precursoras do câncer uterino em mulheres HIV-positivo e sua relação com linfócitos CD4+ e carga viral e constatou que pacientes com CD4+ menor que 200 células ou sem adesão ao tratamento apresentaram maior frequência de alterações citológicas e portanto devem realizar colpocitologia oncótica semestralmente enquanto o  $CD4+ < 200 \text{ cels/mm}^3$ .

O estudo de Costa et al. 2020 cita aumento do risco de Câncer na população HIV+ associado ao fato desta população apresentar taxas mais altas de tabagismo, além disso, o potencial oncogênico do tabaco, em pessoas HIV positivas, pode ser prolongado por até cinco anos após a cessação do hábito de fumar, o que promove um grande risco para o câncer nessa população. Neste estudo observou-se diferença estatística com relação ao hábito de fumar entre pacientes HIV- e HIV+, sendo o hábito mais prevalente nas HIV+.

Nas pacientes HIV+ 58,8% eram tabagistas ativas; 2% ex tabagistas contra 31% de tabagista ativas entre as HIV- e 9,9% de ex tabagistas nesta população. Estas taxas foram mais altas das que as encontradas no estudo de Azevedo et al., 2006, ao comparar populações semelhantes encontrou taxa de tabagismo de 20% em ambos os grupos.

O tabagismo foi identificado em diversos estudos como sendo um importante cofator para o desenvolvimento de neoplasia cervical, tendo sido apontado por Kjellberg, 2000 como o mais importante fator de risco ambiental para a neoplasia cervical em um estudo realizado com pacientes HIV- em uma amostra de aproximadamente 400 participantes.

No estudo de Gilles et al., 2021, com comparação no manejo de lesões de alto grau de colo uterino, de 146 mulheres HIV+ ao comparar com 146 HIV-, a média de idade das participantes também foi de 35 anos, a diferença entre o tabagismo também foi significativamente mais alta para HIV+

Costa e colaboradores em 2020 publicaram uma revisão sistemática e os trabalhos selecionados demonstraram maior risco para diversos tipos de câncer na população soropositiva, acometendo em idades mais precoces quando comparada à população geral, portanto há a necessidade de políticas específicas de prevenção e diagnóstico precoce, não somente sobre este câncer definidor de HIV, mas também de outros tipos de câncer.

Entre os mais comuns canceres definidores de AIDS, além do cervical, está o sarcoma de Kaposi (COSTA et al., 2020), uma das pacientes HIV positivas possuía concomitantemente as duas neoplasias neste estudo. O câncer de mama está entre os não definidores de AIDS e uma paciente inclusive o apresentava além do câncer cervical. Quando comparados, o câncer de próstata, bexiga e mama não foram observados com incidência significativa para na população HIV positiva (COSTA et al., 2020).

A infecção do HPV é mais frequentemente transitória, onde somente 10% das pessoas desenvolverão infecção persistente, ou seja, por mais de um ano e, quando persiste, será considerado o fator de risco mais comum para o câncer de colo uterino (BRINGEL, 2018). Deblaudrap em 2019 também descreveu em 10% o risco de recorrência ou persistência após o tratamento com LEEP e este risco aumenta em pacientes com margens positivas. Tanaka et al., 2017, encontrou uma taxa de recorrência após a conização de cerca de 5%.

Estas taxas descritas anteriormente são semelhantes as encontradas neste estudo para as pacientes HIV negativas, quando a taxa de recidiva foi de 13,9%, contra uma taxa de 37,3% para pacientes HIV+, sendo um valor significativamente alto neste último grupo de pacientes. A taxa de recidiva geral foi de 20% e de persistência foi de 10,3%. O estudo de

Russomano, et al., 2013 constatou o risco de recorrência de LIEAG em pelo menos 42% maior nas mulheres HIV+ do que entre as mulheres HIV-negativas.

Estes achados são concordantes também com o estudo de Gilles et al., 2021 quando a persistência da doença cervical foi observada com mais frequência em mulheres HIV-positivas 42% versus 17% ( $p < 0,001$ ) e as margens da biópsia em cone foram mais frequentemente comprometidas em mulheres HIV-positivas (37%) do que nas HIV-negativas (16%). Após o tratamento de LIEAG, mulheres HIV positivas tiveram 2,5 vezes maior risco de falha no tratamento.

Em estudo de Takada et al., 2017, ao revisarem 522 casos de lesão intraepitelial de alto grau tratadas por conização, constataram que a idade e o estado da margem cirúrgica eram fatores prognósticos independentes para a recorrência, e um intervalo curto para gestação eram fatores independentes para prever a estenose cervical associada à conização. A taxa global de recidiva após a conização foi de 4,8%.

Fruchter, et al., 1996, encontrou taxas maiores de recorrência ao comparar os grupos HIV+ e HIV-. Foram 62% de lesão intraepitelial recorrente 36 meses após o tratamento em pacientes HIV+, em comparação com 18% nas pacientes com HIV negativo.

Em estudo retrospectivo, 31 mulheres HIV- foram submetidas ao procedimento de conização (n=419) por presença de lesões pré neoplásicas, mais de 80% com LIEAG. Após seguimento ambulatorial 14% das mulheres tiveram recidiva de lesões e 86% alcançaram a cura. As pacientes que tiveram recidiva apresentaram estudo histopatológico com margens cirúrgicas comprometidas e comprometimento glandular (ROSA; LISBOA, 2018). No presente estudo também observaram-se maiores taxas de recidiva de lesão e persistência quando as margens cirúrgicas eram comprometidas, se estas duas variáveis estavam presentes, a recidiva foi de 33,3% e com margem negativa, a recidiva foi de 16,7%, gerando um dado significativo para recidiva se margens cirúrgicas comprometidas. Dentre as recidivas de alto grau 45,2% tinham margens cirúrgicas comprometidas.

A prevalência de falha do tratamento foi significativamente maior em mulheres com margem cirúrgica positiva, representando 47,2%, do que com margens negativas, 19,4% (DEBLAUDRAP, et al., 2019). Esses valores foram muito semelhantes aos constatados no presente estudo, quando observou-se 45,2% de recidiva de lesão de alto grau com margem cirúrgica positiva.

Os níveis de persistência de lesão foram de 6,9% e 19,6% em HIV- e HIV+ respectivamente. Nas pacientes HIV+ 37,3% apresentaram a margem endocervical positiva e 19,6% de margem ectocervical comprometida. Para as pacientes HIV- os índices foram de

11,8% para margem endocervical e de 7,6% para margem ectocervical. Dados com relevância estatística entre os grupos.

A grande maioria da população geral que apresentou margem comprometida na peça cirúrgica, eram tabagistas (79,5%) ou ex tabagistas (5,1%). Das pacientes HIV+, 60,4% eram tabagistas ou ex tabagistas. Outro fator que favoreceu a margem ser positiva, foi o resultado do anatomopatológico, quanto maior o grau de lesão, maior foi a frequência de margem positiva após o procedimento de tratamento, sendo 66,7% de margens cirúrgicas comprometidas quando o resultado do Caf ou cone foi LIEAG.

Estudos indicam que há um aumento significativo na contagem de células T CD4+ no momento do diagnóstico de câncer, ao comparar com o período de imunossupressão, sugerindo que o CD4 baixo não prediz a ocorrência de neoplasias, assim como não necessitam estar estritamente associados a um alto grau de imunossupressão no momento do seu diagnóstico e justifica o fato de muitas neoplasias não diminuírem o seu risco com o aumento da contagem de CD4+ (COSTA et al., 2020; BURK, 2005). Neste estudo os diferentes níveis de CD4+ também não foram associados ao tipo de lesão no momento do diagnóstico.

A associação entre a média da contagem de linfócitos T CD4+ e a gravidade da lesão intraepitelial cervical também não foi significativa no estudo de Zimmermann et al., 2006, nem em Sakddech, Muangmool e Srisomboon, 2021 quando avaliaram a associação entre a contagem de linfócitos T CD4+ e a gravidade da neoplasia intraepitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em mulheres infectadas pelo HIV.

Porém a resposta imunológica é muito complexa, e não deve ser avaliada apenas pela contagem de linfócitos T CD4+, pois o mecanismo imunológico cervical local é complexo e há diminuição dos macrófagos, neutrófilos, células *natural killer* e até da expressão do interferon gama neste grupo de pacientes (UCHIMURA, et al., 2004). O tabagismo também produz esses efeitos no muco cervical induzem anormalidades celulares no epitélio cervical e diminuição local da imunidade, diminuindo a quantidade e a função das células de Langerhans, células apresentadoras de antígenos, responsáveis pela ativação da imunidade celular (GALVÃO, 2022; LIU et al., 2018).

A média do CD4+ das pacientes foi 337,15 a mediana foi de 285,5, variando de 85 a 940. O maior grupo (53%) encontrava-se na faixa de 200 a 400 cels/mm<sup>3</sup>. Tanto o grupo de pacientes com CD4+ menor que 200 cels/mm<sup>3</sup>, quanto o grupo com CD4+ maior que 500 cels/mm<sup>3</sup>, foram compostos por 23,5% das pacientes. Estes dados foram muito semelhantes ao encontrados por Brock, 2005, com média do CD4+ das pacientes de 354,9, a mediana de 313. O maior grupo (53%) encontrava-se na faixa de 200 a 500 cels/mm<sup>3</sup>. Tanto o grupo de

pacientes com CD4+ menor que 200 cels/mm<sup>3</sup>, quanto o grupo com CD4 maior que 500 cels/mm<sup>3</sup>, foram compostos por 23,5% das pacientes.

A média de CD4+ entre as pacientes que apresentaram recidivas foi 280,23 cels/mm<sup>3</sup>. Quando comparada com a média geral, a contagem de CD4+ obteve-se uma média de 337,15 cels/mm<sup>3</sup>, portanto a média de contagem de CD4+ foi menor nas pacientes que apresentaram recidivas ou persistência de lesão.

No estudo de Gilles et al., 2021, as pacientes que apresentaram falha no tratamento, apresentaram média de CD4+ significativamente menor quando comparadas as que tiveram sucesso no tratamento (320 cels/mm<sup>3</sup>, *versus* 491 cels/mm<sup>3</sup>).

No estudo de Azevedo et al., 2006, 75% das pacientes HIV positivas com lesão intraepitelial cervical apresentavam contagem de linfócitos CD4+ acima de 200 células/mm<sup>3</sup>. Observou-se, também, semelhante a este estudo 72,2% das paciente com lesão de alto grau no colo uterino apresentavam CD4+ entre 200 a 400 células/mm<sup>3</sup>. Não houve diferença entre o nível de células CD4+ e o tipo de lesão de colo.

Além da soropositividade para o HIV, a imunodeficiência, a contagem de linfócitos CD4 menor que 500/ mm<sup>3</sup>, outros fatores de resposta celular próprios do HIV, aderência ao uso de antirretrovirais, podem ter contribuído para os piores resultados no grupo HIV+ a longo prazo.

A recorrência das lesões se mostrou correlacionada ao agravamento da imunodeficiência em vários estudos desta revisão. Somente 18% das mulheres infectadas pelo HIV com contagens de linfócitos T CD4+ maior do que 500 células/ mm<sup>3</sup> apresentaram recorrência, comparadas com 45% daquelas com contagens de linfócitos T CD4+ menor do que 500 células/ mm<sup>3</sup> em estudo de Fruchter, et al., 1996, quando avaliaram os resultados a longo prazo após o tratamento da neoplasia intraepitelial cervical em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. Foram 127 pacientes após tratamento para neoplasia intraepitelial por ablação ou excisão acompanhadas prospectivamente por citologia e colposcopia por período de 6 anos.

Pincinato e colaboradores em 2009 descreveu que a recidiva das lesões de HPV em região anal, em pacientes HIV positivos, é elevada (58,1%), mesmo em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, sendo maior naqueles com taxas de linfócitos T CD4+ < 200 células/ mm<sup>3</sup>, e carga viral detectável. No presente estudo, a taxa de recidiva ou persistência de lesão de alto grau foi 39,21% nas pacientes HIV+. E dentre as pacientes que apresentaram recidiva de alto grau, 57,89% apresentavam contagem de linfócitos T CD4+ < 200 cel/ mm<sup>3</sup>, demonstrando que a imunodepressão é um fator importante para a recidiva.

A recidiva das lesões de HPV de colo uterino no presente estudo, em pacientes HIV positivos foi elevada (56,86%), valor muito semelhante ao estudo de Pininato et al. 2009, mesmo em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, sendo maior naqueles com taxas de linfócitos T CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>. A recidiva foi maior no grupo que apresentava contagem de linfócitos T CD4+ < 200 cel/ mm<sup>3</sup>.

O risco de LIEAG progredirem para graus mais altos é muito maior em mulheres HIV positivas, especialmente aqueles com contagem de CD4+ abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup> (BASU et al., 2018). No presente estudo, quando considerou-se o corte abaixo de 400 células/mm<sup>3</sup> 69,3% das pacientes com recidiva ou persistência de lesão de colo uterino encaixaram-se neste corte. Ao considerar apenas recidivas de alto grau, 57,89% apresentavam células T CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>.

Nos achados da citologia, os resultados foram semelhantes entre a população HIV- e a HIV+, 72,3% apresentavam LIEAG, sendo 75% HIV- e 64,7% HIV+. Isto é esperado, pois as pacientes foram selecionadas justamente por apresentarem lesões de alto grau em algum dos exames de triagem de lesões pré neoplásicas de colo uterino. Estudos prévios demonstraram frequências semelhantes de lesões intraepiteliais cervicais entre mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana adquirida e não portadoras, com índices aproximados de 30% a 50% (AZEVEDO, et al., 2006; HEARD, 2000).

O diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial de alto grau foi feito em 71,8% dos casos operados no geral, e semelhante entre os grupos com índices de 71,5% para HIV- e 72,5% para HIV+. As peças foram negativas em 9,2% dos casos em geral, sendo 11,8% para HIV- e 2% para HIV+.

De acordo com os dados listados nos resultados, ao cruzar os resultados de citologia e a histopatologia, estes foram consistentes em 61,70% dos casos na população geral do estudo. Para a biópsia comparada com a histologia, a concordância foi de 67,55%. Valores mais baixos aos encontrados por Meybodi e colaboradores em 2020, com 73,17% de consistência entre citologia e histologia e 75,61% para colposcopia. Ao considerar somente resultados negativos ou positivos, independentemente do tipo de alteração, a concordância aumentou para 90,4% para citologia e 87,76% para biópsia comparado com o anatomopatológico da peça. Assim, ambos os métodos possuíram boa precisão diagnóstica.

Observou-se nesta pesquisa pouca concordância entre os métodos diagnósticos, sendo a melhor concordância encontrada quando comparou-se o resultado da peça cirúrgica com a biópsia de colo uterino.

Na maioria da literatura pesquisa foi encontrada incidência maior de neoplasia intraepitelial cervical e um risco aumentado para lesões precursoras do câncer de colo uterino nas pacientes HIV positivo.

No estudo de Bringel 2018, com inclusão de 824 pacientes HIV positivas, as mulheres com carga viral detectável demonstraram quase cinco vezes mais chance de ter HPV. No presente estudo não se avaliou a chance de ter ou não o HPV em si, mas observou-se pior evolução das lesões de colo uterino na população HIV+.

No presente estudo, não houve diferença em relação ao tipo de tratamento realizado entre os grupos. DEBLAUDRAP, et al., 2018, avaliou 40 estudos sobre a prevalência de falha do tratamento em mulheres infectadas pelo HIV e não houve diferença significativa na prevalência de falha do tratamento para crioterapia *versus* procedimento de excisão eletrocirúrgica em leep. Mas a falha no tratamento aumentou significativamente em mulheres infectadas pelo HIV *versus* mulheres não infectadas pelo HIV.

LLETZ (large loop excision of transformation zone), tem uma taxa de cura superior a 90% para o tratamento de LIEAG na população em geral, complicações foram relatados em 7% a 10% das mulheres tratadas e 50% a 70% dessas complicações foram sangramento intra ou pós-operatório, a maioria facilmente controlada (BASU et al., 2018). Estes achados foram maiores dos que os encontrados nesta investigação, foram somente 4,1% de complicações imediatas, todas por sangramento e também controladas com sucesso.

Uma metanálise estimou 0,69% a taxa de risco de parto prematuro na gravidez pós-LLETZ (ARBYN, et al., 2008). Estes dados foram consistentes com os achados neste estudo, com uma taxa de 0,5% de incompetência istmo cervical após tratamento das LIEAG.

Um estudo com análise de 5.886 prontuários de pacientes para o rastreamento de lesões de colo uterino, através do exame citopatológico, aproximadamente 4,17% apresentaram algum grau de lesão intraepitelial. Dessas, apenas 7,32% voltaram em 6 meses para condutas de seguimento (DALMOLIN; DEXHEIMER; DELVING, 2016). Dados semelhantes ao observados, quando a taxa de acompanhamento foi baixa em ambos os grupos, sendo pior nas pacientes HIV+ com uma média de 4,27 citologias em 10 anos, contra 7,97 para as pacientes HIV+ (o número médio de citologias considerando os dois grupos foi de 8,3 e de colposcopias 6,54). Verificou-se que a maioria das mulheres pós conização não foi submetida às condutas preconizadas pelo Ministério da Saúde.

Em estudo recente de Sakdadech, Muangmool e Srisomboon, 2021 entre mulheres HIV- e HIV com LIEAG + na citologia cervical, o risco de LIEAG subjacente em mulheres infectadas pelo HIV foi aproximadamente 2,5 vezes maior do que aqueles sem infecção pelo

HIV e a colposcopia no pós operatório é indicada particularmente no caso de mulheres com uma longa duração da infecção pelo HIV. No presente estudo a relação entre o tempo de doença HIV+ e o tempo de aparecimento das LIEAG não foi significativo, porém este dado não foi avaliado para a recorrência de doença.

Embora as causas de não adesão das pacientes não tenham sido identificadas durante essa análise, outros autores relataram que isso não está diretamente relacionado ao atendimento oferecido pelos serviços de saúde (JUNIOR; OLIVEIRA; SÁ, 2015). Entretanto, fatores como esquecimento, transporte, trabalhar fora de casa, falta de interação entre profissional e paciente, dificuldade de conseguir novo agendamento, vergonha e medo do resultado são considerados aspectos impeditivos do retorno da mulher, tanto para receber seu exame, quanto para não realizá-lo, justificando a baixa adesão (DEBLAUDRAP, et al., 2019).

Estudos dos Estados Unidos e de Botswana indicam que a sobrevivência pode ser pior para pessoas infectadas pelo HIV em comparação com mulheres não infectadas pelo HIV com câncer do colo do útero (GROVER, et al., 2018). No presente estudo houve diferença na sobrevida entre pacientes HIV negativas e positivas de forma considerável, ao final do tempo de acompanhamento, 60,8% das pacientes HIV+ estavam vivas contra 97,2% das HIV-.

## 7 CONCLUSÃO

### 7.1. DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS entre os dois grupos.

Não houve diferença entre os grupos do estudo em relação a idade média das participantes e o aparecimento das lesões de alto grau.

O dado sociodemográfico significativo entre os dois grupos do estudo foi o nível de escolaridade, sendo menor na população HIV+.

### 7.2. DADOS CLÍNICOS entre os dois grupos.

Com relação aos dados clínicos entre os grupos, não houve diferença em relação as taxas de hipertensão arterial e *diabetes melitus*.

O hábito do tabagismo foi significativamente maior na população HIV+, encontrou-se alta prevalência de tabagismo (60,4%).

Um achado significativo foi que a maioria das mulheres infectadas pelo HIV (76,47%) não aderiu corretamente ao esquema antirretroviral prescrito. O que somado a uma taxa maior de tabagismo nessa população e maior dificuldade ao seguimento ou disponibilidade de tratamento, acredita-se terem sido os fatores preponderantes na frequência de piores resultados das neoplasias intraepiteliais cervicais entre os dois grupos estudados, com maiores taxas de recidiva ou persistência de doença.

### 7.3. ANTECEDENTES entre os dois grupos.

Não houve diferença entre os grupos em relação ao uso de imunossupressores e realização de radioterapia.

Houve diferença entre os grupos em relação a cirurgia pélvica anterior, sendo maior na população HIV+.

### 7.4. DADOS MENSTRUAIS E SEXUAIS entre os dois grupos.

Como dados menstruais e sexuais foi significativo a idade média da sexarca; número médio de gestações e paridade. Todos estes mais prevalentes na população HIV+. Nas demais variáveis dos dados sócio demográficos, reprodutivos e sexuais, o valor de p foi maior que 0,05.

Em relação ao uso de métodos contraceptivos, houve diferença significativa para o uso de preservativo; contraceptivo injetável e laqueadura. Todos mais prevalentes na população HIV+. As pacientes HIV+ também tiveram maiores taxas de cirurgia pélvica anterior, muito provavelmente por maiores números de cesariana;

Não houve diferença entre os grupos em relação ao *status* pós menopausal e ciclos eumenorreicos.

#### 7.5. TRATAMENTO realizado entre os dois grupos.

Há fortes evidências de um risco aumentado de falha do tratamento e seguimento em mulheres infectadas pelo HIV, em comparação com as mulheres HIV-negativas. O fator preditor significativo de falha do tratamento em mulheres infectadas pelo HIV foi um *status* de margem positiva. Margens comprometidas foi associado a maior chance de recidiva ou persistência de lesão no presente estudo e o tabagismo foi fator significativo para a presença de margens comprometidas no resultado anatomopatológico.

O tipo de tratamento para a lesão de alto grau realizado não diferiu entre os grupos.

#### 7.6. Resultados ANATOMOPATOLÓGICOS entre os dois grupos.

Não houve diferença entre os grupos em relação aos resultados de exame de citologia oncológica, biópsia de colo uterino ou de vagina e os resultados anatomopatológicos das peças de cone.

Houve diferença entre os grupos em relação as margens cirúrgicas comprometidas, sendo esta variável mais frequente no grupo HIV+, tanto margem endocervical ou ectocervical nas peças de cone.

#### 7.7. SEGUIMENTO em 10 ANOS entre os dois grupos.

A taxa de seguimento das pacientes após o procedimento cirúrgico de tratamento da lesão de alto grau, principalmente as HIV+ foi baixa. O número de citologias e de

colposcopias no grupo HIV+ foi significativamente mais baixo. É necessário garantir a organização, a integridade e a qualidade do programa de rastreamento, bem como o seguimento das pacientes, levando em conta que, quando associado a ações educativas, a incidência e a mortalidade dessa doença podem ser controladas.

A taxa de recidiva foi de 13,9% para as participantes HIV-, contra uma taxa de 37,3% para pacientes HIV+, sendo um valor significativamente alto neste último grupo de pacientes. Este resultado demonstra a necessidade de seguimento freqüente das pacientes HIV positivo, tendo em vista que o risco de recidiva de lesões maior do que a população geral. Margem cirúrgica comprometida e taxa de recidiva ou persistência de lesão foram mais frequentes entre as pacientes HIV+.

Pacientes com níveis de linfócito T CD4+ mais alto (acima de 500 cels/mm<sup>3</sup>), têm risco menor de ter alterações citológicas após tratamento cirúrgico de LIEAG do que as pacientes com níveis de linfócitos T CD4 mais baixos. Isso não foi observado neste estudo.

A sobrevida das pacientes com HIV+ foi menor ao longo do tempo, morreram mais pelo câncer cervical e apresentaram também mortalidade pelo próprio vírus do HIV. Ao final do período de acompanhamento, 97,2% das HIV- estavam vivas e 60,8% das HIV+ encontravam-se vivas. A sobrevida ao longo dos meses de acompanhamento foi expressivamente pior para a população HIV+ após o quarto ano de seguimento.

As pacientes HIV+ pelos maiores riscos de recorrência e pior sobrevida após apresentarem LIEAG de colo uterino, devem fazer parte de um rigoroso protocolo de triagem e acompanhamento para identificação e tratamento adequado das lesões precursoras do câncer do colo do útero.

Rastreamento e tratamento de lesões cervicais pré-malignas é um método eficaz de prevenir o câncer do colo do útero, e existem recomendações para o monitoramento do sucesso do tratamento. No entanto, não há recomendação específica para mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana, que têm um risco aumentado conhecido de câncer cervical.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGOFF, S.N.; LIN, P.; MORIHARA, J.; MAO, C.; KIVIAT, N.B.; KOUTSKY, L.A. P16INK4a expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. **Mod Pathol.** v. 16, n. 7, p.665-73, 2003.

ARBYN, M.; KYRGIU, M.; SIMOENS, C.; RAIFU, A.O.; KOLIOPOULOS, G.; MARTIN-HIRSCH, P.; PRENDIVILLE, W.; PARASKEVAIDIS E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. **Current Problems in Cancer.** v. 42, p. 129–136, 2018.

AZEVEDO, V.N.G.; Braga Dias JUNIOR, L.; DEMACHKI, S.; LIMA, F.A.S. Frequência das neoplasia intra-epiteliais cervicais em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana adquirida. **Revista Paraense de Medicina.** V.20. n. 2, p. 35-39, abril - junho 2006.

BASU, P.; Taghav, K.; HU, S.Y.; MOGRI, S.; JOSHI, S. Current Problems in Cancer. Management of cervical premalignant lesions. **Elsevier.** Current Problems in Cancer. v. 42, n. 2, p. 129-136, 2018.

BATEMAN, L. B.; BLAKEMORE, S.; KONERU, A.; MTESIGWA, T.; MCCREE, R.; LISOVICZ, N. F.; ARIS, E. A.; YUMA, S.; MWAISELAGE, J. D.; JOLLY, P. E. Barriers and Facilitators to Cervical Cancer Screening, Diagnosis, Follow-Up Care and Treatment: Perspectives of Human Immunodeficiency Virus-Positive Women and Health Care Practitioners in Tanzania. **The Oncologist.** v. 23, p. 1–7, 2018.

BRALY, P.S.; LICHTER, A.S.; ASH, D.K.; BADER, J.L.; BERKOWITZ, R.S.; CAIN, J.M.; FREMGEN, A.M.; GAGE, I; HUTCHISON, J.S.; IHDE, D.C.; SAFTLAS, A.F.; SAIGO, P.E.; SWEET, R.L.; ANDERSEN, B.L.; BENDA, J.A.; BROWN, C.L., G.L.; EIFEL, P.J.; GRIGSBY, P.W.; HATCH, K.D. **National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Cervical Cancer.** v. 66, p. 351-61, 1996.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. – 3. ed. – Rio de Janeiro: Inca, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília (DF), 2015.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **A Cancer Journal for Clinicians.** v. 68, p. 394–424, 2018.

BRINGEL, K.M.A. Prevalência do papilomavírus humano em pacientes HIV positivo e fatores associados no Hospital Clementino Fraga. 2018. 73 f. Dissertação (mestrado) -

Universidade Católica de Santos, Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Saúde Coletiva, 2018.

BROCK, M.F. Alterações colpocitopatológicas em pacientes portadoras do vírus HIV atendidas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Universidade do Estado do Amazonas – UEA. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas – FMTAM, 2005.

BRUNI L et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019.

BURCHELLA, A. N.; KENDALL, C. E.; CHENGE, S. Y.; LOFTERS, A.; COTTERCHIO, M.; BAYOUMIB, A. M.; GLAZIERA, R. H.; ANTONIOU, T.; RABOU, J.; YUDIN, M. H.; LOUTFY, M. Cervical cancer screening uptake among HIV-positive women in Ontario, Canada: A population-based retrospective cohort study. **Preventive Medicine**. v. 107, p. 14–20, 2018.

BURK, R.D. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. **JAMA**, v.23, n.293 (12), p.1471-1476, Mar 2005.

CARVALHO, M. C. M. P.; QUEIROZ, A. B. A. Lesões precursoras e câncer cervical: evolução histórica. **Escola Anna Nery**. v. 14, n. 3, p. 617-624, 2010.

CARVALHO, N.S.; SILVA, R.J.C.; VAL, I.C.; BAZZO, M.L.; SILVEIRA, M.F.B. Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human papillomavirus (HPV) infection. **Epidemiol. Serv. Saude**. v. 30, 2021.

COSTA, L.D.L.N.; KENNELLY, A.S.; SOUZA, D.A.C.; LIMA, U.R.S.; AZEVEDO, C.M.P.S. Risco de Câncer em Pacientes que Vivem com HIV/Aids: Revisão Sistemática. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 66, n. 4, p.1-8, 2020.

DALMOLIN, S. P.; DEXHEIMER, G. M.; DELVING, L. K. DE O. B. Mulheres com exames citopatológicos alterados: Avaliação do seguimento de acordo com as condutas preconizadas pelo Ministério da Saúde. **Revista Brasileira de análises clínicas**. v. 48, n. 3, p. 235–9, 2016.

DEBEAUDRAP, P.; SOBNGWI, J.; TEBEU, P.M.; CLIFFORD, G.C. Residual or Recurrent Precancerous Lesions After Treatment of Cervical Lesions in Human Immunodeficiency Virus–infected Women: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Failure. **Clinical Infectious Diseases**. v. 69, n. 9, p. 1555-65, 2019.

DOU, Y.; ZHANG, X.; LI, Y.; WANG, F.; XIE, X.; WANG, X. Triage for management of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion patients with positive margin by conization: a retrospective analysis. **Front. Medicine**. v. 11, n. 2, p. 223–228, 2017.

DUB, T.; CŒUR, S.L.; NGO-GIANG-HUONG, N.; MATANASARAWUT, W.; SURIYACHAI, P.; SAISAWAT, K.; PUTIYANU, C.; BURANABANJASATEA, S.; LEENASIRIMAKUL, P.; RANDAENG, S.; TRISTAN DELORY, T. Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus Infections before and after Cervical Lesion Treatment, among Women Living with HIV. *Journal of Clinical Medicine*. v. 10, n. 3133, 2021.

FEBRASGO – Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia -Colpocitologia oncológica no rastreamento do câncer de colo uterino Protocolos Febrasgo, n. 34, 2021.

FEDRIZZI, E.N.; LAUREANO, J.K.; SCHLUP, C., CAMPOS; M.O.; MENEZES, M.E. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres HIVPositivo de Florianópolis, Santa Catarina. DST: Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis, v. 23, n. 4, p. 205-223, 2011. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br/revista23-4-2011/11.Infeccao%20pelo%20papilomavirus%20humano.pdf>>. Acesso em: 11/06/2019.

FRUCHTER RG, MAIMAN M, SEDLIS A, BARTLEY L, CAMILIEN L, ARRASTIA CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. **Obstet Gynecol.** v. 87, n. 3, p. 338-44, 1996.

FONSECA, B. O.; POSSATI-RESENDE, J. C.; SALCEDO, M. P.; SCHMELER, K. M.; ACCORSI, G. S.; FREGNANI, J. H. T. G.; SANTANA, I. V. V.; MATSUSHITA, G. M.; ANTONIAZZI, M.; PANTANO, N. P.; DOS REIS, RICARDO. A Randomized Clinical Trial of Topical Imiquimod for the Treatment of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. **OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**, 2021.

FONSECA, F. V.; TOMASICH, F. D. S.; JUNG, J. E.; MAESTRI, C. A.; CARVALHO, N. S. O papel da expressão imunoistoquímica do P16ink4a e do P53 na predição da recorrência da nic-ag após tratamento por conização. **Revista do Colégio Brasileiro Cirurgiões.** v.43 n.1, p. 35-41, 2016.

GALVÃO, R. O. Neoplasia intraepitelial escamosa cervical de alto grau: abordagem ambulatorial High-grade cervical intraepithelial neoplasia: outpatient approach. **FEMINA.** v. 50, n. 1, p., 35-50, 2022.

GASPAR, J.; QUINTANA, S.M.; REIS, R.K.; GIR, E. Fatores sociodemográficos e clínicos de mulheres com papilomavírus humano e sua associação com o vírus da imunodeficiência humana. **Rev. Latino-Am. Enfermagem.** v. 23, n. 1, p. 74-81, 2015.

GHEBRE, R. G.; GROVERD, S.; XUE, M. J.; CHUANGF, L. T.; SIMONDSG, H. Cervical cancer control in HIV-infected women: Past, present and future. *Gynecologic Oncology Reports.* v. 21, p. 101–108, 2017.

GLOBOCAN. Cancer today: Estimated number deaths Brazil, female, all ages, 2020. Homepage. Disponível em: < <https://gco.iarc.fr/today/home> >. Acesso em: 19 jan. de 2023.

GLOBOCAN. Cancer today: Estimated number of prevalent cases (5-year) Brazil, females, all ages, 2020. Homepage. Disponível em: < <https://gco.iarc.fr/today/home> >. Acesso em: 21 jan. 2023.

GROVER, S.; YEAGER, A.; CHIYAPO, S.; BHATIA, R.; MACDUFFIE, E.; PURI, P.; BALANG, D.; RATCLIFFE, S.; NARASIMHAMURTHY, M.; GWANGWAVA, E.; TSIETSO, S.; KAYEMBE, M. K. A.; RAMOGOLA-MASIRE, D.; SCOTT DRYDEN-PETERSON, S.; MAHANTSHETTY,U.; VISWANATHAN, A. N.; ZETOLA, N. M.; LIN, L. L. Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on Survival and Acute Toxicities From Chemoradiation Therapy for Cervical Cancer Patients in a Limited-Resource Setting. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 101, n. 1, p. 201–210, 2018.

GILLES, C.; VELGHE-LENELLE, M.; MANIGART, Y.; KONOPNICKI, D.; ROZENBERG, S. Should the management of high grade cervical squamous intraepithelial lesion (HSIL) be different in HIV-positive women? *AIDS Research and Therapy*. v. 18, n. 44, 2021.

GUIMARÃES, A.L.; NASCIMENTO, F.C.; GABRIEL DE ASSIS ANDRADE, G.A.; BEZERRA NETTO, J.R.; SARAIVA, V.; FERREIRA, W.C.; ALMEIDA, D.S. Fatores que atenuam e agravam o prognóstico de neoplasia intraepitelial cervical: uma revisão integrativa de literatura. – **Revista Educação em Saúde**. v. 8, n. 2, p. 175-186, 2020.

HAWES, S. E.; CRITCHLOW, C. W.; SOW, P. S.; TOURÉ, P.; N'DOYE, I.; DIOP, A.; KUYPERS, J. M.; KASSE, A. A.; KIVIA, N. B. Incident High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Senegalese Women With and Without Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) and HIV-2. **Journal of the National Cancer Institute**. v. 98, n. 2, p. 100-109, 2006.

HEARD, I. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. **Obstet Gynecol**, v.96, n.3, p.403-409. Sep 2000.

HSU, Y. W.; HUANG, R. L.; SU, P. H.; CHEN, Y. C.; WANG, H. C.; LIAO, C. C.; LAI, H. C. Genotype-specific methylation of HPV in cervical intraepithelial neoplasia. **Journal Gynecology Oncology**. v. 28, n. 4, p. 1-13, 2017.

IARC - International Agency for Research on Cancer Monographs of evaluation of carcinogenetic risks to humans. Lyon, France. 1995; 49: 1409-1995. Disponível em: <http://www.who.int/en/>. Acesso em 18.jun.2017.

INCA Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro, 2015.

INCA Instituto Nacional do Câncer. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>, acesso em: 19 jan. 2023.

ITAJAÍ. Secretaria de Saúde <https://itajai.sc.gov.br/noticia/29545/itajai-recebera-certificacao-nacional-pela-eliminacao-da-transmissao-vertical-do-hiv> acesso em 21 jan. 2023.

JERONIMO, J.; CASTLE, P.E.; TEMIN, S.; DENNY, L.; GUPTA, V.; KIM, J.J.; LUCIANI, S.; MUROKORA, D.; NGOMA, T.; QIAO, Y.; QUINN, M.; SANKARANARAYANAN, R.; SASIENI, P.; SCHMELER, K.M.; SHASTRI, S.S. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. **Journal of Global Oncology**. v. 3, n. 5, p. 635 -657, Oct. 2017.

JUNIOR, J.C.O.; OLIVEIRA, L.D.; SÁ, R.M. Fatores de adesão e não adesão das mulheres ao exame colpocitológico. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**. v. 6, n. 1, p.184-190, 2015.

KIM, Y. S.; LEE, S.; ZONG, N.; KAHNG, J. Clinical progress of human papillomavirus genotypes and their persistent infection in subjects with atypical squamous cells of

undetermined significance cytology: Statistical and latent Dirichlet allocation analysis. **Experimental and Therapeutic Medicine**. v. 13, p. 3032-3038, 2017.

KJELLBERG, L.; HALLMANS, G.; AHREN, A.M.; JOHANSSON, R.; BERGMAN, F.; WADELL, G.; ÅNGSTRÖM, T.; DILLNER, J.. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. **British Journal of Cancer**. v. 82, n. 7, p. 1332-8, 2000.

KUNCKLER, M.; SCHUMACHER, F.; BRUNO KENFACK, B.; CATARINO, R.; VIVIANO, M.; TINCHO, E.; TEBEU, P. M.; TEMOGNE, L.; VASSILAKOS, P.; PETIGNAT, P. Cervical cancer screening in a low- resource setting: a pilot study on an HPV-based screen- and- treat approach. **Cancer Medicine**. p. 1-10, 2017.

LIU, G.; SHARMA, M.; TAN, N.; BARNABAS, R. HIV-positive women have higher risk of HPV infection, precancerous lesions, and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. **AIDS**. v. 32, n. 6, p. 795–808, 2018.

MAIA, M. C. S.; MELO, Y. L. M. F.; CARVALHO, F. L.; FERRY, F. R. A.; ARAUJO JUNIOR, M. L. C.; SANTANA, D. A. Precursor lesions of cervical cancer in HIV-positive women and their relationship with CD4+ and viral load Gaffrée and Guinle University Hospital – UNIRIO. **Brazilian Journal of Clinical analyses**. 2016.

MARTINS, C.A.O.; GUIMARÃES, I.C.C.V.; VELARDE, L.G.C. Relationship between the risk factors for human papillomavirus infection and lower genital tract precursor lesion and cancer development in female transplant recipients. **Transplant Infect Disease**. dez., 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) Estimativa 2016 Incidência de Câncer no Brasil Rio de Janeiro, RJ INCA 2016.

MIRANDA, W.; MIZIARA, F.; SAIEG, M.; FRONZA, H. Atualização da Nomenclatura Brasileira para laudos citopatológicos do colo uterino e áreas ano-genitais. Sociedade Brasileira de Citopatologia, 2018.

MEYBODI, N.F.; KARIMI-ZARCHI, M.; ALLAHQOLI, L.; SEKHAVAT, L.; GITAS, G.; RAHMANI, A.; FALLAHI, A.; HASSANLOUEI, B.; ALKATOUT, I. Accuracy of the Triple Test Versus Colposcopy for the Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [S.L.], v. 21, n. 12, p. 3501-3507, 1 dez. 2020.

PEDROSA, M. L.; MATTOS, I. E.; KOIFMAN, R. J. Lesões intra-epiteliais cervicais em adolescentes: estudo dos achados citológicos entre 1999 e 2005, no Município do Rio de Janeiro, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**. v. 24, n. 12, p. 2881-2890, 2008.

PINCINATO, A.L.; HORTA, S.H.C.; RAMACCIOTTI FILHO, P.R.; FORMIGA, G.J.S. Recidiva de Lesões Associadas ao HPV em Pacientes HIV Positivos Após Tratamento Cirúrgico. Recurrence of HPV Lesions after Surgical Treatment in HIV-Positive Patients. **Revista Brasileira Coloproctologia**, v. 29, n. 2, p. 169-173, 2009.

RUSSOMANO, F.; PAZ, B.R.; CAMARGO, M.J.; GRINSZTEJN, B.; FRIEDMAN, R.K.; TRISTAO, M.A.P.; OLIVEIRA, C.A. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women treated by means of electrosurgical excision

of the transformation zone (LLETZ) in Rio de Janeiro, Brazil. **Med J.** v. 131, n. 6, p., 405-10, 2013.

ROSA, B. R.; LISBOA, R. B. B. Análise quantitativa da recidiva de colpocitologia oncótica positiva em pacientes que foram submetidas à conização e seus fatores associados. **Revista da faculdade de medicina de Teresópolis**, v. 2, p. 3–22, 2018.

SAKDADECH, N.; MUANGMOOL, T.; SRISOMBL.OON, J. HIV-Infected Women with Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion on Cervical Cytology Have Higher Risk of Underlying High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.18, n. 10211, 2021.

SASIENI, P. D.; CUZICK, J.; LYNCH-FARMERY, E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National co-ordinating network for cervical screening working group. **British Journal of Cancer.** v. 73, p. 1001-1005, 1996.

SILVERBERG, M. J.; LEYDEN, W. A.; CHI, A.; GREGORICH, S.; HUCHKO, M. J.; KULASINGAM, S.; KUPPERMANN, M.; SETO, A.; SMITH-MCCUNE, K. K.; SAWAYA, G. F. Human Immunodeficiency Virus (HIV)– and Non-HIV–Associated Immunosuppression and Risk of Cervical Neoplasia. **Obstetrics Risks and Gynecology.** v. 1, p. 131-140, 2018.

SCHLECHT, N.F.; KULAGA, S.; ROBITAILLE, J.; FERREIRA, S.; SANTOS, M.; MIYAMURA, R. A. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. **JAMA.** v. 286, p. 3106-14, 2001.

STRICKLER, H. D.; BURK, R. D.; FAZZARI, M.; ANASTOS, K.; MINKOFF, H; MASSAD, L. S.; HALL, C.; BACON, M.; LEVINE, A. M.; WATTS, D. H.; SILVERBERG, M. J.; XUE, X.; SCHLECHT, N. F.; MELNICK, S.; PALEFSKY, J. M. Natural History and Possible Reactivation of Human Papillomavirus in Human Immunodeficiency Virus – Positive Women. **Journal of the National Cancer Institute.** v. 97, n. 8, p. 577-586, 2005.

QUARESMA, M.S.M.; Souza, R.S.A.; Barreira, C.P.D.M.; Oliveira, A.S.R.; Pontes, C.D.N.; Silva, Y.J.A. Prevalência de doenças oportunistas em pacientes HIV positivos em uma unidade de referência da Amazônia. *Revista Eletrônica Acervo Saúde* 2019; 11:1-9.

TANAKA, Y.; UEDA, Y.; KAKUDA, M.; KUBOTA, S.; MATSUZAKI, S.; IWAMIYA, T.; OKAZAWA, A.; MATSUZAKI, S.; HASHIMOTO, K.; KOBAYASHI, E.; MABUCHI, S.; KENJIRO SAWADA, K.; TOMIMATSU, T.; YOSHINO, K.; KIMURA, T. Predictors for recurrent/persistent high-grade intraepithelial lesions and cervical stenosis after therapeutic conization: a retrospective analysis of 522 cases. **International Journal Clinical Oncology.** apr. 2017.

TRON, L; F LERT, F.; SPIRE, B.; DRAY-SPIRA, R. Levels and determinants of breast and cervical cancer screening uptake in HIV-infected women compared with the general population in France. British HIV Association. **HIV Medicine.** v. 18, p. 181-195, 2017.

UCHIMURA, N.S.; RIBALTA, J.C.; FOCCHI, J.; SIMOES, M.J.; UCHIMURA, T.T.; SILVA, E.S. Evaluation of Langerhans' cells in human papillomavirus-associated squamous

intraepithelial lesions of the uterine cervix. **Clin Exp Obstet Gynecol.** v. 31, n. 4, p., 260-2, 2004.

UNAIDS, <https://unaids.org.br/2019/02/e-hora-de-eliminar-o-cancer-de-colo-do-utero/> acesso em 28 fev. 2019.

UNAIDS, <https://unaids.org.br/estatisticas/> Estatísticas globais sobre HIV 2021 acesso em 21 jan. 2023.

WALBOOMERS, J. M.; JACOBS, M.V.; MANOS, M. M.; BOSCH, F. X.; KUMMER, J. A.; SHAH, K. V. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **Journal Pathology.** v. 189, n. 1, p. 12-9, 1999.

WANG, Z.; WANG, J.; FAN, J.; ZHAO, W.; YANG, X.; WU, L.; LI, D.; DING, L.; WANG, W.; XU, J.; STRAM, M.; ZHAO, C.; HAO, M. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Chinese women: large study in Jiexiu, Shanxi Province, China. **Journal of Cancer.** v. 8, n. 6, p. 924-932, 2017.

WINER, R. L.; LEE, S. K.; HUGHES, J. P.; ADAM, D. E.; KIVIAT, N. B.; KOUTSKY, L. A. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. **American Journal Epidemiology.** v. 157, n. 3, p. 218-26, 2003.

ZIMMERMAM, J.B.; MELO, V.H.; CASTRO, L.P.F.; ALVES, M.J.M.; ZIMMERMAM, S.G.; CASTILLO, D.M.D. Associação entre a contagem de linfócitos T CD4 e a gravidade da neoplasia intraepitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em mulheres infectadas pelo HIV. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.** v. 28 n. 6, jun. 2006.

ZHAO, X. L.; HU, S. Y.; ZHANG, Q.; DONG, L.; RUI-MEI FENG, R. M.; HAN, R.; ZHAO, F. H. High-risk human papillomavirus genotype distribution and attribution to cervical cancer and precancerous lesions in a rural Chinese population. **Journal Gynecology and Oncology.** v. 28, n. 4, p. 1-11, jul. 2017.

**Anexo 1** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP - Fundação Antônio Prudente  
(Hospital A.C. Camargo)



**COMITÊ DE ÉTICA  
EM PESQUISA - CEP**

## APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **06/08/2019**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **04/06/2019**, **aprovaram** a realização do projeto nº **2725/19** intitulado: **"COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO DE LESÕES HPV-INDUZIDAS DE ALTO GRAU DE COLO UTERINO ENTRE PACIENTES HIV-POSITIVO E HIV-NEGATIVO, ATENDIDAS NO ANO DE 2008 E 2009, POR PERÍODO DE 10 ANOS."**

**Pesquisador Responsável: Levon Badiglian Filho**  
**Aluno: Flávia Werner da Rocha Jesuino (Doutorado)**

**Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).**

São Paulo, 15 de agosto de 2019.

Atenciosamente,

  
**Dra. Sandra Caires Serrano**  
**1ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa**

**Anexo 2** Formulário de coleta de dados**IDENTIFICAÇÃO**

1) NOME:

2) RGH:

**DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS**

1) Idade (anos): \_\_\_\_\_

2) Escolaridade: 0- sem estudo ou 1o grau incompleto; 1- 1o grau completo; 2- 2o grau completo; 3- 3o grau completo; 4- pós-graduação completa

**DADOS CLÍNICOS**

1) Citologia oncológica (pré-caf-cone) - data (mm.aaaa): \_\_\_\_\_

2) Citologia oncológica (pré-caf-cone): 0- negativo (normal, cervicite, etc); 1- LIEBG; 2- LIEAG; 3- ASCUS; 4- AGUS; 88- Não tem; 99- Outros

3) Biópsia de colo (pré-caf-cone) - data (mm.aaaa): \_\_\_\_\_

4) Biópsia de colo (pré-caf-cone): 0- negativo (normal, cervicite, etc); 1- LIEBG; 2- LIEAG; 88- Não tem; 99-Outros

5) Biópsia de vagina (pré-caf-cone) - data (mm.aaaa): \_\_\_\_\_

6) Biópsia de vagina (pré-caf-cone): 0- negativo (normal, cervicite, etc); 1- LIEBG; 2- LIEAG; 88- Não tem; 99-Outros

**ANTECEDENTES**

1) HIV: 0-não; 1- sim

2) HAS: 0-não; 1-sim

3) DM: 0-não; 1-sim

4) Tabagismo: 0-não; 1-sim

5) Uso de imunossupressores (transplantadas, etc): 0-não; 1-sim

6) Cirurgia pélvica anterior? 0-não; 1-sim (qual?)\_\_\_\_\_

7) Já fez quimioterapia? 0-não; 1- sim (para qual câncer?)\_\_\_\_\_

8) Já fez radioterapia? 0-não; 1-sim (para qual câncer ? Local da RT?)

**DADOS MENSTRUAIS E SEXUAIS**

1) Idade da menarca (anos)\_\_\_\_\_

2) Idade da 1ª relação sexual (anos) \_\_\_\_\_

3) Menopausada? 0-não; 1- sim (qual idade da menopausa?)\_\_\_\_\_

4) Eumenorréica? 0-não; 1- sim

5) Contracepção principal: 0-nada; 1- preservativo; 2- DIU mirena; 3- DIU TCu; 4- Contraceptivo oral; 5- Contraceptivo injetável; 6- Outro

6) Gesta\_\_\_\_\_

Paridade\_\_\_\_\_

Aborto\_\_\_\_\_

#### TRATAMENTO

1) Procedimento: 0- observação; 1- CAF somente; 2- Cone clássico somente; 3- Laserterapia somente; 4- CAF + laser; 5- Cone + laser; 6- Histerectomia; 7- Outro

2) Data do procedimento (mm.aaaa)\_\_\_\_\_

3) Complicação imediata: 0- não; 1- sim (qual?)

#### ANATOMO-PATOLÓGICO

1) Produto do caf-cone: 0- peça negativa; 1- LIEBG; 2- LIEAG; 3- CEC invasor; 4- Adenocarcinoma invasor

2) Margem endocervical: 0- livre; 1- comprometida

3) Margem ectocervical: 0- livre; 1- comprometida

#### **SEGUIMENTO em 10 ANOS**

1) Número de citologias oncológicas

2) Número de colposcopias

3) Número de detecção de HPV (captura híbrida, PCR, Cobas etc)

4) Número de gestações

5) Número de partos

6) Número de abortos

5) Teve incompetência istmo-cervical? 0-não; 1- sim; 2- não engravidou

6) Teve recidiva? 0-não; 1- sim

7) Como a recidiva foi detectada?

0- não teve recidiva; 1- citologia oncológica; 2- Bx de colo-colposcopia; 3- outro

8) Qual foi o resultado do exame que detectou recidiva?

0- não teve recidiva; 1- LIEBG; 2- LIEAG; 3- CEC invasor; 4- Adenocarcinoma invasor; 5- Outro

9) Como foi tratada a recidiva?

0- não teve recidiva; 1- CAF; 2- Cone clássico; 3- Histerectomia;

4- Outro 5- Observação

10) Data da última consulta\_\_\_\_\_