



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM (FFOE)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

THALES SALLES ANGELIM VIANA

ESTUDO CLINICOPATOLÓGICO E ANÁLISE MOLECULAR DO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO DE ALTO RISCO EM REGIÃO CERVICAL E
MUCOSA ORAL DE MULHERES HIV/AIDS E HIV NEGATIVAS

FORTALEZA

2018

THALES SALLES ANGELIM VIANA

**ESTUDO CLINICOPATOLÓGICO E ANÁLISE MOLECULAR DO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO DE ALTO RISCO EM REGIÃO CERVICAL E
MUCOSA ORAL DE MULHERES HIV/AIDS E HIV NEGATIVAS**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Odontologia. Área de concentração: Estomatopatologia.

Orientador: Prof. Dr. Fabricio Bitu Sousa

FORTALEZA – CE

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- V668e Viana, Thales Salles Angelim.
Estudo clinicopatológico e análise molecular do papilomavírus humano de alto risco em região cervical e mucosa oral de mulheres HIV/AIDS e HIV negativas / Thales Salles Angelim Viana. – 2018.
116 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Fortaleza, 2018.
Orientação: Prof. Dr. Fabricio Bitu Sousa.
1. Papillomaviridae. 2. HIV. 3. Mucosa bucal. 4. Colo uterino. 5. Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real. I. Título.

CDD 617.6

THALES SALLES ANGELIM VIANA

**ESTUDO CLINICOPATOLÓGICO E ANÁLISE MOLECULAR DO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO DE ALTO RISCO EM REGIÃO CERVICAL E
MUCOSA ORAL DE MULHERES HIV/AIDS E HIV NEGATIVAS**

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Área de concentração: Estomatopatologia.

Aprovada em 8 de maio de 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fabricio Bitu Sousa (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves (2º membro)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Ana Karina Bezerra Pinheiro (3º membro)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco Artur Forte Oliveira (4º membro)
Centro Universitário Christus (Unichristus)

Prof.^a Dra. Clarissa Pessoa Fernandes (5º membro)
Centro Universitário Christus (Unichristus)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, inicialmente, à minha família que é a base de tudo e que me deu toda a oportunidade de progredir continuamente na minha carreira profissional. Obrigado ao meu pai, Jorge Luiz, a minha mãe, Rosa Ângela, e ao meu irmão, Thiago. Agradeço também a minha avó, Quitéria Ramos, pelas orações, assim como aos meus avós, Pedro Salles, José Viana e Terezinha Angelim, que estão torcendo de outro plano.

À minha companheira Lia que me incentivou bastante nesses últimos meses, compreendendo as ausências.

Ao Prof. Fabricio Bitu Sousa, meu orientador, não posso deixar de agradecer pela confiança depositada durante esses seis anos de pós-graduação. Apesar de não ter tido o privilégio de conhecê-lo durante a graduação, aprendi a respeitar e admirar sua dedicação pelo ensino. Obrigado por tudo.

À Prof.^a Ana Paula Negreiros Nunes Alves que esteve sempre muito próxima de todos, incentivando, corrigindo, orientando nos momentos necessários. Essa defesa só foi possível por conta de sua participação ativa em todo o processo. Obrigado por tudo.

Ao Prof. Mário Rogério Lima Mota, meus agradecimentos pelos ensinamentos passados e pelo grande exemplo de professor e pesquisador. Desde a qualificação contribuiu de forma excepcional. Obrigado por tudo.

À Prof.^a Karuza Maria Alves Pereira que tive oportunidade de conhecer durante a graduação e continua sendo um grande exemplo. Obrigado pelas orientações, conselhos e pelo exemplo de pessoa e pesquisadora.

Ao Prof. Phillipe Nogueira Barbosa Alencar que contribuiu de forma fundamental na avaliação deste projeto de pesquisa e agora na suplência.

À banca avaliadora composta por professores que são referências para mim durante essa jornada acadêmica. À Prof.^a Dra. Ana Karina Bezerra Pinheiro pelas contribuições que propiciaram o início do projeto. Aos amigos Prof. Dr. Tacio Pinheiro Bezerra, Prof.^a Dra. Clarissa Pessoa Fernandes e Prof. Dr. Francisco Artur Forte Oliveira meu muito obrigado por todos os momentos de aprendizagem e companheirismo.

Não posso esquecer dos professores que me apoiam desde o período de graduação. Gostaria de citar alguns que foram fundamentais nas minhas decisões pessoais e profissionais. Ao Prof. Alexandre Simões Nogueira, Prof. Henrique Casselli, Prof. Fábio Wildson Gurgel Costa, Prof. José Roberto Viana Silva e Prof.^a Andréa Silva Walter de Aguiar meus agradecimentos por tudo o que me foi transmitido.

À grande equipe de Estomatopatologia com quem trabalhei, aprendi e me diverti, deixo aqui meu agradecimento: Estar com todos vocês tornou o processo muito mais fácil. Alceu Machado, Artur Forte, Carolina Teófilo, Camila Carvalho, Clarissa Pessoa, Dennys Ramon, Ealber Luna, Erasmo Marinho, Filipe Nobre, Galyléia Meneses, Laryssa Porto, Luiz André Brizeno, Malena Freitas, Mariana Araújo, Paulo Goberlânio, Thinali Dantas, Elisa Lima Verde, Ernando Junior, Karine Mesquita, Breno Benevides, Luan Cartaxo, Thâmara Manoela, Ronildo Filho, Sthefane Feitosa, Gabriela Mardero, Isabelly Vidal, Thais e Diego Feijão, a todos vocês, o meu obrigado.

Ao Prof. Dr. Paulo Goberlânio Barros Silva, mais uma vez, agradeço sua participação fundamental para a conclusão dessa tese.

Não posso esquecer outras pessoas que foram fundamentais, como Soninha, Cotinha, Janaíne Leal, Lúcia Marques, Rui, Sr. Mardônio e vários outros. Soninha, onde você estiver sempre será lembrada com muito carinho e admiração. Obrigado por tudo e fica em paz.

Aos alunos que estiveram próximos contribuindo de várias formas deixo aqui o meu agradecimento e abraço: Lucas e Geraldo Bezerra.

Aos colegas da enfermagem Diego Lima e Ana Zaiz de Carvalho.

Gostaria de agradecer, ainda, à equipe do Centro de Desenvolvimento Familiar (CEDEFAM) da Universidade Federal do Ceará (UFC) e ao Centro de Saúde Escola Meireles (CSEM), todos foram muito receptivos e proativos para a realização da pesquisa.

Por fim, agradeço também às pacientes que aceitaram participar da pesquisa, muitas vezes se expondo e estando em uma situação de fragilidade. Com certeza, os resultados ajudaram bastante o estudo dentro dessa área.

“Tudo é considerado impossível, até acontecer”

Nelson Mandela

“A esperança é o sonho do homem acordado”

Aristóteles

RESUMO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é responsável por altas taxas de mortalidade em todo mundo. A infecção pelo HIV predispõe coinfeções, como é o caso do papilomavírus humano (HPV). O HPV é a infecção viral mais comum no globo, com os subtipos de alto risco associados a vários processos neoplásicos, como em colo uterino e, mais recentemente, em cavidade oral. O sexo feminino se destaca pela vulnerabilidade à exposição dessas infecções. O objetivo do presente trabalho é avaliar o perfil clinicopatológico e molecular do HPV de alto risco em região de cérvico-uterino e mucosa oral de mulheres HIV/AIDS e HIV negativas. Trata-se de um estudo prospectivo, transversal de caráter quantitativo, no qual se avaliou 76 mulheres advindas de dois serviços de saúde em Fortaleza, Ceará, Brasil. A amostra foi dividida em dois grupos: o primeiro composto por mulheres com diagnóstico prévio de lesão compatível com HPV cervical (grupo 1), e o segundo com diagnóstico prévio de infecção pelo HIV/AIDS (grupo 2). Nos dois grupos foram avaliados o comportamento sexual, citologia oncótica cervical e análise molecular do HPV por PCR em tempo real de mucosa oral e colo uterino, através do sistema Cobas® 4800. Os dados foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e comparados por meio dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson. As análises foram realizadas no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), adotando uma confiança de 95%. Nos resultados, as pacientes HIV/AIDS estão inseridas em uma situação social precária de baixa escolaridade ($p < 0,001$), desemprego ($p = 0,002$), exposição ao álcool ($p = 0,002$) e drogas ilícitas ($p = 0,033$); quanto ao comportamento sexual, utilizam mais preservativo ($p = 0,003$) durante as relações sexuais, relacionam-se com parceiros soropositivos ($p < 0,001$), apesar de interromperem a prática sexual precocemente ($p = 0,04$). O teste citopatológico foi sugestivo de infecção pelo HPV em 10,5% das mulheres. A prevalência do HPV de alto risco na região cérvico-uterina foi de 26,3% em todas as participantes, com um maior risco para as mulheres HIV/AIDS ($p = 0,02$). A mucosa oral normal foi negativa para o HPV de alto risco em todas as participantes. Logo, enfatiza-se a necessidade de uma maior atenção às mulheres portadoras do HIV, devido ao contexto socioeconômico e o risco de coinfeções. O exame citológico cervical associado aos testes moleculares, como o Cobas® 4800, tornam-se importantes na prevenção do câncer cervical nesse grupo de pacientes.

Palavras-chave: Papillomaviridae. HIV. Mucosa bucal. Colo uterino. Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real.

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) is responsible for high mortality rates worldwide. HIV infection predisposes coinfections, such as human papillomavirus (HPV). HPV is the most common viral infection on the globe with high-risk subtypes associated with various neoplastic processes, such as in the cervix and, more recently, in the oral cavity. Females are distinguished by the vulnerability to exposure of these infections. The objective of the present study is to evaluate the clinical and molecular profile of high-risk HPV in the cervix-uterine region and oral mucosa of HIV/AIDS and HIV-negative women. This is a prospective, cross-sectional quantitative study, in which 76 women from two health services were evaluated in Fortaleza, Ceará, Brazil. The sample was divided into two groups: the first group consisting of women with prior diagnosis of cervical HPV-compatible lesion (group 1), and the second with a previous diagnosis of HIV/AIDS infection (group 2). In both groups, sexual behavior, cervical oncology cytology and molecular analysis of HPV were analyzed by real-time PCR of the oral and cervical mucosa through the Cobas® 4800 system. Data were expressed as absolute frequency and percentage and compared by Pearson exact Fisher or Chi-square test. The analyzes were performed in the Statistical Packing for Social Sciences (SPSS) software, adopting a confidence of 95%. In the results, HIV/AIDS patients are included in a precarious social situation of low schooling ($p < 0.001$), unemployment ($p = 0.002$), alcohol exposure ($p = 0.002$) and illicit drugs ($p = 0.033$); ($p = 0.003$) during sexual intercourse, they are related to seropositive partners ($p < 0.001$), although they discontinued their sexual activity early ($p = 0.04$). The cytopathological test was suggestive of HPV infection in 10.5% of the women. The prevalence of high-risk HPV in the cervico-uterine region was 26.3% in all participants, with a higher risk for HIV/AIDS women ($p = 0.02$). Normal oral mucosa was negative for high-risk HPV in all participants. Therefore, the need for greater attention to women with HIV is emphasized, due to the socioeconomic context and the risk of coinfections. Cervical cytology associated with molecular tests, such as Cobas® 4800, are important in the prevention of cervical cancer in this group of patients.

Keywords: Papillomaviridae. HIV. Mouth mucosa. Cervix uteri. Real-Time Polymerase Chain Reaction.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização da amostra em relação ao perfil sociodemográfico de mulheres com diagnóstico prévio de HPV e mulheres HIV/AIDS	57
Tabela 2	Perfil de comportamento sexual das mulheres com diagnóstico prévio de HPV e mulheres HIV/AIDS	59
Tabela 3	Perfil de comportamento sexual quanto aos parceiros das mulheres com diagnóstico prévio de HPV e mulheres HIV/AIDS	61
Tabela 4	Caracterização das mulheres portadoras do vírus HIV	63
Tabela 5	Análise do HPV pelo teste citopatológico (Papanicolau) e pelo teste molecular das mulheres com diagnóstico prévio de HPV e mulheres HIV/AIDS	65
Tabela 6	Caracterização das variáveis odontológicas das mulheres com diagnóstico prévio de HPV e mulheres HIV/AIDS	67
Tabela 7	Comparação entre variáveis, com significância estatística, em relação a avaliação molecular do HPV de alto risco na região cervical das mulheres com diagnóstico prévio de HPV e mulheres HIV/AIDS	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Característica do papilomavírus de acordo com gênero, espécie e tipo	21
Quadro 2	Vantagens e desvantagens dos métodos moleculares de detecção do HPV.	32

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Organização do genoma do HPV-16	22
Figura 2	Representação da montagem dos monômeros L1 e L2	25
Figura 3	Ciclo viral do HPV no epitélio humano	26
Figura 4	Estimativa de incidência do câncer de boca de acordo com os continentes e o Brasil	40
Figura 5	Fluxograma de recrutamento das pacientes com diagnóstico de HPV prévio na região cervical	47
Figura 6	Instrumentais utilizados para a realização do Papanicolau	49
Figura 7	A: Procedimento de coleta ectocervical; B: Procedimento de coleta endocervical	50
Figura 8	Dispositivo Cervex-Brush® Combi da Rovers® para coleta endocervical e ectocervical	52
Figura 9	Escova utilizada na coleta de células da mucosa oral da marca Vagispec®	53
Figura 10	A: BD Surepath® <i>Preservative Liquid</i> utilizado para armazenamento e conservação do material coletado da cavidade oral e colo uterino; B: Kit contendo 25 do BD Surepath® <i>Preservative Liquid</i>	54
Figura 11	Sistema Roche Cobas® 4800 composto pelo Cobas x 480, Cobas z 480 e software específico	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AGUS - do inglês, *Atypical glandular cells of undetermined significance*, traduzido por Células glandulares atípicas de significado indeterminado
- AIDS - Síndrome da imunodeficiência adquirida
- ASC-US - do inglês, *Atypical squamous cells of undetermined significance*, traduzido por células escamosas atípicas de significado indeterminado
- ATM - Articulação temporomandibular
- CA - Câncer
- CCP - Câncer de cabeça e pescoço
- CEC - Carcinoma espinocelular
- CEDEFAM - Centro de Desenvolvimento Familiar
- CKD - Cineses dependentes de ciclina
- CSEM - Centro de Saúde Escola Meireles
- DCNT - Doenças crônicas não transmissíveis
- DNA - Ácido desoxirribonucleico
- DPM - Desordens potencialmente malignas
- E1, E2, E3, E4, E5, E6 e E7 - do inglês, *early*, traduzido por proteínas de expressão precoce do HPV
- EGF - do inglês, *Epidermal growth factor*, traduzido por Fator de crescimento epidérmico
- FDA - do inglês, *Food and Drug Administration*, traduzido por Administração de alimentos e medicamentos
- FFOE - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem
- FISH - do inglês, *Fluorescence in situ hybridization*, traduzido por Hibridização *in situ* fluorescente
- FUNCAP - Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- HGF - Hospital Geral de Fortaleza
- HIV - do inglês, *Human immunodeficiency virus*, traduzido por Vírus da imunodeficiência humana
- HLA - do inglês, *Human leukocyte antigen*, traduzido por Antígeno leucocitário humano
- HPV - do inglês, *Human papilloma virus*, traduzido por Papilomavírus humano
- HSIL - do inglês, *High-grade squamous intraepithelial lesion*, traduzido por lesão intraepitelial escamosa de alto grau
- HSPG - do inglês, *Heparan sulfate proteoglycans*, traduzido por Heparan sulfato dos proteoglicanos

HUWC - Hospital Universitário Walter Cantídio
IgA – Imunoglobulina A
IHQ - Imuno-histoquímica
INCA - Instituto Nacional do Câncer
ISH - do inglês, *in situ hybridization*, traduzido por Hibridização *in situ*
IST - Infecção sexualmente transmissível
IVA - Inspeção visual com ácido acético
LACT - Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas
L1, L2, L3 - do inglês, *late*, traduzido por proteínas de expressão tardia do HPV
LSIL - do inglês, *Low-grade squamous intraepithelial lesion*, traduzido por Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
LVP - Leucoplasia verrucosa proliferativa
Nested PCR - do inglês, *Nested polymerase chain reaction*, traduzido por Reação em cadeia da polimerase aninhada
NIC I - do inglês, *Cervical intraepithelial neoplasia I*, traduzido por Neoplasia intraepitelial cervical I
NIC II - do inglês, *Cervical intraepithelial neoplasia II*, traduzido por Neoplasia intraepitelial cervical II
NIC III - do inglês, *Cervical intraepithelial neoplasia III*, traduzido por Neoplasia intraepitelial cervical III
NLM - do inglês, *Negative for intraepithelial lesion or malignancy*, traduzido por Negativo para lesão intraepitelial escamosa ou malignidade
OMS - Organização Mundial de Saúde
ORF - do inglês, *Open reading frame*
p16 - refere-se a proteína homônima (p16) expressa
p53 - refere-se a proteína homônima (p53) expressa
PCR - do inglês, *Polymerase Chain Reaction*, traduzido por Reação em cadeia da polimerase
pRb - refere-se a proteína homônima (pRb) expressa
Sinan - Sistema de informação de agravos de notificação
TARV - Terapia Antirretroviral
UFC - Universidade Federal do Ceará
UNAIDS - United Nations Programme HIV/AIDS
UV - refere-se a luz ultra-violeta
VLP - do inglês *Virus-like particle*, traduzido por Partícula semelhante a vírus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
	2.1 HPV	20
	<i>2.1.1 Classificação, Genoma, Proteínas virais e Patogênese</i>	20
	<i>2.1.2 Ciclo viral</i>	25
	<i>2.1.3 Transmissão viral</i>	27
	<i>2.1.4 Vacinação e HPV</i>	28
	2.2 HIV	29
	<i>2.2.1 HIV versus HPV</i>	30
	2.3 Testes para detecção do HPV	31
	<i>2.3.1 Avaliação Citopatológica</i>	32
	<i>2.3.2 Avaliação Histopatológica e Imuno-histoquímica</i>	33
	<i>2.3.3 Métodos de Hibridização</i>	33
	<i>2.3.4 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)</i>	34
	2.4 HPV e lesões benignas da cavidade oral	35
	<i>2.4.1 Papiloma escamoso oral</i>	35
	<i>2.4.2 Condiloma acuminado</i>	36
	<i>2.4.3 Hiperplasia epitelial focal (doenças de Heck)</i>	36
	2.5 HPV e desordens potencialmente malignas	37
	<i>2.5.1 Leucoplasia oral</i>	37
	<i>2.5.2 Leucoplasia verrucosa proliferativa oral</i>	38
	2.6 HPV e Câncer	38
	<i>2.6.1 Câncer de Cabeça e Pescoço e Câncer Oral</i>	38
	<i>2.6.2 Câncer de colo uterino</i>	42
	2.7 HPV em mucosa normal	42
3	OBJETIVO	44
	3.1 Objetivo Geral	44
	3.2 Objetivos específicos	44
4	MATERIAL E MÉTODO	45
	4.1 Tipo de estudo	45
	4.2 População alvo	45
	4.3 Amostra	45

4.4 Aspectos éticos	46
4.5 Coleta de dados	47
4.5.1 Recrutamento das pacientes	47
4.5.2 Entrevista com preenchimento da ficha de avaliação global	48
4.5.3 Exame citopatológico da região cervical	49
4.5.4 Coleta para realização do teste molecular da região cervical	51
4.5.5 Exame clínico odontológico	52
4.5.6 Coleta para realização do teste molecular da região de mucosa oral	53
4.5.7 Sistema Roche Cobas® 4800	54
4.6 Análise estatística	55
5 RESULTADOS	56
5.1 Caracterização geral da amostra	56
5.2 Comportamento sexual	58
5.3 Caracterização do grupo HIV positivo	61
5.4 Resultados do teste Citopatológico e do teste molecular	64
5.5 Avaliação odontológica	65
5.6 Cruzamentos entre variáveis com significância	68
6 DISCUSSÃO	70
6.1 Caracterização da amostra	70
6.2 Comportamento sexual	73
6.3 Testes para diagnóstico do HPV	75
6.4 Variáveis associadas a Odontologia	79
7 CONCLUSÃO	83
REFERÊNCIAS	84
APÊNDICES	101
APÊNDICE A – FICHA DE AVALIAÇÃO GERAL DA PESQUISA	102
APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA	106
APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	108
APÊNDICE D – LAUDO DO EXAME CITOPATOLÓGICO DO COLO DO ÚTERO	110
ANEXOS	111
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HUMANA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (PROPESQ)	112

1 INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (IST) são consideradas um grande problema de saúde pública global (RAHIMZADEH *et al.*, 2016). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de um milhão de infecções sexualmente transmissíveis são adquiridas todos os dias no mundo (WHO, 2014). Dentre essas infecções destacam-se a clamídia, gonorreia, sífilis, vírus herpes simples, papilomavírus humano (HPV) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (RAHIMZADEH *et al.*, 2016). Essas infecções muitas vezes permanecem assintomáticas, não sendo diagnosticadas e não entrando nos estudos de epidemiologia (MADANI, 2006).

O HIV é um retrovírus que atinge o sistema imunológico causando destruição das células T e predispõe o organismo do portador à infecções oportunistas e processos neoplásicos. Em 1983, o vírus foi isolado de um paciente portador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e hoje é responsável por altas taxas de mortalidade em todos o mundo (MERSON, 2006; LUCAS, NELSON, 2015). O implemento da terapia antirretroviral (TARV), o acúmulo de conhecimento sobre a etiologia e patogênese do vírus, e ações preventivas, culminou no declínio dessas taxas (BRITO, CASTILHO, SZWARCOWALD, 2005; UNAIDS, 2017). Atualmente, segundo a United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), cerca de 1,8 milhões de pessoas foram recém infectadas pelo vírus e 36,7 milhões viveram com ele no ano de 2016 (UNAIDS, 2017).

A epidemia HIV/AIDS constitui um evento dinâmico e diversificado em todo mundo desde seu surgimento (BRITO, CASTILHO, SZWARCOWALD, 2005). No início, a infecção afetava mais grupos específicos, como homossexuais, usuários de drogas e profissionais do sexo, porém hoje ocorre uma disseminação geral na população (CARVALHO, PICCININI, 2008). Apesar de sua disseminação, atualmente, a doença do HIV tornou-se uma condição crônica, alterando seu curso natural (TADDEI, RE 3RD, JUSTICE, 2016).

Na década de 80, os casos de HIV/AIDS no Brasil atingiam, em sua maioria, homens homossexuais/bissexuais de alto nível socioeconômico, advindos de regiões metropolitanas, além de indivíduos portadores de hemofilia ou receptores de sangue. A partir de 1990, registra-se uma mudança desse perfil com a heterossexualização, feminização e interiorização da epidemia (RODRIGUES-JUNIOR, CASTILHO, 2004). Dentro desse contexto, as mulheres foram consideradas mais vulneráveis às ISTs, em decorrência de questões biológicas, como por exemplo, a própria característica do órgão sexual feminino e questões sociais (CARVALHO, PICCININI, 2008).

A infecção pelo HIV predispõe mulheres para coinfeções genitais com outras ISTs, como é o caso do HPV. Mulheres infectadas pelo HIV ou soropositivas possuem uma maior prevalência de infecção pelo HPV comparadas às soronegativas (SIQUEIRA *et al.*, 2016). A coinfeção com HIV possui um impacto marcante na história natural da infecção pelo HPV, tornando o processo cada vez mais complexo (ADLER *et al.*, 2016; TADDEI, RE 3RD, JUSTICE, 2016).

Indivíduos HIV/AIDS possuem um alto risco de desenvolvimento de lesões malignas associadas ao HPV, como é o caso do câncer cervical, anal e orofaríngeo (BEACHLER *et al.*, 2013; TADDEI, RE 3RD, JUSTICE, 2016; ORTIZ *et al.*, 2017). No entanto, a incidência dos cânceres varia consideravelmente em relação ao sítio anatômico. O risco de desenvolvimento de câncer anal é 25 vezes maior em indivíduos HIV/AIDS comparados a população geral, já o risco para o câncer de orofaringe é apenas 2 a 6 vezes maior (BEACHLER *et al.*, 2013; TADDEI, RE 3RD, JUSTICE, 2016).

Na região cérvico-uterina, a maior prevalência, incidência e persistência do HPV em mulheres soropositivas está relacionada ao aumento da susceptibilidade, dificuldade de higienizar a lesão e capacidade de reativação do vírus pela imunossupressão (DENNY *et al.*, 2012; ORTIZ *et al.*, 2017). Em uma meta-análise realizada por Clifford *et al.* (2006), observou-se uma média de 36,3% de positividade do HPV, em estudos moleculares, na região cervical de mulheres HIV/AIDS. Quanto aos continentes, observou-se uma prevalência média de 31% na Ásia e Estados Unidos, 57% na América do Sul, Central e na África (CLIFFORD *et al.*, 2006). Logo, mulheres HIV/AIDS possuem maiores chances de desenvolvimento de lesões potencialmente malignas e malignas na região cérvico-uterina, assim como estão propensas a abrigar múltiplas infecções pelo HPV (CLIFFORD *et al.*, 2006; DENNY *et al.*, 2012; ADLER *et al.*, 2016; TADDEI, RE 3RD, JUSTICE, 2016; ORTIZ *et al.*, 2017).

O HPV é um vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA), epiteliotrópico, pertencente à família *Papillomaviridae*, presente na pele e mucosa de vários animais. Em humanos, mais de 150 subtipos foram descritos, sendo 30 presentes na mucosa e região genital (NAIR, PILLAI, 2005; OSAZUWA-PETERS *et al.*, 2015). Atualmente é considerado a infecção viral mais comum no globo (OSAZUWA-PETERS *et al.*, 2015). Os HPVs de alto risco estão presentes em 99,7% dos cânceres na região cérvico-uterina (MENON *et al.*, 2016). Segundo Sanjosé *et al.* (2007), cerca de 291 milhões de mulheres possuíram, em um determinado momento, infecção pelo HPV cervical.

O HPV está definido como um fator etiológico importante para o câncer de orofaringe, o qual está incluído dentro do grupo dos cânceres de cabeça e pescoço (CCP). O vírus está relacionado a 90% dos cânceres de orofaringe em países desenvolvidos, como é o

caso dos Estados Unidos. A sua transmissão está relacionada com comportamentos sexuais, sendo a cavidade oral a porta de entrada para as infecções (OSAZUWA-PETERS *et al.*, 2015).

Embora o papel do HPV esteja bem definido para o câncer de orofaringe, na cavidade oral sua influência não está totalmente compreendida (D'SOUZA, DEMPSEY, 2011). A maioria dos estudos que avaliam o HPV na mucosa oral normal, através de testes moleculares, mostram baixas prevalências do vírus, porém com variação entre estudos (0-65%) (BOUDA *et al.*, 2000; KANSKY *et al.*, 2006; LLAMAS-MARTÍNEZ *et al.*, 2008; KRISTOFFERSEN *et al.*, 2012; PATTANSHETTY *et al.*, 2014; LUCAS-ROXBURGH *et al.*, 2015). Novas análises cuidadosas são sugeridas, relacionando características específicas da população, persistência da infecção, fatores ambientais, genéticos e epigenéticos (D'SOUZA, DEMPSEY, 2011; TADDEI, RE 3RD, JUSTICE, 2016).

Atualmente, não existem abordagens padrão para o teste do HPV de amostras clínicas. Os métodos variam consideravelmente entre os laboratórios, refletindo a escolha de pesquisadores e o custo-benefício de cada técnica. Os resultados dos testes utilizados na detecção do HPV variam em sensibilidade e especificidade, sendo as análises moleculares responsáveis pelos resultados mais fidedignos (WESTRA, 2012).

O sistema analisador Cobas® 4800 é um sistema de PCR em tempo real para preparação de amostras, amplificação e detecção em uma única plataforma. O teste é automatizado, multiplex que em um único tubo realiza a detecção simultânea de 12 genótipos de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) e identifica separadamente o HPV 16 e 18 (ABREU *et al.*, 2012; ROCHE DIAGNOSTICS, 2018). Poucos estudos avaliam esse método em cavidade oral.

Diante do exposto, torna-se indispensável estudos que visem compreender o real papel do HPV de alto risco na mucosa oral normal e acometida por lesões através de análises que realmente comprovem a presença do vírus e seu subtipo, confrontando com achados clínicos e de comportamento sexual. Na literatura, a prevalência dos vários subtipos do HPV em mucosa normal ainda é muito discordante, gerando interpretações variadas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HPV

As doenças sexualmente transmissíveis (IST) são consideradas um grande problema de saúde pública global (RAHIMZADEH *et al.*, 2016). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de um milhão de infecções sexualmente transmissíveis são adquiridas todos os dias no mundo, sendo a maior parte delas sem a manifestação de sintomas. As ISTs podem ser causadas por mais de 30 tipos diferentes de bactérias, vírus e parasitas com transmissão a partir do contato sexual, o qual inclui o contato vaginal, anal e oral. Alguns patógenos são transmitidos pelo contato pele a pele, pela participação de sangue ou transmissão vertical (WHO, 2014).

O HPV é um vírus epiteliotrópico, presente na pele e mucosa de vários animais e é considerado, atualmente, a infecção viral mais comum no globo (OSAZUWA-PETERS *et al.*, 2015; WHO, 2014). O vírus afeta 630 milhões de pessoas, com cerca de mais de 290 milhões de mulheres infectadas (SANJOSÉ *et al.*, 2007; WHO, 2014; OSAZUWA-PETERS *et al.*, 2015). Dentre os vários subtipos do HPV, alguns são responsáveis, principalmente, pelo surgimento do câncer cervical, anogenital e orofaríngeo (GILLISON *et al.*, 2013; OSAZUWA-PETERS *et al.*, 2015). O HPV 16 foi encontrado no carcinoma cervical de vulva, vagina, pênis, anus, cavidade oral e orofaringe (OH, WEIDERPASS, 2014). A classificação e patogênese do HPV encontra-se abaixo.

2.1.1 Classificação, Genoma, Proteínas virais e Patogênese

O HPV pertence à família *Papillomaviridae*, gênero *Papillomavirus*, que pode ser encontrado no epitélio humano e de muitas espécies de animais, incluindo pássaros, répteis e mamíferos, além de altamente específicos para os respectivos hospedeiros. Mais de 150 tipos de HPV, até o momento, foram sequenciados, incluindo mais 60 tipos que acometem animais (KUROSE *et al.*, 2004; DOORBAR *et al.*, 2015). A porcentagem de variação da sequência de DNA da ORF (*Open reading frame*) do gene L1 é fundamental na caracterização dos vírus em tipo, subtipo e variante (BERNARD *et al.*, 2010; CHRISTENSEN, 2016). Segundo Christensen (2016), novos tipos de HPV ainda estão para serem detectados através de análises de sequenciamento profundas.

Os papilomavírus que acometem humanos são divididos em 5 gêneros, de acordo com a análise do DNA: Alfa-papilomavírus (tropismo principal por mucosa), Beta-papilomavírus (tropismo

cutâneo principalmente), Gama-papilomavírus (tropismo cutâneo e por mucosa), Mu-papilomavírus e Nu-papilomavírus. Os gêneros Alfa e Beta correspondem aos maiores grupos, os quais podem ser observados no quadro 1. Os Alfa-papilomavírus são classificados de baixo risco cutâneos, baixo risco de mucosa e alto risco (DOORBAR *et al.*, 2015). Doze HPVs (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) são definidos pela OMS como de alto risco causadores do câncer. O subtipo 68 e 73 são denominados como possíveis causadores (DOORBAR *et al.*, 2012; CHRISTENSEN, 2016). Os Alfa-papilomavírus de alto risco estão claramente associados ao desenvolvimento do carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma do colo uterino, sendo o subtipo HPV-16 e 18 os genótipos mais virulentos (DOORBAR *et al.*, 2012; MENON *et al.*, 2016).

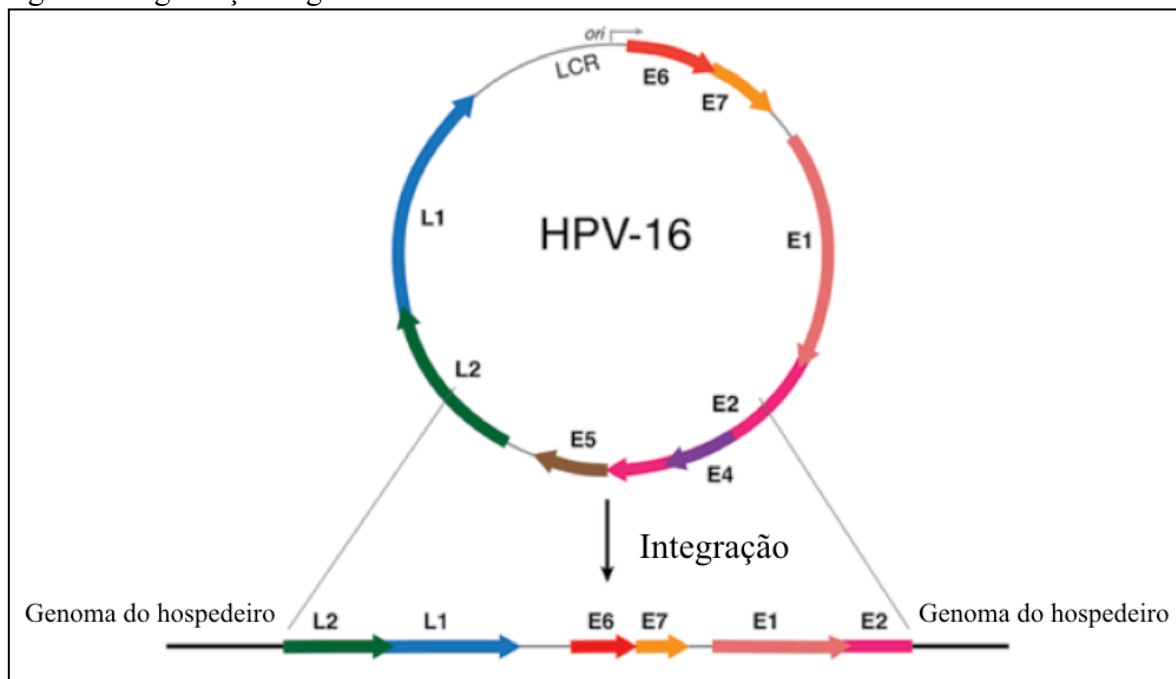
Quadro 1 – Característica do papilomavírus de acordo com gênero, espécie e tipo

GÊNERO	ESPÉCIE	TIPO	CARACTERÍSTICA
α	1	HPV-32, -42	Mais frequente em lesões benignas, oral e genital
	2	HPV-10, -3, -28, -29, -78, -117	Mais frequentemente causa lesões cutâneas do que mucosas, baixo risco
	3	HPV-61, -72, -81, -83, -84, cand62, -86, -87, -89, -102, -114	Lesões de mucosa, baixo risco
	4	HPV-2, -27, -57	Verrugas comuns da pele
	5	HPV-26, -51	Lesões de mucosa, alto risco
	6	HPV-53, -30	Lesões de mucosa, alto risco
	7	HPV-18, -56, -66, -39, -45, -59, -68, -70, cand85, -97	Lesões de mucosa, alto risco
	8	HPV-7, -40, -43, cand91	Lesões de mucosa e cutâneas, baixo risco
	9	HPV-16, -31, -33, -35, -52, -58, -67	Lesões malignas de mucosa, alto risco
	10	HPV-6, -11, -13, -44, -74	Frequentemente associado a lesões benignas de mucosa
	11	HPV-34, -73	Lesões de mucosa
	13	HPV-54	Mucosa, baixo risco
	14	candHPV90, HPV-106	Mucosa, baixo risco
	15	HPV-71	Mucosa, baixo risco
	β	1	HPV-5, -8, -12, -14, -19, -20, -21, -25, -36, -47, -93, -98, -99, -105, -118, -124
2		HPV-9, -15, -17, -22, -23, -37, -38, -80, -100, -104, -107, -110, -111, -113, -120, -122	Mais frequentemente causa lesões cutâneas, também associados a pacientes imunossuprimidos
3		HPV-49, -75, -76, -115	Lesões cutâneas benignas
4		HPVcand92	Lesões cutâneas pré-malignas e malignas
5		HPVcand96	Lesões cutâneas pré-malignas e malignas

Fonte: Adaptado de BRENDLE, S. A.; BYWATERS, S. M.; CHRISTENSEN, N. D. Pathogenesis of infection by human papillomavirus. *Current Problems in Dermatology*, v. 45, p. 47-57, 2014.

Os papilomavírus são vírus de DNA com estrutura icosaédrica não envelopados, medindo entre 50-60 nm (DOORBAR *et al.*, 2015). Seus genomas constituem-se de uma dupla cadeia circular de aproximadamente 8.000 pares de bases. Foram reconhecidas três regiões em seu genoma: uma região precoce (E-Early), que compreende seis genes (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) com funções regulatórias relacionadas à persistência do genoma na célula, replicação do DNA e ativação do ciclo lítico; uma região tardia (L-Late), que codifica duas proteínas estruturais (L1 e L2); e uma região não-codificante conhecida como região de controle de *locus* (LCR) que contém a origem de replicação viral e os elementos promotores e transcricionais que regulam a expressão dos genes do HPV (DOORBAR *et al.*, 2015; SATHISH, WANG, YUAN, 2014). Podemos observar a organização do genoma do HPV-16 na figura 1.

Figura 1 – Organização do genoma do HPV-16.



Fonte: Adaptado de SATHISH, N.; WANG, X.; YUAN, Y. Human Papillomavirus (HPV)- associated Oral Cancers and Treatment Strategies associated Oral Cancer. *Journal of Dental Research*, v. 93, n. 5, p. 1, jul. 2014.

* Evidenciado o genoma dividido em 6 proteínas não-estruturais (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), 2 proteínas estruturais (L1 e L2) e a região de controle transcricional e de replicação. Dentro da célula hospedeira o DNA circular viral é aberto (E2) e integrado do genoma do hospedeiro. As partes da proteína E2, juntamente com a E4, E5 e parte de L1 são apagadas após a integração.

Os genes precoces virais (E1 e E2) asseguram a replicação do genoma viral, através do engajamento nos componentes de replicação celular do hospedeiro. A proteína E1 do HPV é uma helicase de DNA/ATPase para replicação do DNA viral. A proteína E2 é multifuncional e fundamental para o ciclo de vida viral, sendo responsável pela regulação da transcrição, iniciação da replicação do DNA e manutenção do

genoma viral. A E2 também possui papel de suprimir as proteínas E6 e E7, as quais codificam proteínas com propriedade oncogênica. Essa função ajuda o vírus a escapar do sistema imunológico do hospedeiro (SATHISH, WANG, YUAN, 2014).

A proteína E4 se acumula em níveis altos em células que suportam a síntese de vírus. Acredita-se que sua função principal esteja relacionada à liberação e transmissão do HPV. Desempenha um papel relacionado à fuga do vírus da superfície epitelial (reorganização citoesqueleto), estando expressa na fase de replicação do DNA viral (DOORBAR *et al.*, 2012; DOORBAR *et al.*, 2015).

A proteína E5 possui capacidade de formação de poros relacionados a apoptose celular. Acredita-se também no seu potencial de amplificação do genoma através da sua capacidade de aumentar a sinalização do fator de crescimento epidérmico (EGF) (DOORBAR *et al.*, 2012). As proteínas E4 e E5 mostram heterogeneidade de sequência considerável, o que pode implicar nos diferentes tropismos e rotas de transmissão entre os tipos de HPV (DOORBAR *et al.*, 2015).

Os efeitos das proteínas E6 e E7 têm sido intensivamente estudados, estas podem atuar juntas produzindo eficiente imortalização de células epiteliais humanas, evidenciando assim, o papel do HPV na tumorigênese. Essas proteínas (E6 e E7), em HPVs de alto risco, correspondem aos principais oncogenes virais, atuando na transformação de células com crescimento bloqueado em células que proliferam ativamente. As duas são capazes de induzir ciclos celulares aberrantes e proliferação celular através de interação com supressores tumorais e inibidores de cinases dependentes de ciclinas (CDK) (SATHISH, WANG, YUAN, 2014). Vale ressaltar que a função chave das proteínas E6 e E7 para a maioria dos tipos de HPV (alto e baixo risco) é estimular a reentrada do ciclo celular nas camadas intermediárias do epitélio de modo a permitir a amplificação do genoma.

A proteína E6 do HPV de alto risco atua como um fator importante na progressão de lesões potencialmente malignas para o câncer por possuir ação anti-apoptótica e carcinogênica. A proteína E6 interage com a proteína supressora de tumor p53 teoricamente provocando o sequestro funcional de p53 e promovendo sua degradação pela via proteolítica dependente da ubiquitina (O'RORKE *et al.*, 2012). Essa interação resulta em alguns eventos celulares: O primeiro é a diminuição da transcrição de p21, um inibidor de CKD, que resulta na iniciação da fase do ciclo celular; e como o segundo, temos a desregulação do reparo do DNA e senescência celular, juntamente com a inibição das funções pró-apoptóticas da p53. O bloqueio da senescência celular pode ser explicado pela ativação da telomerase, resultando na imortalização celular (SATHISH, WANG, YUAN, 2014).

A fosfoproteína nuclear p53 possui como principal função a ação supressora de tumor. Essa função é exercida através de mecanismos regulatórios do ciclo celular que impedem a replicação do DNA quando este apresenta algum tipo de dano. Tais mecanismos levam a uma

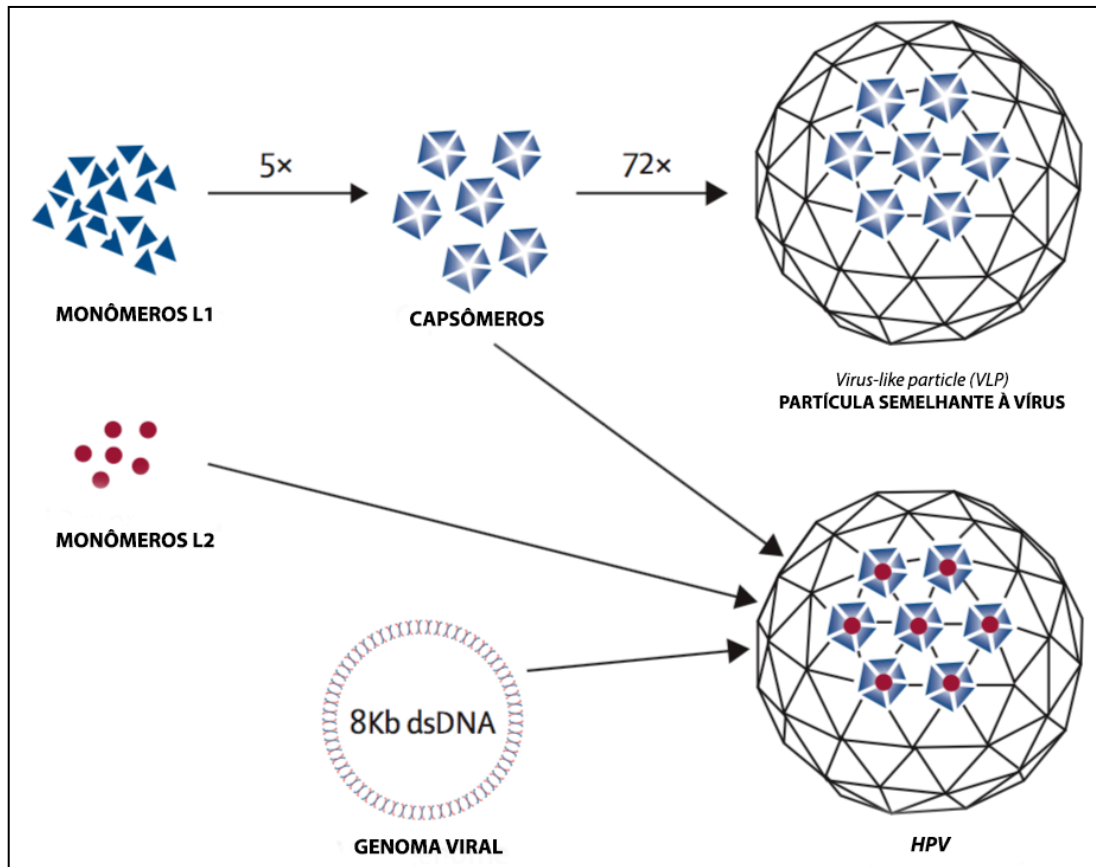
interrupção do ciclo celular na fase G1 de modo que haja um reparo das alterações existentes. Quando este reparo não é possível, a célula aciona mecanismos que resultam na sua morte por apoptose. Assim, quando a proteína E6 liga-se a p53, induzindo sua rápida degradação proteolítica, faz com que a replicação do DNA ocorra normalmente, independente do dano que ele apresente, resultando na instabilidade genômica (MARUR *et al.*, 2010).

A oncoproteína viral E7, assim como a proteína E6, também atua como um importante fator na progressão do tumor. Esta se associa ao produto do gene do retinoblastoma (pRb), um gene supressor tumoral importante no controle negativo do crescimento celular. A ligação de E7 à pRb, do HPV de alto risco, induz a liberação do fator de transcrição E2F que ativa a transcrição de genes promotores da progressão do ciclo e proliferação celular. A expressão de E7 de HPVs de alto risco favorece a integração do DNA viral ao DNA da célula hospedeira, promovendo a instabilidade genômica e aumentando a mutagenicidade de carcinógenos químicos por mecanismos ainda desconhecidos (KIM *et al.*, 2007; DAYANI *et al.*, 2010).

As diferenças funcionais entre as proteínas E7 de alto risco e baixo risco, em grande parte, estão na capacidade de se associar com os membros da família Retinoblastoma (Rb). A E7 do HPV de alto risco é capaz de se ligar e degradar o p105 e p107, que controlam a entrada do ciclo celular na camada basal, assim como a p130, que está envolvida na reentrada do ciclo celular nas camadas mais superiores do epitélio. A E7 do HPV de baixo risco demonstra uma menor afinidade com p105 e p107, porém possui potencial de se associar e degradar o p130, garantindo a replicação nas camadas intermediárias e a amplificação do genoma (DOORBAR *et al.*, 2012).

Os genes tardios L1 e L2 apresentam sequências altamente conservadas em todos os papilomavírus e codificam proteínas do capsídeo, que, após sintetizadas, são direcionadas para o núcleo celular onde as partículas virais são formadas. Estas proteínas virais são expressas exclusivamente em infecções produtivas, ocorrendo somente em ceratinócitos diferenciados (ANG *et al.*, 2010). As moléculas de L1 estão contidas em 72 capsômeros, cada um contendo cinco L1. Já as moléculas de L2, que não estão totalmente expostas na superfície dos vírions, variam em quantidade (DOORBAR *et al.*, 2015). Na figura 2, observa-se as proteínas L1 e L2.

Figura 2 – Representação da montagem dos monômeros L1 e L2 que compõem o capsídeo.



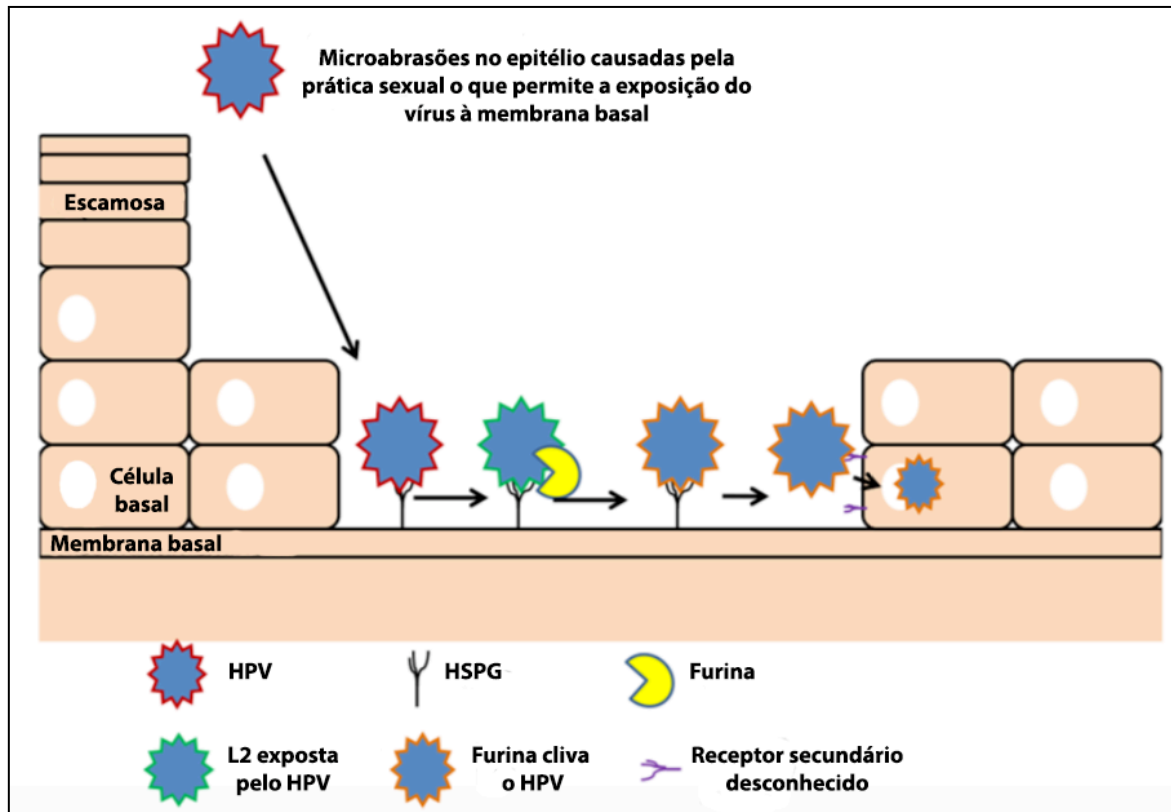
Fonte: Adaptado de SCHILLER, J. T; MÜLLER, M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. **Lancet Oncology**, v. 16, p. e 217-e 225, 2015.

* X= vezes, ds= dupla cadeia, L1= proteína principal do capsídeo do HPV, L2= proteína secundária do capsídeo do HPV.

2.1.2 Ciclo viral

O ciclo de vida do HPV inicia com sua chegada às células epiteliais presentes na camada basal do hospedeiro. Componentes específicos da superfície celular (receptor secundário ainda desconhecido) e da membrana basal (heparan sulfato dos proteoglicanos-HSPG) interagem com o capsídeo viral. Com a ligação, o capsídeo passa por mudanças estruturais expondo o terminal de ligação de L2. A proteína L2 é clivada pela furina (protease celular) permitindo a ligação dos vírions nas células basais (receptor secundário) e sua internalização por endocitose (WANG, RODEN, 2013; BRENDLE *et al.*, 2014; BRONNIMANN *et al.*, 2016). Embora a literatura não tenha relatado o receptor secundário de entrada, acredita-se na participação de receptores de fatores de crescimento, integrinas e a anexina A2, na entrada dos HPVs de alto risco (BRONNIMANN *et al.*, 2016). O ciclo viral completo do HPV está representado na figura 3.

Figura 3 – Ciclo viral do HPV no epitélio humano.



Fonte: Adaptado de WANG, J. W.; RODEN, R. B. S. Virus-like particles for the prevention of human apillomavirus associated malignancies. *Expert Review of Vaccines*, v. 12, p. 1-22, 2013b.

* Observa-se o acesso do vírus à membrana basal com sua ligação ao HSPG, seguido da liberação de furina e mudança na conformação do capsídeo. A interação do vírus com o ceratinócito é realizada para sua posterior internalização. O genoma viral se direciona para o núcleo e inicia sua replicação.

Dentro da célula, o genoma viral se direciona até o núcleo e é mantido, inicialmente, na forma de epissoma. Como genoma viral epissomal, o DNA é amplificado utilizando a maquinaria do hospedeiro, com a expressão das proteínas precoces, porém, as cópias permanecem baixas nessa fase de divisão e diferenciação do ceratinócito. As proteínas E1 e E2 atuam garantindo a manutenção e a replicação do genoma viral (WANG, RODEN, 2013; BRENDLE *et al.*, 2014; SATHISH, WANG, YUAN, 2014).

Nos vírus de alto risco, a integração do genoma viral no DNA da célula hospedeira é uma etapa importante na transformação maligna. A integração causa perdas totais e parciais de proteínas estruturais iniciais e tardias, como a E2, E4, E5 e L1 e L2. A E2, adicionalmente, atua bloqueando a transcrição de E6 e E7. Assim, a perda de E2 permite a desregulação dos oncogenes E6 e E7, responsáveis pela desregulação do ciclo celular, instabilidade genômica e descontrole da proliferação celular (WANG, RODEN, 2013). Os subtipos de alto risco, como o HPV 16 e 18, possuem altas taxas de integração do genoma viral com células presentes em processos neoplásicos (BRENDLE *et al.*, 2014).

As células basais infectadas se desprendem da membrana basal e se direcionam

para o estrato espinhoso (suprabasal), o qual possui células pós-mitóticas na ausência do vírus. As proteínas E6 e E7 promovem a continuação do ciclo celular e a entrada na fase S. Com a reentrada na fase S, o genoma é amplificado, juntamente com a expressão de vários marcadores de diferenciação e proteínas virais precoces. Milhares de cópias por célula do genoma viral são produzidas (WANG, RODEN, 2013; BRENDLE *et al.*, 2014).

As células ricas em DNA viral deixam o ciclo e continuam se dirigindo às camadas mais superiores do epitélio compostas por células altamente ceratinizadas. Nessa fase, as proteínas do capsídeo viral L1 e L2 são expressas permitindo a montagem de novos vírus. Nas camadas mais superiores, os vírions são liberados para o meio externo com a descamação do epitélio. As infecções por HPV normalmente não persistem, embora o processo de multiplicação seja longo, podendo se estender de 1 a 2 anos (WANG, RODEN, 2013; BRENDLE *et al.*, 2014).

2.1.3 Transmissão viral

A invasão do vírus no epitélio estratificado de camadas múltiplas (pele ou mucosa) é explicada pela existência prévia de danos/ferimentos, assim, os vírions teriam acesso às células basais e membrana basal do epitélio. As lesões causadas pelo HPV são mantidas através da persistência de células basais infectadas. A replicação dessas células aumenta as lesões em massa, juntamente com a diferenciação epitelial. A maturação vertical dos ceratinócitos infectados completa o ciclo com a montagem e liberação de vírions nas camadas superiores das verrugas (CHRISTENSEN, 2016).

Em lesões cutâneas, provavelmente, o contato físico da verruga com microabrasões na pele normal permite a contaminação. Outra forma seria o contato de vírions presentes no ambiente com feridas na superfície da pele. Para infecções em mucosa, acredita-se na formação de ferimentos mecânicos durante as relações sexuais, sejam vaginais, orais ou anais (CHRISTENSEN, 2016). Outra via de infecção relatada na literatura é a vertical (HPV materno-fetal) durante a gestação ou nascimento. Apesar de sua raridade, a transmissão vertical pode levar ao aparecimento de lesões respiratórias (papilomatose respiratória recorrente) na criança (STANLEY, 2010).

Outra discussão relacionada à penetração do vírus nas camadas profundas do epitélio é a possibilidade desse acesso sem a presença de microabrasões. Autores relatam a existência de zonas de transição presentes no colo uterino e no canal anal (CHRISTENSEN, 2016). Essas zonas são encontradas em mulheres sexualmente maduras, sendo definidas como áreas de metaplasia com substituição de epitélio cilíndrico por escamoso. A microanatomia da

região cervical e anogenital, através da presença das zonas de transição, podem influenciar na infecção pelo HPV e no potencial carcinogênico do vírus (YANG *et al.*, 2015). Estudos utilizando cultura de células sugerem transferência do vírus de célula para célula ou de célula para matriz extracelular. Esse fato descarta a necessidade de ferimentos diretos (CHRISTENSEN, 2016).

De forma geral, o genoma viral é mantido, como um reservatório, nas células basais do epitélio após a entrada do HPV. No caso da infecção pelo HPV de alto risco, as proteínas E6 e E7 atuam no aumento da proliferação celular nas camadas inferiores. Com a divisão celular, as células filhas são empurradas em direção a superfície epitelial. Nas camadas intermediárias ocorre a amplificação do genoma viral através da expressão da proteína viral E4. Por fim, nas camadas superiores, as células deixam o ciclo celular com produção de L2 e L1, permitindo o encapsulamento do vírus para posterior dispersão (DOORBAR *et al.*, 2012).

2.1.4 Vacinação e HPV

As ISTs são consideradas um grande problema de saúde pública global (RAHIMZADEH *et al.*, 2016). Grande parte delas se manifestam sem sintomas, não sendo diagnosticadas e não entrando nos estudos de epidemiologia (MADANI, 2006). A infecção pelo HPV assintomática não é tratada como padrão, apenas a doença clínica ativa quando diagnosticada por métodos, tais como o de detecção do DNA viral, histologia ou citologia (CHRISTENSEN, 2016).

A vacinação surgiu como uma opção segura e eficaz contra alguns tipos de ISTs. Segundo dados da OMS, a vacina contra o HPV passou a ser programa de saúde em vários países desenvolvidos e em desenvolvimento. Estima-se a prevenção de mais de 4 milhões de mortes em decorrência do câncer de colo uterino caso a população de países de baixa e média renda tivesse acesso ao programa de vacinação (WHO, 2014).

No Brasil, o controle de câncer do colo do útero constitui umas das prioridades da agenda de saúde pública do país no enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Dentre suas ações, o Ministério da Saúde recomenda o exame citopatológico em mulheres assintomáticas com idade entre 25 e 64 anos a cada 3 anos, após 2 exames anuais consecutivos normais. No caso de resultados positivos (lesão de baixo grau), recomenda-se a repetição em 6 meses. Desde 2014, mais uma forma de prevenção foi introduzida na rede pública, como a vacina tetravalente contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV para meninas de 9 a 13 anos. Em 2017 as meninas de 14 anos foram incluídas, assim como os meninos de 11 a

14 anos. O Ministério da Saúde adotou o calendário de 2 doses, a segunda 6 meses depois da primeira. Nos indivíduos portadores do vírus HIV, a faixa etária é mais ampla, entre 9 e 26 anos, incluindo o sexo masculino e feminino. A segunda dose, em soropositivos, é realizada 2 meses depois da primeira e a terceira seis meses após a primeira (BRASIL, 2017).

Em relação às vacinas profiláticas contra o HPV, existem, atualmente, três tipos aprovados contra vários subtipos de alto risco e dois subtipos de baixo risco, geralmente encontrados em verrugas genitais. As vacinas são: Gardasil® (HPV 6, 11, 16 e 18), Cervarix® (HPV 16 e 18) e Gardasil9® (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 35, 45, 52 e 58) (SCHILLER, MÜLLER, 2015; CHRISTENSEN, 2016).

As vacinas Gardasil® (tetavalente) e Cervarix® (bivalente) utilizam partículas semelhantes ao vírus (VLP) específicas de cada subtipo, as quais desencadeiam produção de anticorpos específicos e são obtidas através de fungos e insetos (WANG, RODEN, 2013; CHRISTENSEN, 2016). Observa-se as VLPs na figura 2. Essas vacinas foram desenvolvidas baseadas na proteína L1 do capsídeo viral, capaz de se estruturar em VLPs. O efeito esperado é o bloqueio da entrada dos vírions nas células do hospedeiro. As vacinas possuem efeito protetor excelente contra os subtipos específicos, porém proteção cruzada limitada contra outros subtipos de HPV (SCHILLER, MÜLLER, 2015; CHRISTENSEN, 2016).

As vacinas de segunda geração ampliaram a quantidade de subtipos de HPV, e sua produção é baseada na proteína L2, que, por estar presente também no capsídeo, surgiu como uma nova alternativa para vacinação profilática. Sua produção é realizada por bactérias em um sistema simples e barato. Estudos apontaram uma boa proteção cruzada em HPVs de mucosa e cutâneos, porém com baixa imunogenicidade. A baixa produção de anticorpos neutralizantes ainda é o grande desafio para as vacinas de segunda geração, mesmo assim a capacidade de neutralização cruzada de vários genótipos de HPV e a proteção específica contra vários subtipos de HPV são características relevantes das vacinas L2, sendo denominadas de vacinas profiláticas pan-HPV (WANG, RODEN, 2013).

2.2 HIV

O HIV é um retrovírus com grande capacidade de recombinação genética que atinge o sistema imunológico causando destruição das células T, predispondo infecções oportunistas e processos neoplásicos no organismo do portador. Os cinco primeiros casos da manifestação do vírus surgiram em 5 de junho de 1981 em jovens homossexuais em Los Angeles, Estados Unidos da América. Em 1983, o vírus foi isolado de um paciente portador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e hoje é responsável por altas taxas de mortalidade em todo o mundo (MERSON, 2006; LUCAS, NELSON, 2015).

As doenças relacionadas à AIDS são as principais causas de morte entre as mulheres em idade reprodutiva (15 a 49 anos) no mundo e a segunda principal causa de morte para mulheres jovens de 15 a 24 anos na África. Desde o início da epidemia, 35 milhões de pessoas morreram por causas relacionadas à AIDS (UNAIDS, 2017). Com o implemento da terapia antirretroviral (TARV), o acúmulo de conhecimento sobre a etiologia e patogênese do vírus e ações preventivas, observamos um declínio dessas taxas (BRITO, CASTILHO, SZWARCOWALD, 2005; UNAIDS, 2017).

Segundo a UNAIDS, cerca de 1.8 milhões de pessoas foram recém infectadas pelo vírus e 36.7 milhões viveram com ele no ano de 2016 em todo o mundo. Na América Latina, estimou-se 97.000 novas infecções e 1,8 milhão de pessoas vivendo com HIV/AIDS (UNAIDS, 2017). No Brasil, desde o início da epidemia, registrou-se 316.088 óbitos pelo HIV, principalmente concentrados na região Sudeste (59,6%), seguida da região Sul (17,6%) e Nordeste (13%). A taxa de prevalência de AIDS no país é de 0,6%, sendo 0,8% nos homens e 0,4% nas mulheres (PINTO *et al.*, 2011). No Ceará, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), registrou-se 5.585 casos de HIV/AIDS notificados no período de 2007 até 2017, representando 18,43% dos casos da região Nordeste, e uma taxa média de mortalidade de 3,8 nos últimos 3 anos (BRASIL, 2016).

2.2.1 HIV versus HPV

A infecção pelo HIV predispõe mulheres para coinfeções genitais com outras ISTs, como é o caso do HPV. Mulheres infectadas pelo HIV/AIDS ou soropositivas possuem uma maior prevalência de infecção pelo HPV comparadas às soronegativas (SIQUEIRA *et al.*, 2016). O HPV é a infecção viral mais comum no globo e sofre impacto considerável em sua patogênese quando associado ao HIV (OSAZUWA-PETERS *et al.*, 2015; ADLER *et al.*, 2016; TADDEI, RE 3RD, JUSTICE, 2016). Mulheres soropositivas estão mais susceptíveis à infecção por múltiplos genótipos do HPV e possuem redução da capacidade de eliminar o HPV do organismo pela baixa do sistema imune (PINTO *et al.*, 2011; FREITAS *et al.*, 2015).

Indivíduos HIV/AIDS possuem um alto risco de desenvolvimento de lesões malignas associadas ao HPV, como é o caso do câncer cervical, anal, orofaríngeo e alguns cânceres vaginais (BEACHLER *et al.*, 2013; FREITAS *et al.*, 2015; TADDEI, RE 3RD, JUSTICE, 2016; ORTIZ *et al.*, 2017). No entanto, a incidência dos cânceres varia consideravelmente em relação ao sítio anatômico. O risco de desenvolvimento de câncer anal é 25 vezes maior em indivíduos HIV/AIDS comparados a população geral, já o risco para o

câncer de orofaringe é apenas 2 a 6 vezes maior (BEACHLER *et al.*, 2013; TADDEI, RE 3RD, JUSTICE, 2016).

Para o colo uterino, mulheres que vivem com HIV/AIDS possuem maiores taxas de lesões intraepiteliais e maior progressão para carcinoma cervical comparado a mulheres HIV negativas. A terapêutica para o carcinoma cervical tende a não responder bem, possui maior grau de agressividade e pode diminuir o prognóstico nesse grupo de mulheres (PINTO *et al.*, 2011; FREITAS *et al.*, 2015).

Embora o uso da TARV tenha diminuído a incidência de cânceres em geral em indivíduos HIV/AIDS, os cânceres relacionados ao HPV não mostraram esse mesmo resultado. Assim, o aumento da expectativa de vida em pacientes soropositivos criou possibilidades de evolução de infecções virais para processos neoplásicos em áreas como a cabeça e pescoço, genitais e anais. Dentro desse contexto, a vacinação contra o HPV entra como um método preventivo importante, diminuindo, por exemplo, a incidência de citologias cervicais anormais, lesões pré-malignas ou malignas. No Brasil a TARV foi implementada em 1996 e a vacinação em 2014 (PINTO *et al.*, 2011; FREITAS *et al.*, 2015; BRASIL, 2017).

2.3 Testes para detecção do HPV

O diagnóstico do HPV cervical e de mucosa oral pode ser suspeitado durante o exame clínico dos pacientes através de citologia, biópsia ou teste de triagem, sendo este último o mais utilizado (CASTRO, FILHO, 2006; KHOT, DESHMANE, CHOUDHARI, 2016). Mesmo com a diminuição dos casos de câncer cervical nas mulheres, o rastreamento por citologia ainda promove discussões devido a sua baixa especificidade. Essa deficiência dos exames de triagem se concretiza em tratamentos divergentes (pouco ou muito invasivos) e em alta variabilidade nos diagnósticos (ABREU *et al.*, 2012).

Atualmente, existem várias abordagens para se testar o HPV em amostras clínicas. Os métodos variam consideravelmente entre os laboratórios, refletindo a escolha de pesquisadores e o custo-benefício de cada técnica. As metas dos exames variam bastante, por exemplo, em relação aos alvos que podem se basear no DNA, no RNA, em oncoproteínas virais, proteínas celulares e anticorpos séricos específicos do HPV. Idealmente, o teste deve ser preciso, tecnicamente viável e rentável para o uso no dia a dia da clínica (WESTRA, 2012).

A literatura divide os testes para detecção do HPV em três categorias: os de baixa sensibilidade (detectam o vírus quando presente em mais de 10 cópias de DNA viral por célula), os de moderada sensibilidade (detectam o vírus em 1 a 10 cópias do DNA viral por

célula) e os de alta sensibilidade (detectam o vírus em menos de 1 cópia do DNA viral). Segundo Castro e Filho (2006), a imuno-histoquímica e a hibridização *in situ* (ISH) estão enquadrados nos testes de baixa sensibilidade, a hibridização *Southern blot*, *dot blot* e hibridização reversa, nos de moderada sensibilidade, e a reação em cadeia da polimerase (PCR) nos de alta sensibilidade.

Apesar das várias opções de testes de diagnóstico que variam em sensibilidade e especificidade, hoje, o teste considerado padrão ouro para o HPV é o ensaio de mRNA PCR de E6/E7, porém seu processamento complexo limita sua utilização na rotina da clínica. A maioria dos laboratórios de diagnóstico que efetuam testes de rotina utilizam duas técnicas: amplificação baseada em PCR e ISH de DNA (WESTRA, 2012). Vários estudos avaliam a eficácia dos testes de detecção do HPV em momentos diferentes. Segundo Abreu *et al.* (2012), existem 6 aplicações para os testes de DNA do HPV cervical: triagem de mulheres com anormalidades citopatológicas; acompanhamento de mulheres; avaliação do sucesso terapêutico; rastreio primário para detectar precursores do câncer cervical; obtenção de informações sobre a persistência de alguns subtipos do HPV; e investigação sobre a prevalência do vírus. No quadro 1 observa-se as vantagens e desvantagens dos principais testes moleculares na detecção do HPV, a partir da adaptação do trabalho de Abreu *et al.* (2012).

Quadro 2 – Vantagens e desvantagens dos métodos moleculares de detecção do HPV

MÉTODO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
<i>Ensaio de hibridização de ácidos nucléicos</i>	<i>Southern blot</i> padrão ouro para análise genômica.	Baixa sensibilidade; tempo do teste.
<i>Ensaio de amplificação de sinal</i>	Quantitativo; aprovado FDA (captura híbrida); baixa taxa de falso-positivo; alta sensibilidade à genotipagem.	Tecnologia licenciada e patenteada; não foi projetado para genotipagem individual.
<i>Ensaio de amplificação de ácidos nucléicos</i>	Tecnologia flexível (carga viral e genótipo); sensibilidade muito alta e análise multiplex.	Baixos sinais de amplificação em alguns genótipos de HPV; contaminação com material previamente amplificado pode gerar falsos-positivos.

Fonte: Adaptado de ABREU, A. L. P.; SOUZA, R. P.; GIMENES, F.; CONSOLARO, M. E. L. A review of methods for detect human papillomavirus infection. *Virology Journal*, v. 9, p. 1-9, 2012.

2.3.1 Avaliação Citopatológica

A avaliação citopatológica caracteriza-se pela presença, em critérios maiores, de coilócitos clássicos, halos citoplasmáticos perinucleares e displasia nuclear. Dentre os

critérios menores, observa-se disceratócitos, metaplasia imatura atípica, macrócitos e binucleação. Esse método possui sensibilidade limitada e não tipifica o HPV (CASTRO, FILHO, 2006).

No Brasil, a classificação dos resultados cervicais citopatológicos (Papanicolau) e histopatológicos são baseadas no Sistema Bethesda, porém ainda recomenda-se adicionar a classificação Richart (1967) nos laudos. Como possibilidade de resultados observa-se: mucosa normal; alterações benignas; atípias de significado indeterminado; LSIL (lesão intraepitelial de baixo grau); HSIL (lesão intraepitelial de alto grau); adenocarcinoma *in situ*; e carcinoma invasor (BRASIL, 2013).

2.3.2 Avaliação Histopatológica e Imuno-histoquímica

A avaliação histopatológica baseia-se em aspectos relacionados à infecção pelo HPV, como os coilócitos, disceratose, papilomatose, hiperkeratose, acantose e parakeratose. A coilocitose é o efeito citocelular mais comum e importante na detecção do processo infeccioso viral (KHOT, DESHMANE, CHOUDHARI, 2016).

A imuno-histoquímica (IHQ) para a proteína p16 tem sido considerada como uma alternativa prática ou procedimento complementar para a análise do HPV em lesões malignas cervicais e de orofaringe, baseado na sua relação com a inibição do ciclo celular. A simplicidade e baixo custo da IHQ da p16 fez sua utilização aumentar em vários estudos nos últimos 10 anos (WESTRA, 2012). Para os carcinomas de orofaringe, a alta expressão de p16 está associada a melhores prognósticos em comparação a tumores p16 negativos. Para cânceres em outros locais (cavidade oral e laringe), essa associação não é bem estabelecida, devendo considerar a presença de falsos-positivos. Assim, dentre as desvantagens da IHQ, podemos citar que é um método indireto e inespecífico, além de não tipificar o subtipo do vírus (BISHOP *et al.*, 2013).

2.3.3 Métodos de Hibridização

A hibridização se baseia na formação dupla entre uma fita única de DNA ou molécula de RNA de HPVs clonados (sondas) e moléculas de ácido nucléico viral presentes nas células do indivíduo. As sondas (seguintes de DNA ou RNA) devem ser marcadas para sua visualização através de componentes radioativos ou não-radioativos (sondas frias). Quando a técnica é utilizada em um contexto celular ou tecidual fala-se em hibridização *in situ*. Por isso sua grande indicação para detecção do HPV em esfregaços ou amostras de

tecidos. Na hibridização *in situ* fluorescente (FISH), utiliza-se um marcador fluorescente (CASTRO, FILHO, 2006; FILHO, 2016).

Quando a extração do DNA ou RNA da amostra é realizada através de membranas (náilon ou nitrocelulose) trata-se de um *blot* (transferência). Na técnica de *Southern blot*, o DNA é o material estudado na sonda. Na *Northern blot*, o material fixado é um RNA e a sonda um DNA complementar. Caso uma proteína seja imobilizada e um DNA como sonda, observa-se a técnica de *Southwestern blot*. A técnica *dot blot* é mais simplificada do que as 3 já citadas, devido a extração direta de DNA ou RNA das membranas. Nos métodos *Southern blot* e *Northern blot*, por exemplo, o DNA inicialmente é clivado por enzimas de restrição, os fragmentos separados por eletroforese em gel de acordo com tamanho e, por fim, transferidos para as membranas para hibridização com as sondas (FILHO, 2016).

O *Southern blot* é considerado padrão ouro, segundo alguns estudos, para análises genômicas do HPV. Dentre as desvantagens dos métodos de hibridização, a baixa sensibilidade e o tempo relativamente grande para se obter amostras purificadas são os mais relevantes. Tanto o *Southern blot* como a ISH não podem avaliar DNA degradado (CASTRO, FILHO, 2006; ABREU *et al.*, 2012).

2.3.4 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A PCR revolucionou a virologia devido a sua sensibilidade extremamente alta. Caracteriza-se por amplificar quantidade reduzidas de sequências de DNA-alvo em diversos milhões de vezes. Seu processamento inclui três etapas: desnaturação (fita dupla de DNA é separada em fitas simples), anelamento (iniciadores anelam especificamente com as suas sequências complementares de DNA-alvo fita simples), e a extensão do iniciador (DNA polimerase gera fitas “filhas” de DNA) (CASTRO, FILHO, 2006). Essa amplificação é capaz de aumentar a quantidade de sequências de DNA em uma amostra que contém tipos de células heterogêneas. Os iniciadores podem ser específicos para os tipos de HPV individuais ou uma sequência alvo compartilhada por vários tipos de HPV (WESTRA, 2012). A detecção do HPV pela PCR é geralmente realizada utilizando um dos iniciadores consensus, o MY09-MY ou o GP5/GP6 (CASTRO, FILHO, 2006).

A PCR em tempo real é uma ferramenta de diagnóstico confiável, sensível e específica na detecção e genotipagem do HPV direcionada para espécimes de tecido e amostras celulares. Principais vantagens da técnica: capacidade de detectar carga viral; capacidade de avaliar diferentes alvos ao longo da reação; detecção de ácidos nucléicos em pequenas concentrações; extremamente reprodutível; rápida e aplicável para amostras clínicas

(ABREU *et al.*, 2012).

O sistema analisador Cobas® 4800 é um sistema de PCR em tempo real para preparação de amostras, amplificação e detecção em uma única plataforma. O sistema é composto por dois componentes inovadores: um módulo de preparação de amostra totalmente automatizado e purificação de ácidos nucleicos (Cobas x 480) e uma unidade para amplificação e detecção de DNA em tempo real (Cobas z 480). Em menos de 20 minutos, o Cobas x 480 executa completamente 94 amostras. O teste é automatizado, multiplex que em um único tubo realiza a detecção simultânea de 12 genótipos de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) e identifica separadamente o HPV 16 e 18 (ABREU *et al.*, 2012; ROCHE DIAGNOSTICS, 2018).

2.4 HPV e lesões benignas da cavidade oral

O HPV na mucosa está associado a uma série de processos papilomatosos benignos. Dentre eles estão o papiloma escamoso, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal (PRABHU, WILSON, 2013). Abaixo observa-se as principais lesões.

2.4.1 Papiloma escamoso oral

O papiloma escamoso oral é uma neoplasia epitelial benigna comum em cavidade oral, representando 2,5% de todas as lesões da boca (BRAGAGNOLO, ELI, HASS, 2010). Clinicamente, apresenta-se como uma lesão indolor, pequena (menos de 1cm), normalmente isolada que pode acometer qualquer região da mucosa oral, porém é mais comum em língua, lábios, mucosa bucal e palato mole. A lesão é do tipo verrucosa com numerosas projeções papilares em forma de dedos, arredondadas ou com aparência de couve-flor. Quanto à coloração, possui tom de framboesa a rosa, caso a ceratinização seja excessiva, a aparência esbranquiçada pode prevalecer (PRABHU, WILSON, 2013).

O quadro histopatológico é caracterizado por proliferação do epitélio escamoso estratificado ceratinizado com áreas centrais de tecido conjuntivo fibrovascular, que apresentam alterações inflamatórias dependendo da quantidade de trauma provocado pela lesão. Os coilócitos, células epiteliais claras alteradas pelo vírus com núcleo pequeno e escuro (picnótico), muitas vezes são observados nas camadas superficial e espinhosa superior (KIM *et al.*, 2007).

Os tipos de HPV mais prevalentes associados ao papiloma escamoso são o HPV-6

e 11. Não existem relatos de transformação maligna dessa lesão, sendo seu tratamento a excisão cirúrgica simples, normalmente, sem recidivas (PRABHU, WILSON, 2013).

2.4.2 Condiloma acuminado

O condiloma acuminado, também conhecido como verruga venérea, é uma doença sexualmente transmissível que acomete preferencialmente a pele e a região anogenital, porém também está presente em cavidade oral (PRABHU, WILSON, 2013). Essa lesão infecciosa compõe cerca de 20% de todas as ISTs diagnosticadas, com um período de incubação variando de 1 a 3 meses após o contato com o HPV (NEVILLE *et al.*, 2016). As lesões orais são transmitidas por sexo oral ou autoinoculação. Pacientes com condiloma genital possuem alta incidência de HPV causando lesões orais (PRABHU, WILSON, 2013).

Clinicamente, o condiloma apresenta-se como uma massa exofítica, séssil, com aspecto de couve-flor ou amora, normalmente maiores que os papilomas orais (1-1,5 cm). Podem ser lesões isoladas ou múltiplas, localizadas principalmente em língua, gengiva, palato mole e lábios. Quanto a coloração, as lesões podem ser brancas ou róseas (PRABHU, WILSON, 2013).

Quanto ao tratamento, a crioterapia, excisão cirúrgica e o laser estão entre as mais utilizadas (PRABHU, WILSON, 2013). O laser de CO₂ e o bisturi elétrico também têm sido utilizados, porém com certa cautela, uma vez que o vírus pode se disseminar em microgotas aerossolizadas pela vaporização do tecido. (NEVILLE *et al.*, 2016).

Os condilomas orais são muito frequentes em pacientes HIV/AIDS. Os tipos 6, 11 e 16 do HPV estão associados ao condiloma oral (PRABHU, WILSON, 2013).

2.4.3 Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck)

A hiperplasia epitelial focal é uma proliferação induzida por vírus, localizada no epitélio escamoso oral, e foi descrita pela primeira vez em esquimós da Groelândia no ano de 1984, e, posteriormente, em 1965, foi relatada em latino-americanos e nativos americanos. Hoje se sabe que esse quadro clínico está presente em muitas populações e em diferentes grupos étnicos. O termo doença de Heck foi estabelecido em homenagem ao Dr. John Heck, que identificou o paciente com essa condição no Novo México em 1961 (PRABHU, WILSON, 2013).

A doença de Heck é clinicamente caracterizada por lesões bem definidas que podem ser únicas ou múltiplas, como nódulos ou pápulas, arredondadas ou planas, que

frequentemente coalescem e possuem tamanho variando entre 0,1 e 1 cm de diâmetro. São indolores em sua maioria, localizando-se principalmente nas mucosas jugal, labial, lingual, gengival e, com menor frequência, no assoalho bucal, palato mole e orofaringe (PRABHU, WILSON, 2013).

O tratamento da hiperplasia epitelial focal varia desde o simples acompanhamento do caso, uma vez que a doença tende a regredir espontaneamente e/ou pode persistir por muitos anos, até o tratamento cirúrgico que, nesta situação, fica restrito aos casos com comprometimento estético. Entretanto, existem alternativas para o tratamento, como crioterapia, laserterapia, cauterização e utilização de tratamentos tópicos, como ácido retinóico ou interferon (PRABHU, WILSON, 2013).

A hiperplasia epitelial é uma doença relativamente rara da mucosa oral. O agente etiológico foi identificado pela primeira vez em 1983 e foi designado aos HPVs do tipo 13 e 32 (PRABHU, WILSON, 2013).

2.5 HPV e desordens potencialmente malignas

Vários estudos comprovam que um número significativo de lesões malignas orais são precedidas de alterações clínicas visíveis na mucosa oral. As desordens potencialmente malignas (DPM) são condições que apresentam potencial de transformação maligna. Antigamente eram conhecidas como lesões pré-malignas, termo descartado pela OMS em 2005, pois a transformação maligna não ocorre em todas as situações. Como exemplos de DPM orais: leucoplasia oral, eritroplasia oral, leucoplasia verrucosa proliferativa, fibrose submucosa oral e queilose actínica. Em níveis globais, as DPM orais possuem uma prevalência variando de 1 a 5% dentre as lesões orais, porém com bastante variação geográfica. Pesquisas recentes têm relatado a associação do HPV com as DPM orais. O HPV estaria presente em uma variação de 0%-85% nas DPM orais (PRABHU, WILSON, 2013).

2.5.1 Leucoplasia oral

A leucoplasia é definida como uma placa ou mancha branca que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente como qualquer outra doença, com risco aumentado de desenvolver um câncer. Representam 0,5 a 2% de todas as lesões de boca e 85% de todas as DPM (van DER WALL, 2010). Estudos apontam transformação maligna de 3-6% das leucoplasias orais com presença de displasia epitelial na avaliação histopatológica (PRABHU, WILSON, 2013). Em outros achados, a taxa de transformação malignas das

leucoplasias com displasia epitelial chegou a 43% (van DER WALL, 2010).

Nos últimos anos, o HPV tem recebido considerável atenção como fator de risco para o desenvolvimento da leucoplasia oral. Os HPVs tipo 16 e 18 foram identificados em lesões leucoplásicas por vários pesquisadores com variação em torno de 20-25,5% (van DER WALL, 2010).

2.5.2 Leucoplasia verrucosa proliferativa oral

A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma forma distinta de leucoplasia oral com altas taxas de transformação malignas (40-100%) (van DER WALL, 2010). Clinicamente se apresenta como uma lesão hiperqueratótica de crescimento lento que tende a se espalhar pela mucosa oral. A presença do HPV nessas lesões varia bastante em achados na literatura, em torno de 0-89% (PRABHU, WILSON, 2013).

2.6 HPV e câncer

Numerosos estudos epidemiológicos demonstram a participação dos subtipos de alto risco do HPV no processo carcinogênico. Em casos raros, evidências apontam para o envolvimento do HPV-5 e HPV-8 (Beta-papilomavírus) em neoplasias malignas de pele (CHRISTENSEN, 2016). Baseado no GLOBOCAN (2012), dos 14 milhões de novos casos de câncer incidentes no mundo, 2,2 milhões (15,4%) foram atribuídos a processos infecciosos no ano de 2012. Em relação aos fatores etiológicos, 29,5% dos casos incidentes de cânceres, atribuídos à agentes infecciosos, foram causados pelo HPV no mesmo ano (PLUMMER *et al.*, 2016).

A participação do HPV é necessária para o desenvolvimento das neoplasias malignas associadas a esse vírus, porém cofatores estão associados, dentre eles podemos citar: agentes infecciosos coincidentes, como EBV, HSV-2, HIV e clamídia; fatores ambientais, como agentes químicos, luz ultravioleta (UV), supressão imune e estresse; fatores comportamentais (parceiros sexuais, paridade e tabagismo); fatores genéticos e epigenéticos, como a p53, estado de metilação do genoma viral e antígeno leucocitário humano (HLA) (CHRISTENSEN, 2016).

2.6.1 Câncer de cabeça e pescoço e Câncer oral

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é uma doença complexa que se caracteriza

pela heterogeneidade clínica, patológica, e biológica, surgindo em diferentes localizações do trato aero-digestivo superior (MAZERON, 2009; RETTIG *et al.*, 2015). Segundo dados do GLOBOCAN (2012), o câncer de boca (incluindo o lábio), de faringe (incluindo nasofaringe) e laringe somaram 690.000 novos casos em todo o mundo no ano de 2012, representando 4,9% da incidência total de câncer (FERLAY *et al.*, 2013; BRAAKHUIS *et al.*, 2014). Outros apontam que as lesões de CCP são responsáveis por 5% de todos os cânceres no mundo ocidental (RETTIG *et al.*, 2015; ETHUNANDAN *et al.*, 2005). Segundo Rettig *et al.* (2015), o grupo representa o 6º ou 7º tipo de câncer mais comum em todo o mundo, sendo o 9º mais prevalente nos Estados Unidos. Aproximadamente 375.000 indivíduos foram a óbito pelo CCP em todo o mundo no ano de 2012 (FERLAY *et al.*, 2013; BRAAKHUIS *et al.*, 2014).

No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), 31.980 lesões malignas de cabeça e pescoço (cavidade oral, laringe e tireoide) são previstas para ano de 2018, acometendo principalmente o sexo masculino (60,0%). Os tumores de cavidade oral representam maior número (45,9%), seguido de tireoide (30,0%) e laringe (24,0%). Quanto a localização geográfica, o Nordeste apresenta previsão de 7.300 lesões (cavidade oral, laringe e tireoide), sendo destas 1.450 lesões pertencentes ao estado do Ceará (BRASIL, 2017).

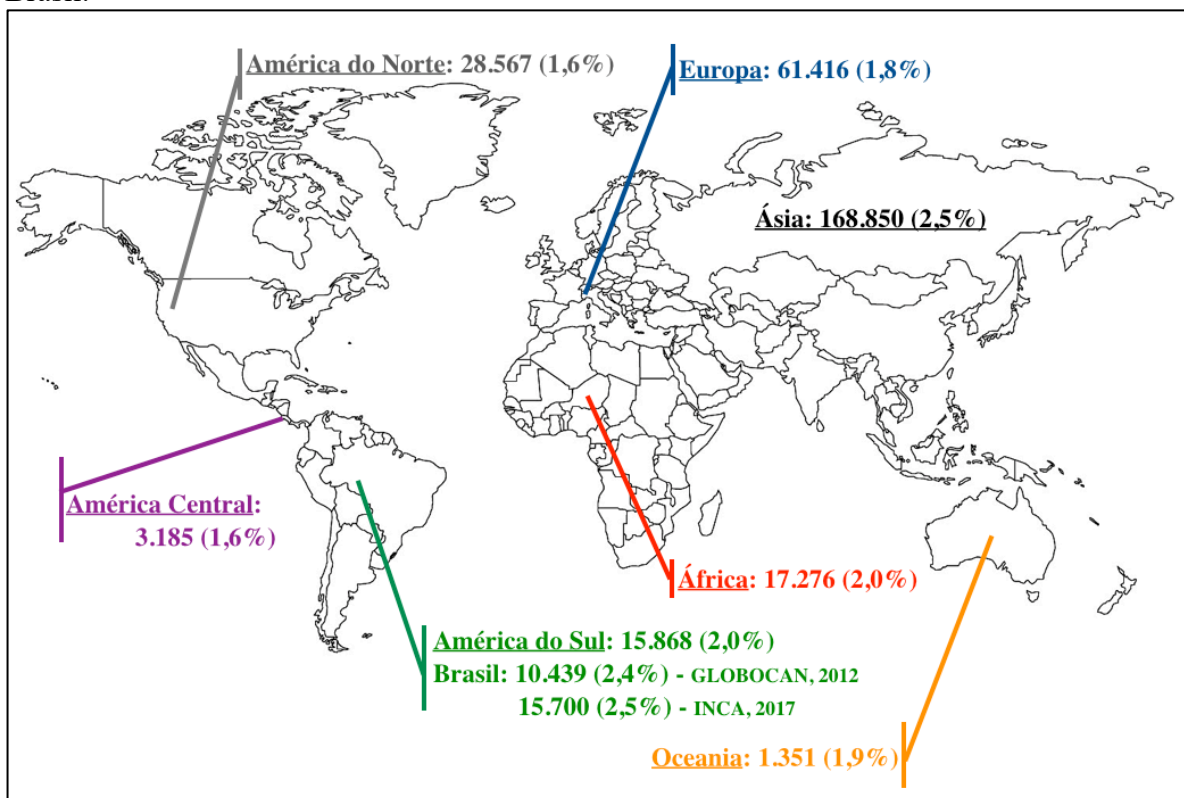
Os CCP envolvem vários sítios anatômicos, como cavidade oral, orofaringe, faringe, hipofaringe, nasofaringe e laringe (WARNAKULASURIYA, 2009; FORTE *et al.*, 2012). Alguns relatórios mundiais sobre câncer agrupam as lesões de cavidade oral e faringe, fato que deve ser investigado na análise dos artigos científicos (WARNAKULASURIYA, 2009). Cerca de 40% das neoplasias de cabeça e pescoço ocorrem na cavidade oral, 15% na faringe, 25% na laringe e o restante nos demais sítios remanescentes, como glândulas salivares e tireoide (LAMBERT *et al.*, 2011). No Brasil, estudos mostraram uma prevalência que variou entre 29-36% de lesões em cavidade oral, 24-32% em laringe e 16-19% em faringe (RUBACK *et al.*, 2012; ALVARENGA *et al.*, 2008). Mais de 90% das lesões malignas localizadas no trato aero-digestivo superior são carcinomas de células escamosas (CCE) (WARNAKULASURIYA, 2009; SCULLY, BAGAN, 2009; JOHNSON *et al.*, 2011; RETTIG *et al.*, 2015).

Segundo a classificação internacional das doenças (CID), as neoplasias de cavidade oral abrangem lábio, língua e outras partes da boca (CID-10: C00-C06) (WARNAKULASURIYA, 2009). Lambert *et al.* (2011) ressaltam que a classificação topográfica da região de cavidade oral é um desafio, pois essa região não é precisamente delimitada. Ainda de acordo com Lambert *et al.* (2011), a cavidade oral inclui mucosa dos lábios, mucosa bucal, área retromolar, rebordos alveolares, 2/3 anteriores da língua, assoalho de boca e palato duro (WARNAKULASURIYA, 2009; LAMBERT *et al.*, 2011).

O câncer de boca é um sério e crescente problema em muitas partes do globo. O câncer oral e de faringe juntos são considerados o 6º (sexto) tipo mais comum no mundo, estimando um valor total entre 263.000-275.000 casos incidentes de boca com 130.000 mortes (SHAH, GIL, 2009; WARNAKULASURIYA, 2009; ZHENG *et al.*, 2015).

A literatura aponta que globalmente a maioria dos neoplasmas malignos ocorrem em países em desenvolvimento (ZHENG *et al.*, 2015). Na Europa e América, o câncer oral corresponde a 2-4% de todas as neoplasias malignas. Em países como Índia e Sri Lanka, essa prevalência pode se elevar para 40% (ANDISHEH-TADBIR *et al.*, 2008). Na Europa, uma incidência elevada de câncer de boca e orofaringe são observadas na França, Espanha, Eslováquia e Eslovênia. Essas altas taxas também são observadas no Brasil (América do Sul), Índia e Paquistão (Ásia) (LAMBERT *et al.*, 2011; FERLAY *et al.*, 2013). Nos Hospitais de referência para o tratamento dessas lesões, em qualquer um desses países citados, pode-se achar, pelo menos, um quarto (1/4) dos pacientes em atendimento vítimas do câncer oral (WARNAKULASURIYA, 2009; PETERSEN, 2009). Na figura 4, observa-se as estimativas de incidência para o câncer de boca de acordo com os continentes segundo dados do GLOBOCAN e INCA.

Figura 4 – Estimativa de incidência do câncer de boca de acordo com os continentes, e o Brasil.



Fonte: Elaborado a partir de dados do projeto GLOBOCAN (2012) e da Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil, do Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde - Brasil (2017).

Segundo o INCA (2017), estimam-se para o Brasil 14.700 novos casos de câncer de boca (Figura 4) no ano de 2018, correspondendo a um risco estimado de 10,86 novos casos a cada 100 mil homens e 3,28 a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2017). A taxa de mortalidade esperada é de aproximadamente 12.300 mortes por ano e a sobrevida é de apenas 40 a 50% para pacientes diagnosticados (ALVARENGA *et al.*, 2008). Segundo Honorato *et al.* (2015), o câncer de boca é o quinto neoplasma maligno mais comum entre homens, porém não está entre os 10 mais frequentes em mulheres. Dentre essas lesões, o carcinoma de células escamosas é o subtipo histopatológico mais frequente com prevalência de 90-95% dos casos (SCULLY, BAGAN, 2009; WARNAKULASURIYA, 2009; HONORATO *et al.*, 2015).

A etiologia do câncer de boca é multifatorial. Com base em evidência global, esses fatores foram distribuídos em fatores extrínsecos (agentes externos) e fatores intrínsecos (estado sistêmico ou generalizado). Os fatores extrínsecos compreendem o estilo de vida do paciente, como tabagismo, alcoolismo, microrganismos e hábitos do dia a dia (dieta). Os fatores intrínsecos compreendem condição sistêmica do paciente, principalmente anemia e imunidade (SCULLY, BAGAN, 2009; PETTI, 2009).

Evidências epidemiológicas mostram que a incidência do CCP aumenta com a idade, sendo que o fumo e o álcool são fatores de risco bem estabelecidos para esses tumores. Embora essa neoplasia atinja preferencialmente os pacientes do sexo masculino, nos últimos anos houve um aumento considerável na incidência para o sexo feminino, o que deve refletir a mudança nos hábitos tabagistas e etilistas (OLIVEIRA, SILVA, ZUCOLOTO, 2006). Sabe-se hoje da associação do papilomavírus humano (HPV) com o carcinoma de orofaringe (SHAH, GIL, 2009; CHEN *et al.*, 2011; van MONSJOU *et al.*, 2015). Em 2007, a Agência Internacional para a Pesquisa contra o Câncer (IARC) reconheceu o HPV como fator de risco para o CCP, juntamente com fumo e o álcool, principalmente para carcinoma de orofaringe (FORTE *et al.*, 2012).

Tradicionalmente, na literatura científica, o CEC oral está correlacionado ao uso do tabaco e/ou álcool ou uso do betel. Quase 75% dos CEC orais são atribuídos ao tabagismo e ao consumo de álcool. Entretanto, pacientes não-fumantes e não-etilista passaram a desenvolver essas lesões. Nesse contexto, o HPV tem recebido considerável atenção nos últimos anos (PRINGLE, 2014).

Diversos estudos investigaram a importância do HPV nas lesões orais malignas, DPM e em pacientes saudáveis, porém os resultados são contraditórios e inconclusivos quanto à prevalência do vírus (PRABHU, WILSON, 2013).

O estudo da prevalência do HPV em lesões malignas orais muitas vezes se torna dificultado pelos vários métodos de detecção do vírus, os quais podem variar quanto ao seu

poder de sensibilidade e especificidade. A literatura aponta uma prevalência variando de 0% a 100% do HPV em lesões malignas de cavidade oral (PRABHU, WILSON, 2013; BLIOUMI *et al.*, 2014).

Em uma revisão sistemática publicada por Isayeva *et al.* (2012), a detecção do DNA do HPV em 4.195 pacientes com câncer oral foi de 20,2%, sendo o HPV 16 o tipo mais comumente detectado. Nessa revisão foram incluídos apenas estudos que utilizaram técnicas moleculares (PCR) para avaliar a presença do HPV. Outros estudos apontam também a presença do HPV-18, porém em menor porcentagem. Os tipos mais raros detectados nos carcinomas foram o HPV-8, 31, 38 e 66. Os HPV de baixo risco raramente foram detectados em amostras de câncer oral.

Outras revisões apontam a prevalência do HPV-16 em carcinomas orais variando de 13% a 47,5%, sendo esta prevalência inferior às lesões de orofaringe que obtiveram uma variação de 60-100% (PRINGLE, 2014).

2.6.2 Câncer de colo uterino

A presença de alguns subtipos de HPV na região do colo uterino é considerada um fator causal e necessário para o surgimento do câncer (SANJOSÉ *et al.*, 2007). Várias meta-análises já reconheceram 5 subtipos mais associados: HPV-16, -18, -31, -52, -58. Os HPV de alto risco estão presentes em 99,7% dos cânceres na região cérvico-uterina (MENON *et al.*, 2016). Os subtipos 16 e 18 são os mais virulentos e predominantes, responsáveis por cerca de 70% dos casos globais de câncer de colo uterino. Em mulheres HIV/AIDS, o subtipo 58 se destaca, sendo o segundo mais comum, atrás do 16. Grande parte dessas infecções permanecem subnotificadas em mulheres com citologia normal (OGEMBO *et al.*, 2015).

Segundo dados do GLOBOCAN (2012), em 5 anos de prevalência, o câncer cérvico-uterino ficou em 5º lugar (4,8%) no ranking de todos os cânceres no mundo. No sexo feminino, o CA de colo uterino fica como o 3º mais prevalente com 9,0%, ficando atrás do câncer de mama (36,3%) e câncer de cólon e reto (9,3%) (FERLAY *et al.*, 2013).

Para o Brasil, segundo dados do INCA, estimam-se 16.370 novos casos de câncer do colo do útero, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando a terceira posição entre os cânceres mais prevalentes nas mulheres para o ano de 2018. No Ceará, são estimados 990 casos de CA de colo uterino para o mesmo ano, sendo 290 casos presentes na capital Fortaleza (BRASIL, 2017).

2.7 HPV em mucosa normal

Como já citado anteriormente, várias discrepâncias são observadas na presença do HPV em cavidade oral. Os principais fatores complicadores são as diferenças nos dados epidemiológicos, técnicas de coleta das amostras, técnicas de preservação das amostras, métodos e protocolos de detecção do HPV. Estudos que compararam técnicas diferentes, como o *Nested polymerase chain reaction* (*Nested PCR*), imuno-histoquímica e microscopia eletrônica, tiveram um número maior de amostras positivas para HPV em testes moleculares (BLIOUMI *et al.*, 2014).

Em estudos que avaliaram o HPV através do *nested PCR*, a presença do vírus foi de 1,2% a 56% (KRISTOFFERSEN *et al.*, 2012; MIGALDI *et al.*, 2012; BLIOUMI *et al.*, 2014). No estudo de Kristoffersen *et al.* (2012), o teste molecular, a partir do *nested PCR*, apontou a presença do HPV em 56% da amostra, principalmente o HPV-6 e 11 considerados de baixo risco. Já Blioumi *et al.* (2014) obtiveram uma prevalência de 40% com predominância do HPV-16. Migaldi *et al.* (2002), em um estudo semelhante, avaliaram 81 pacientes com mucosa oral normal, obtendo apenas 1,2% das amostras positivas para o HPV.

Richter *et al.* (2008) estudaram a prevalência do HPV em mucosa oral normal e de colo do útero de 30 mulheres soropositivas utilizando análise molecular pelo PCR na África do Sul. Na cavidade oral, a prevalência do HPV foi de 20%, sendo em 2 amostras o de alto risco (HPV-45 e 59). Na região genital, o vírus foi encontrado em 96,7% das mulheres com presença de múltiplos tipos, porém com predominância do HPV-35.

Pattanshetty *et al.* (2014) avaliaram 60 pacientes, sendo 30 pacientes tabagistas e a outra parte não-tabagistas. Nesse estudo também foi utilizado o PCR para análise do HPV com uma prevalência de 65% do total de pacientes. A maioria dos pacientes foram positivos para o HPV-16, seguido do HPV-18 e nove amostras foram positivas para os dois tipos. A positividade do HPV foi menor em indivíduos tabagistas, porém sem significância estatística.

Em um estudo brasileiro realizado por Esquenazi *et al.* (2010), foram avaliados 100 indivíduos com mucosa oral saudável, em seus resultados todas as amostras foram negativas para o HPV através do PCR. Hang *et al.* (2014) analisaram 5.351 chineses adultos obtendo uma positividade de 0,67% para o HPV (análise com PCR), sendo o mais comum o HPV-16. Os resultados apontam uma extrema variação nos achados do HPV em testes moleculares. Variação que pode ser atribuída ao tamanho da amostra, a população avaliada, tipo de teste, dentre outros fatores.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Realizar um estudo clinicopatológico e análise molecular do papilomavírus humano de alto risco oncogênico em região cervical e mucosa oral de mulheres HIV/AIDS e HIV negativas.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Descrever o perfil clinicopatológico de mulheres com histórico de infecção por HPV cervical e infecção HIV/AIDS;
- b) Analisar o comportamento sexual de mulheres com histórico de infecção por HPV cervical e infecção HIV/AIDS;
- c) Determinar a prevalência e os subtipos do HPV de alto risco em lesões malignas de boca e em mucosa oral normal em mulheres com histórico de infecção por HPV cervical e infecção HIV/AIDS através de análise molecular;
- d) Determinar a prevalência e os subtipos do HPV de alto risco em região cervical de mulheres com histórico de infecção por HPV cervical e infecção HIV/AIDS através de análise molecular;
- e) Determinar a presença do HPV em região cervical em mulheres com histórico de infecção por HPV cervical e infecção HIV/AIDS através do exame citopatológico de colo uterino;
- f) Avaliar comparativamente a presença do HPV e seus subtipos no grupo de mulheres com histórico de infecção por HPV cervical e no grupo com infecção HIV/AIDS através da análise molecular;
- g) Avaliar a ocorrência simultânea do HPV e seus subtipos na região cervical e em cavidade oral das pacientes;
- h) Avaliar a condição dentária e lesões de tecido mole das pacientes avaliadas;
- i) Correlacionar as variáveis clínicas e comportamentais com o risco de infecção pelo HPV.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo transversal de caráter quantitativo realizado com pacientes do sexo feminino atendidas no Centro de Desenvolvimento Familiar (CEDEFAM) da Universidade Federal do Ceará (UFC) e no Centro de Saúde Escola Meireles (CSEM).

4.2 População alvo

A população alvo incluiu pacientes do sexo feminino atendidas ou encaminhadas à dois centros de saúde presentes em Fortaleza, estado do Ceará. A primeira amostra é composta por mulheres com diagnóstico prévio de lesão cervical compatível com HPV em acompanhamento no Centro de Desenvolvimento Familiar (CEDEFAM). A segunda é composta por mulheres com diagnóstico prévio de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em acompanhamento no Centro de Saúde Escola Meireles (CSEM). As pacientes encaminhadas para esses dois serviços de saúde poderiam advir de outros locais de referência no tratamento de ISTs, como o Ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), o Posto de Saúde Anastácio Magalhães e o Ambulatório de Infectologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF).

O CEDEFAM trata-se de uma unidade de saúde vinculada à Pró-reitoria de Extensão da UFC. O local oferece consultas de enfermagem em ginecologia com uma média mensal de 200 atendimentos.

O CSEM trata-se de uma Unidade Estadual de Saúde referência para indivíduos com infecções sexualmente transmissíveis. Desde 2014, a unidade atende e acompanha pessoas portadoras do vírus HIV.

Para realização da pesquisa, foram utilizadas as salas de avaliação ginecológica para equipe de enfermagem e os consultórios de avaliação geral para equipe de odontologia nos dois serviços.

4.3 Amostra

A amostra foi definida através de método não-aleatório por conveniência dos dois serviços (CEDEFAM e CSEM) durante o período de coleta. O recrutamento das pacientes foi

realizado através do banco de dados existente em cada um dos serviços até um total de 100 participantes, 50 de cada serviço. A amostra foi dividida em dois grupos: grupo HPV (Grupo 1) e grupo HIV/AIDS (grupo 2).

Corrêa *et al.* (2011) avaliaram o HPV cervical em 288 mulheres portadoras do HIV através de análise citológica e molecular, estas eram originadas do sistema público de 5 cidades de Minas Gerais, Brasil, em um período de 5 anos. Neste estudo observou-se uma média de 57,6 pacientes HIV positivas no ano. Marais *et al.* (2008) recrutaram as 115 primeiras mulheres, sendo 37 HIV+ e 78 HIV- de um serviço de saúde na África do Sul. Neste estudo foi avaliado o HPV cervical através de análise citológica e molecular, e o HPV de cavidade oral com análise molecular. Como o recrutamento das pacientes HIV positivas foi mais difícil, optamos pelo recrutamento de 50 pacientes para cada um dos grupos do presente estudo.

Como critérios de inclusão para a pesquisa, observa-se mulheres em acompanhamento no CEDEFAM e no CSEM, com 18 anos de idade ou mais, com diagnóstico prévio de lesão compatível com HPV para o grupo 1, com diagnóstico prévio de infecção pelo HIV/AIDS para o grupo 2, tendo iniciado atividade sexual e concordantes com a pesquisa. Como critérios de exclusão temos pacientes em período menstrual, mulheres que realizaram histerectomia e mulheres com problemas neurológicos. Como critérios de retirada, foram removidas as pacientes desistentes da pesquisa, as que não realizaram a avaliação molecular e as com dados incompletos durante as coletas.

A amostra ao final foi composta por 76 pacientes, sendo 35 pertencentes ao grupo 1 (grupo HPV) e 41 ao grupo 2 (HIV/AIDS). No grupo de mulheres com diagnóstico prévio de lesão cervical por HPV, foram removidas 15 pacientes pela impossibilidade de realização do teste molecular. Já no grupo de pacientes HIV positivas, excluiu-se 6 pacientes pela impossibilidade de realização do teste molecular e 3 pela ausência de dados da avaliação odontológica.

4.4 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, com aprovação, com o número do parecer: 329.630 (Anexo A).

Quanto aos pacientes, todos foram concordantes com a pesquisa, juntamente com a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice C). Nenhum paciente desistiu da pesquisa.

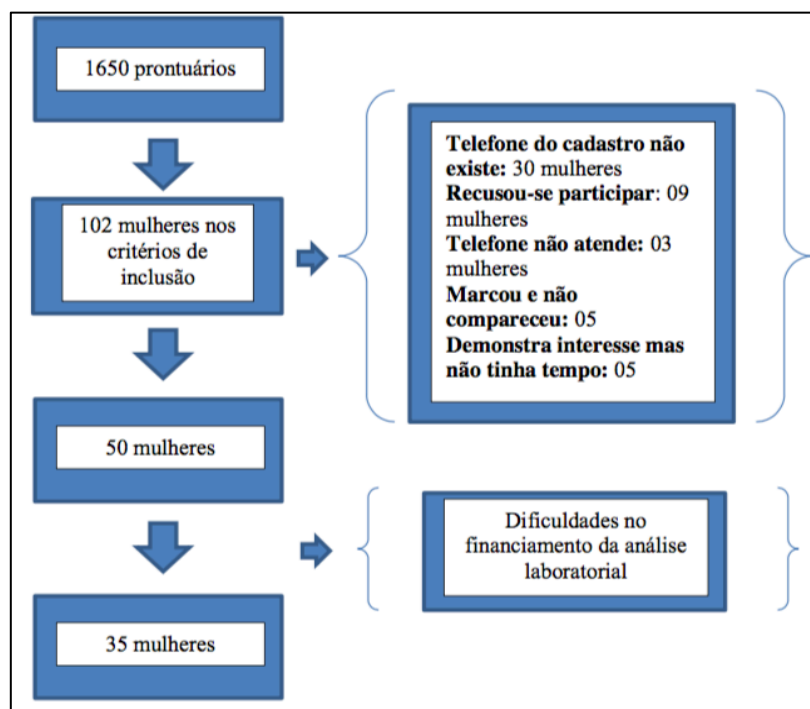
4.5 Coleta de dados

4.5.1 Recrutamento das pacientes

O recrutamento das pacientes foi realizado através dos prontuários existentes nos serviços de saúde CEDEFAM e CSEM, juntamente com o contato com os gestores de cada serviço. Duas equipes de enfermagem participaram ativamente da pesquisa, realizando o recrutamento da amostra para cada um dos grupos. Os resultados obtidos pela enfermagem estão disponíveis no formato de tese de doutorado (CARVALHO, 2016; LIMA, 2016)

No CEDEFAM foi realizado um levantamento de 1650 prontuários com datas de abertura nos últimos 5 anos, em virtude de maiores chances na atualização dos dados cadastrais das pacientes. Desse total, 102 mulheres atendiam aos critérios de inclusão do estudo. Posteriormente, realizou-se o contato telefônico para o agendamento do exame citopatológico de colo uterino. Durante essa fase, alguns fatores dificultaram a coleta de dados. A Figura 5 demonstra o fluxograma de todo o recrutamento da amostra.

Figura 5 – Fluxograma de recrutamento das pacientes com diagnóstico prévio de HPV na região cervical



Fonte: LIMA, D. J. M. Exames diagnósticos de lesões cervicais associadas ao papilomavírus humano: estudo de avaliação. 2016. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

Para a amostra de mulheres HIV positivas, o recrutamento funcionou de maneira semelhante, inicialmente com uma pesquisa nos serviços responsáveis pelo atendimento do paciente portador de doença infectocontagiosa em Fortaleza, e comunicação com os gestores responsáveis. No CSEM, realizou-se o contato com as pacientes e o convite para participar da pesquisa por telefone. Caso o convite fosse aceito, o agendamento da consulta era realizado. Foram avaliadas no total 50 pacientes HIV positivo, sendo que 41 passaram por todas as fases da pesquisa.

Após o recrutamento, todas as pacientes seguiram a mesma sistemática de avaliação clínica:

- a) Entrevista com preenchimento da ficha de avaliação geral e comportamento sexual (apêndice A);
- b) Exame citopatológico da região cervical;
- c) Coleta de material para realização do teste molecular da região cervical;
- d) Exame clínico odontológico;
- e) Coleta de material para realização do teste molecular da região de mucosa oral.

4.5.2 Entrevista com preenchimento da ficha de avaliação geral

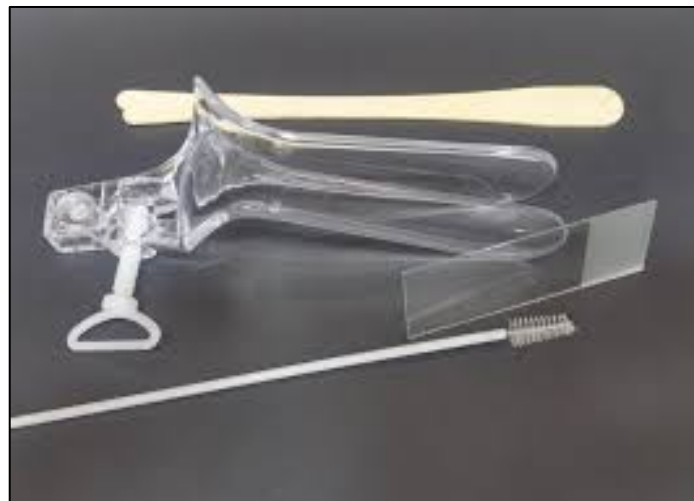
Após a marcação das mulheres nos dois serviços, foi realizada a entrevista por apenas dois pesquisadores enfermeiros, com preenchimento da ficha de avaliação geral (apêndice A). As participantes responderam perguntas relacionadas aos dados de identificação geral (como, idade, telefone, cor da pele, estado civil), estilo de vida (fumo, álcool e drogas), comportamento sexual (orientação sexual, uso de preservativo, número de parceiros, sorologia para HIV), informação sobre o câncer ginecológico, dados específicos sobre a gestação. Nessa pesquisa utilizamos informações parciais da ficha (até dados sexuais e reprodutivos observados no apêndice A), não aprofundando em temas específicos da área de enfermagem.

Para o grupo de mulheres portadoras do HIV, perguntas específicas foram realizadas, como tempo de diagnóstico do HIV, qual tipo de exposição, número de internações, contagem de CD4, CD8, carga viral.

4.5.3 Exame citopatológico da região cervical

O exame citopatológico, também chamado de Papanicolau, tem como objetivo coletar amostras representativas do raspado ectocervical e endocervical, utilizando espátula de Ayres e a escova do tipo Campos da Paz (Figura 6), conforme a recomendação do Ministério da Saúde. O procedimento consiste na introdução suave do espéculo escolhido no canal vaginal com observação das características dos conteúdos, paredes vaginais e do colo uterino propriamente dito. A coleta foi realizada na ectocérvice (espátula de Ayre) e na endocérvice (escova endocervical) em lâmina única, através de movimentos rotativos de 360° em cada local. Posteriormente, o material foi estendido sobre a lâmina de maneira delicada para a obtenção de um esfregaço uniformemente distribuído, fino e sem destruição celular (BRASIL, 2013). A figura 7 exemplifica os dois tipos de coleta.

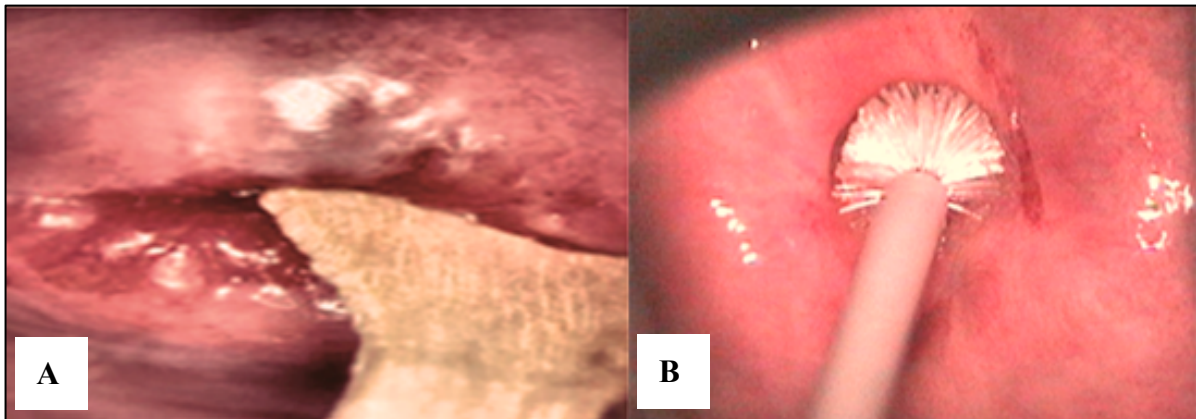
Figura 6 – Instrumentais utilizados para a realização do Papanicolau.



Fonte: <goo.gl/tfUbca>. Acessado em 05 jan 2018.

* Na imagem observamos a espátula de Ayre, o espéculo, lâmina de vidro e a escova endocervical (Vagispec®). Sequência de instrumentais descrita de cima para baixo da imagem

Figura 7 – A: Procedimento de coleta ectocervical; B: Procedimento de coleta endocervical



Fonte: A: BRASIL, 2013; B: <goo.gl/iajde7>. Acessado em 05 jan 2018.

Após a coleta das amostras, o material foi enviado para o Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) vinculado à Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem (FFOE) da UFC, no qual foram feitas as leituras por uma pesquisadora utilizando o Sistema Bethesda. Os laudos citopatológicos, baseados nesse sistema, possuem um formato padronizado, envolvendo declaração de adequabilidade dos espécimes, uma categorização geral e um diagnóstico descritivo (SMITH, 2002; NAYAR, WILBUR, 2017). No apêndice D observa-se o modelo de laudo utilizado no LACT.

Quanto ao diagnóstico, o sistema inclui alterações celulares benignas (infecções e lesões reativas) e anormalidades de células epiteliais (escamosa ou glandular). As anormalidades citológicas das amostras foram classificadas em lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL), lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS). O LSIL corresponde a neoplasia intraepitelial cervical I (NIC I) e infecção pelo HPV. O HSIL com NIC II e NIC III (SMITH, 2002; SOLOMON *et al.*, 2002; NAYAR, WILBUR, 2017).

A classificação final das amostras, segundo o Sistema Bethesda: Negativo para lesão intraepitelial escamosa ou malignidade (NLM), quando tanto células epiteliais escamosas quanto glandulares endocervicais apresentaram características morfológicas normais; Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), quando as anormalidades celulares foram mais acentuadas que as encontradas para alterações inflamatórias ou reativas, porém com critérios insuficientes para concluir um diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa; Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL), quando as células epiteliais escamosas maduras apresentaram alterações, como disqueratose, binucleação, multinucleação, presença de coilócitos e citomegalia; Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), quando as células epiteliais escamosas se apresentaram imaturas acompanhadas de aumento

da relação núcleo/citoplasma, hipercromatismo nuclear, contorno irregular da membrana nuclear, células dispostas em agregados do tipo sincício ou isoladas e grupos celulares coesos em fileira; Carcinoma de células escamosas, quando as células apresentavam todos os critérios HSIL, juntamente com presença de macronúcleos proeminentes, cromatina grosseiramente irregular (“tinta Nankin”) e diátese tumoral; Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS), quando as células do tipo endocervicais apresentaram atipia nuclear que ultrapassa as alterações reativas ou reparadoras óbvias, porém não apresentam características de adenocarcinoma endocervical; Adenocarcinoma *in situ*, quando a lesão endocervical glandular foi de alto grau com aumento nuclear, hipercromasia, estratificação e atividade mitótica, porém sem invasão; Adenocarcinoma endocervical, quando os critérios citológicos se sobressaíram aos citados no adenocarcinoma endocervical *in situ*, porém podiam apresentar invasão (SMITH, 2002; SOLOMON *et al.*, 2002; LIMA, 2016; NAYAR, WILBUR, 2017).

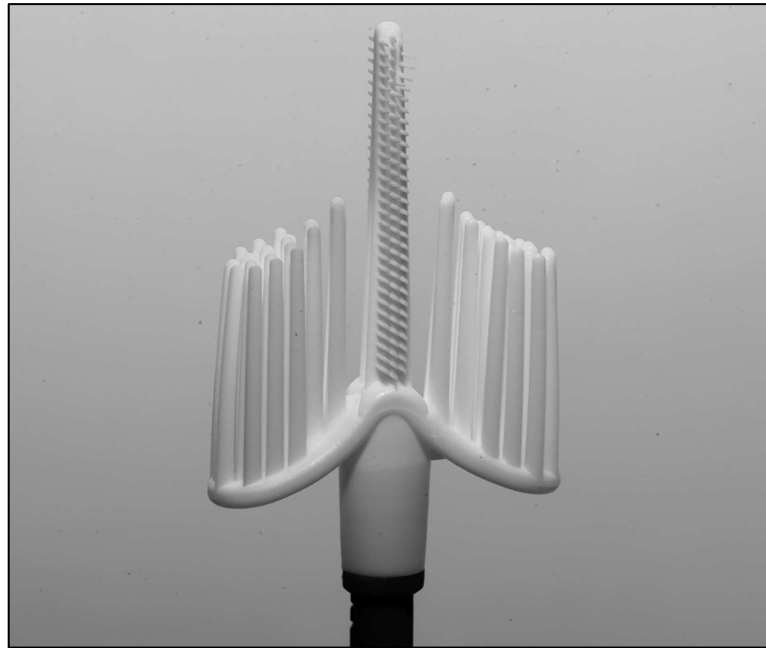
4.5.4 Coleta para realização do teste molecular da região cervical

Após o exame citopatológico, a equipe de enfermagem realizou imediatamente a coleta de amostra para a realização do teste molecular (PCR em tempo real). Foi utilizado o Cervex-Brush® Combi dispositivo endocervical da marca Rovers® (Rovers® Medical Devices B.V., Holanda), o qual foi introduzido delicadamente no canal endocervical até as cerdas laterais tocarem o ectocérvice. A escova então foi girada 360° no sentido horário por duas vezes (SIMONSEN *et al.*, 2016; ROVERS MEDICAL DEVICES B.V., 2018).

Em seguida, a ponta ativa com amostra fresca foi destacada e armazenada em meio líquido conservante, o BD Surepath® *Preservative Liquid*, produzido pela BD® (Becton Dickinson, Nova Jersey). Os frascos foram identificados e armazenados em geladeira até o envio para a análise molecular (SIMONSEN *et al.*, 2016; ROVERS MEDICAL DEVICES B.V., 2018). O teste molecular e o BD Surepath® *Preservative Liquid* será abordado com mais detalhes a frente no tópico de coleta para análise molecular da mucosa oral.

O Cervex-Brush® Combi da Rovers® (Figura 8) é composto de polietileno com comprimento total de 20 cm. Na parte superior possui 3 cerdas, um central mais comprida e duas laterais mais curtas, permitindo coleta de células da região endo e ectocervical. Na cerda central observa-se 182 fibras macias e flexíveis curtas, permitindo uma maior eficiência na coleta de células do que o dispositivo utilizado convencionalmente (SIMONSEN *et al.*, 2016; ROVERS MEDICAL DEVICES B.V., 2018).

Figura 8 – Dispositivo Cervex-Brush® Combi da Rovers® para coleta endocervical e ectocervical



Fonte: SIMONSEN, M.; FREGNANI, J. H. T. G.; RESENDE, J. C. P. *et al.* Comparasion of Cervex-Brush® Combi and Cytobrush + Ayres Spatula combination for cervical sampling in liquid-based cytology. *Public Library of Science One*, v. 11, n. 10, p. 1-13, 2016.

4.5.5 Exame clínico odontológico

Com o preenchimento da ficha de avaliação geral e a avaliação ginecológica, as mulheres seguiram para avaliação odontológica. Na odontologia, foi realizada a inspeção e palpação extraoral e intraoral, juntamente com o preenchimento da ficha de avaliação odontológica (apêndice B). Algumas perguntas específicas da área foram realizadas, como o conhecimento sobre o câncer de boca, exposição solar e uso de próteses dentárias.

Na avaliação extraoral, foi realizada a inspeção e palpação da região de cabeça e pescoço, observando as estruturas ósseas, os tecidos moles, as cadeias de linfonodos cervicais e as articulações temporomandibulares (ATM). Nas estruturas ósseas e de tecido mole, procurou-se observar lesões, pigmentações, abaulamentos, fraturas e desproporções maxilomandibulares. Na cadeia ganglionar de linfonodos, procurou-se observar alterações no tamanho e consistência, juntamente com a presença de dor à palpação. Quanto à ATM, avaliou-se as seguintes alterações: crepitação, estalido, desvio, deflexão, dor e trismo.

No exame físico intraoral da mucosa, todas as superfícies e estruturas foram analisadas (lábios, língua, rebordo alveolar, mucosa jugal, região retromolar, assoalho bucal, gengiva, palato duro e palato mole).

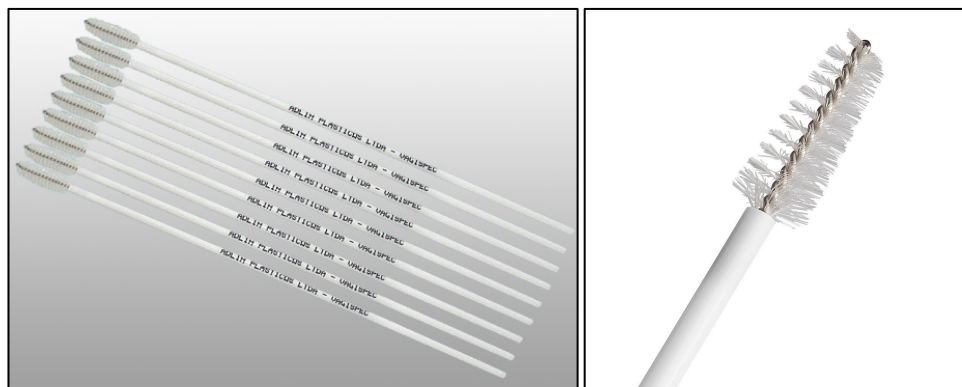
Em seguida, foi realizado o preenchimento do índice que avalia a condição dentária, o CPO-D. Os códigos e critérios utilizados para a avaliação bucal enfatizam o dente como unidade de estudo, conforme metodologia preconizada pela OMS (1997) na quarta edição do *Oral Health Surveys – basic methods* e descrita no Manual do Examinador do SB-Brasil (BRASIL, 2001).

Todo o exame odontológico foi feito pelo mesmo pesquisador e as mulheres portadoras de lesões intraorais ou com necessidade de tratamento odontológico foram encaminhadas para o setor de Estomatologia e Pacientes com Necessidades Especiais do curso de Odontologia da UFC.

4.5.6 Coleta para realização do teste molecular da região de mucosa oral

Após o exame clínico odontológico, foram coletadas amostras de material fresco da mucosa oral para posterior realização do teste molecular. Utilizou-se escovas estéreis de formato cônico com ponta ativa de 20 mm e tamanho total de 20 cm da marca Vagispec® (Figura 9). As células foram coletadas com fricção por pelo menos 10 vezes em cada região através de movimentos rotatórios (mucosa jugal direita e esquerda e língua borda lateral direita e esquerda) (MIGALDI *et al.*, 2012). Nas mulheres portadoras de lesões em mucosa oral, a mesma metodologia foi utilizada, acrescentando 10 rotações sob a lesão. As mulheres com lesões foram orientadas à procurar o serviço de Estomatologia da UFC para tratamento das mesmas. O movimento rotatório não causou nenhum desconforto às participantes do estudo. Após as rotações, as pontas ativas das escovas foram destacadas e imersas imediatamente em meio líquido conservante específico, impedindo possíveis contaminações. O líquido conservante selecionado para a pesquisa foi o BD Surepath® *Preservative Liquid*.

Figura 9 – Escova utilizada na coleta de amostra da mucosa oral da marca Vagispec®



Fonte: <goo.gl/tWpB2o>. Acessado em 05 jan 2018.

O meio conservante é à base de álcool, servindo como veículo de transporte e meio antibacteriano. Os frascos com o material imerso foram identificados, datados e armazenados em geladeira até o envio para a análise molecular.

O BD Surepath® *Preservative Liquid*, produzido pela BD® (Becton Dickinson, Nova Jersey), dispõe de um volume suficiente para permitir a remoção de até 0,5 ml de mistura homogênea de células e fluidos (Figura 10). O BD Surepath® *Preservative Liquid* conserva células até no máximo de 6 meses refrigerado em uma temperatura de 2° C a 10° C ou até 4 semanas à temperatura ambiente (15° a 30° C) (BD DIAGNOSTICS, 2018).

Figura 10 – A: BD Surepath® *Preservative Liquid* utilizado para armazenamento e conservação do material coletado da cavidade oral e colo uterino; B: Kit contendo 25 frascos do BD Surepath® *Preservative Liquid*



Fonte: A: BD DIAGNOSTICS. BD Surepath – Liquid-based cytology. Heildberg, Germany. Disponível em: < <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=28197>>. Acessado em: 08 jan. 2018; B: Elaborado pelo autor.

4.5.7 Sistema Roche Cobas® 4800

Para detecção do HPV, nos dois grupos, foi utilizado o teste molecular a partir da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em tempo real. Teste de alta sensibilidade e especificidade para detecção do DNA viral (CUI *et al.*, 2014).

Utilizou-se o sistema Roche Cobas® 4800, método recentemente criado, que possui preparação automatizada e multiplex de amostras com a tecnologia PCR em tempo real em um único tubo (HEIDMAN *et al.*, 2011; CUI *et al.*, 2014; ROCHE DIAGNOSTICS, 2018). Neste tubo, 4 sondas diferentes com 4 corantes rastreiam alvos da reação multiplex. O teste detecta, extrai e, em seguida, amplifica um amplo espectro de genótipos do HPV de alto

risco (ÁLVAREZ-ARGÜELLES *et al.*, 2015). O sistema Roche Cobas® 4800 também pode ser utilizado em outras áreas fora da virologia, como a microbiologia, genômica e oncologia (ROCHE DIAGNOSTICS, 2018). O sistema pode ser observado na figura 11.

Figura 11 – Sistema Roche Cobas® 4800 composto pelo Cobas x 480, Cobas z 480 e Software específico



Fonte: ROCHE DIAGNÓSTICS. Roche Molecular Diagnostics. North America, USA. Disponível em: < <https://molecular.roche.com/>>. Acessado em 05 jan. 2018.

O Kit Cobas® HPV da Roche® possui capacidade de detecção quantitativa, *in vitro*, de 14 subtipos do HPV de alto risco em espécimes de pacientes em uma única análise. O sistema realiza a detecção simultânea de 12 genótipos de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) e identifica separadamente o HPV 16 e 18. O teste possui controle interno pela β -globina, que reduz a possibilidade de resultado falso-negativo, alertando quando a amostra não possuir células coletadas (HEIDMAN *et al.*, 2011; CUI *et al.*, 2014; ROCHE DIAGNOSTICS, 2018). O sistema foi validado por Heideman *et al.* (2011) e aprovado para utilização pela *Food and Drug Administration* (FDA) desde abril de 2011 (HEIDMAN *et al.*, 2011).

4.6 Análise estatística

Os dados foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e comparados por meio dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson. A prevalência de pacientes com positividade para HPV de alto risco em colo de útero foi submetida a análise multivariada selecionando-se as variáveis com associação significativa para modelo de regressão logística multinomial. Os dados foram tabulados no Excel® versão 15.40 e as análises foram realizadas no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20,0 para *Windows* adotando uma confiança de 95%.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização geral da amostra

A amostra final ficou composta por 76 pacientes, sendo 35 (46%) pertencentes ao grupo HPV (grupo 1) e 41 (54%) ao grupo HIV/AIDS (grupo 2). Quanto a caracterização geral das mulheres (Tabela 1), a maior parte era procedentes da capital, Fortaleza (94,7%), com faixa etária variando entre 40 e 50 anos (31,6%) e média de $40,97 \pm 12,02$ anos, se reconheciam como pardos (61,8%), com 7 a 12 anos de estudo (64,5%) e a maioria casadas (51,3%). A média de idade para o grupo 1 foi de $39,37 \pm 12,80$ e para o grupo 2 de $42,34 \pm 11,28$. A maioria se classificou como pertencente a religião católica (67,1%), estando empregadas (42,1%), morando com até 4 pessoas (76,3%) e 55,3% com renda mensal de 1 salário mínimo (até R\$ 880,00).

Em análise comparativa entre o grupo 1 e 2, a maioria das mulheres do grupo 1 se reconheciam como pardas, em relação a cor da pele. Já no grupo 2, a maioria das mulheres se enquadraram na variável outras (preta, amarela ou indígena). Os dois achados tiveram significância estatística ($p=0,001$).

Observou-se significância estatística na comparação dos grupos em relação a escolaridade. A maioria das mulheres HIV positivas (grupo 2) apresentaram um menor grau de escolaridade, com a maioria estudando um período menor do que 6 anos. Já o grupo 1 obteve significância estatística com as mulheres com tempo de estudo entre 7 e 12 anos ($p<0,001$).

Quanto à ocupação, a maioria das mulheres empregadas pertenciam ao grupo 1, em comparação ao grupo 2 com significância estatística. Assim como, a maioria das mulheres HIV positivas se encontravam desempregadas na comparação com o grupo 1 ($p=0,02$).

Tabela 1 – Caracterização da amostra em relação ao perfil sociodemográfico de mulheres com diagnóstico prévio de HPV e mulheres HIV/AIDS.

	Total n (%)	Grupo		p-Valor
		HPV	HIV+	
Procedência				
Fortaleza	72 (94,7%)	34 (97,1%)	38 (92,7%)	0,385
Zona metropolitana	4 (5,3%)	1 (2,9%)	3 (7,3%)	
Faixa etária				
18-29 anos	17 (22,4%)	11 (31,4%)	6 (14,6%)	0,205
30-39 anos	18 (23,7%)	6 (17,1%)	12 (29,3%)	
40-50 anos	24 (31,6%)	9 (25,7%)	15 (36,6%)	
>50 anos	17 (22,4%)	9 (25,7%)	8 (19,5%)	
Cor				
Branca	11 (14,5%)	4 (11,4%)	7 (17,1%)	0,001
Parda	47 (61,8%)	29* (82,9%)	18 (43,9%)	
Outras	18 (23,7%)	2 (5,7%)	16*(39,0%)	
Escolaridade				
Até 6 anos	23 (30,3%)	3 (8,6%)	20* (48,8%)	<0,001
Entre 7 e 12 anos	49 (64,5%)	31* (88,6%)	18 (43,9%)	
Mais de 12 anos	4 (5,3%)	1 (2,9%)	3 (7,3%)	
Estado civil				
Solteira	23 (30,3%)	12 (34,3%)	11 (26,8%)	0,316
Casada	39 (51,3%)	18 (51,4%)	21 (51,2%)	
Divorciada	7 (9,2%)	4 (11,4%)	3 (7,3%)	
Viúva	7 (9,2%)	1 (2,9%)	6 (14,6%)	
Religião				
Católica	51 (67,1%)	25 (71,4%)	26 (63,4%)	0,690
Evangélica	21 (27,6%)	8 (22,9%)	13 (31,7%)	
Sem religião	4 (5,3%)	2 (5,7%)	2 (4,9%)	
Ocupação				
Empregada	32 (42,1%)	21* (60,0%)	11 (26,8%)	0,002
Desempregada	26 (34,2%)	4 (11,4%)	22* (53,7%)	
Aposentada	4 (5,3%)	1 (2,9%)	3 (7,3%)	
Afastada	3 (3,9%)	1 (2,9%)	2 (4,9%)	
Dona de casa	10 (13,2%)	7 (20,0%)	3 (7,3%)	
Estudante	1 (1,3%)	1 (2,9%)	0 (0%)	
Pessoas com quem mora				
Até 4 pessoas	58 (76,3%)	26 (74,3%)	32 (78,0%)	0,701
Mais de 4 pessoas	18 (23,7%)	9 (25,7%)	9 (22,0%)	
Renda mensal				
1 SM	42 (55,3%)	20 (57,1%)	22 (53,7%)	0,949
2 SM	23 (30,3%)	10 (28,6%)	13 (31,7%)	
> 2 SM	11 (14,5%)	5 (14,3%)	6 (14,6%)	

Fonte: Elaborada pelo autor.

*p<0,05, teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

5.2 Comportamento sexual

Quanto ao comportamento sexual (tabela 2), a maior parte das pacientes se consideravam heterossexuais (94,7%), relacionando-se com apenas 1 parceiro nos últimos 3 (73,7%) e 12 meses (69,7%). As mulheres iniciaram a vida sexual entre os 12 e 15 anos (39,5%), seguido pela faixa de 16 a 18 anos (32,9%). Assim, boa parte iniciou a vida sexual na menoridade.

A vida sexual estava ativa em 71,0%, principalmente realizando associação entre os tipos de sexo, como o sexo oral e vaginal ou vaginal e anal (35,5%), seguido pela prática isolada do sexo vaginal (32,9%).

Em análise comparativa, as pacientes HIV positivas interromperam as práticas sexuais mais precocemente, em comparação com o grupo HPV. Já o grupo HPV mostrou variar mais as práticas sexuais (oral e vaginal, vaginal e anal, associação de duas ou mais). Para as duas análises obteve-se significância estatística ($p=0,040$).

Tabela 2 – Perfil de comportamento sexual das mulheres com diagnóstico prévio de HPV e mulheres HIV/AIDS.

	Total n (%)	Grupo		p-Valor
		HPV	HIV+	
Orientação sexual				
Heterossexual	72 (94,7%)	33 (94,3%)	39 (95,1%)	1,000
Homossexual	4 (5,3%)	2 (5,7%)	2 (4,9%)	
Número de parceiros últimos 3 meses				
Nenhum	20 (26,3%)	7 (20%)	13 (31,7%)	0,248
1	56 (73,7%)	28 (80%)	28 (68,3%)	
Número de parceiros últimos 12 meses				
Nenhum	18 (23,7%)	6 (17,1%)	12 (29,2%)	0,416
1	53 (69,7%)	27 (77,1%)	26 (63,4%)	
≥ 2	5 (6,6%)	2 (5,7%)	3 (7,3%)	
Idade primeira relação				
12 - 15 anos	30 (39,5%)	12 (34,3%)	18 (43,9%)	0,467
16 - 18 anos	25 (32,9%)	11 (31,4%)	14 (34,1%)	
≥ 19 anos	21 (27,6%)	12 (34,3%)	9 (21,9%)	
Vida sexual ativa				
Sim	54 (71,0%)	28 (80%)	26 (63,4%)	0,112
Não	22 (28,9%)	7 (20%)	15 (36,5%)	
Prática sexual				
Não realiza	22 (28,9%)	7 (20%)	15* (36,6%)	0,040
Oral	2 (2,6%)	2 (5,7%)	0 (0%)	
Vaginal	25 (32,9%)	9 (25,7%)	16 (39,0%)	
Duas ou mais	27 (35,5%)	17* (48,5%)	10 (24,4%)	
Preservativo				
Anal	1 (1,5%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0,003
Vaginal	17 (25,4%)	6 (17,1%)	11* (34,4%)	
Todas	13 (19,4%)	2 (5,7%)	11* (34,4%)	
Vaginal/Anal	1 (1,5%)	0 (0%)	1 (3,1%)	
Vaginal/oral	1 (1,5%)	1 (2,9%)	0 (0%)	
Sem preservativo	34 (50,7%)	25* (71,4%)	9 (28,1%)	
Contraceptivo				
Sim	25 (32,9%)	16* (45,7%)	9 (22,0%)	0,028
Não	51 (67,1%)	19 (54,3%)	32* (78,0%)	
Tipo contraceptivo				
Não usa	51 (65,3%)	19 (51,3%)	32* (78,0%)	0,045
Oral	7 (9,0%)	5 (13,5%)	2 (4,9%)	
Injetável	6 (7,7%)	6* (16,2%)	0 (0%)	
DIU	2 (2,6%)	2 (5,4%)	0 (0%)	
Camisinha	9 (11,5%)	5 (13,5%)	4 (9,8%)	
Outro	3 (3,8%)	0 (0%)	3 (7,3%)	

Fonte: Elaborada pelo autor.

* $p < 0,05$, teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

Quanto aos métodos de prevenção de ISTs e gravidez, a amostra mostrou não utilizar preservativo (50,7%) durante o ato sexual, abdicando também do uso de métodos contraceptivos (67,1%). A camisinha foi a mais utilizada para o grupo de mulheres que faziam uso de contraceptivo (11,5%).

Em análise comparativa do grupo 1 e 2, o preservativo sendo mais utilizado em relações sexuais vaginais e em todas as relações (oral, vaginal e anal) pelas mulheres soropositivas ($p=0,003$). O grupo HPV mostrou não utilizar preservativo em atos sexuais com significância estatística ($p=0,003$).

Pacientes do grupo HPV são mais comprometidas no uso de contraceptivos em comparação entre os grupos ($p=0,028$). O contraceptivo do tipo injetável mostrou ser mais utilizado no grupo 1 com significância estatística ($p=0,045$).

Também avaliou-se possíveis ISTs dos parceiros (tabela 3) das mulheres avaliadas durante o estudo, as quais a maioria moravam com seus parceiros (55,3%). Quanto à sorologia para HIV do parceiro, a maioria informou que desconhecia o resultado (38,1%), seguido pelo resultado negativo (34,2%). Para outras ISTs, o histórico foi negativo (35,5%) e outra parte desconhecem o resultado (32,9%). No caso de positividade para ISTs, o HPV foi o mais citado com 9 casos (9,1%), seguido pela sífilis (2,6%) e outras infecções (2,6%), como gonorreia e herpes. Nenhum tratamento foi realizado pela maioria (38,1%).

Tabela 3 – Perfil de comportamento sexual quanto aos parceiros das mulheres com diagnóstico prévio de HPV e mulheres HIV/AIDS.

	Total n (%)	Grupo		p-Valor
		HPV	HIV+	
Mora com parceiro				
Sim	42 (55,3%)	20 (57,1%)	22 (53,7%)	<0,001
Não	21 (27,6%)	15* (42,9%)	6 (14,6%)	
Sem parceiro	13 (17,1%)	0 (0%)	13* (31,7%)	
Sorologia parceiro				
Positiva	8 (10,5%)	0 (0%)	8* (19,5%)	<0,001
Negativa	26 (34,2%)	12 (34,3%)	14 (34,1%)	
Sem parceiro	13 (17,1%)	0 (0%)	13* (31,7%)	
Desconhecida	29 (38,1%)	23* (65,7%)	6 (14,7%)	
Histórico IST parceiro				
Positivo	11 (14,5%)	5 (14,3%)	6 (14,6%)	0,001
Negativo	27 (35,5%)	13 (37,1%)	14 (34,1%)	
Sem parceiro	13 (17,1%)	0 (0%)	13* (31,7%)	
Desconhecido	25 (32,9%)	17* (48,6%)	8 (19,5%)	
Tipo de IST parceiro				
HPV	7 (9,1%)	5 (13,9%)	2 (4,9%)	0,001
Sífilis	2 (2,6%)	0 (0%)	2 (4,9%)	
Candidíase	1 (1,3%)	1 (2,8%)	0 (0%)	
Outras	2 (2,6%)	0 (0%)	2 (4,9%)	
Sem parceiro	13 (16,8%)	0 (0%)	13* (31,7%)	
Desconhecido	52 (67,5%)	30* (83,3%)	22 (53,6%)	
Tratamento IST parceiro				
Sim	8 (10,5%)	4 (11,4%)	4 (9,7%)	0,001
Não	29 (38,1%)	13 (37,1%)	16 (39,0%)	
Sem parceiro	13 (17,1%)	0 (0%)	13* (31,7%)	
Desconhecido	26 (34,2%)	18* (51,4%)	8 (19,5%)	

Fonte: Elaborada pelo autor.

*p<0,05, teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

Em análise comparativa entre os dois grupos, as pacientes HIV positivas não possuem parceiros (p<0,001), porém, quando o parceiro existe, o mesmo também é soropositivo (p<0,001). As mulheres do grupo HPV não moram com seus parceiros (p<0,001), a sorologia para HIV é desconhecida por elas (p<0,001), assim como o histórico de outras ISTs (p=0,001). Todas essas análises com significância estatística.

5.3 Caracterização do grupo HIV positivo

Analisando, em separado, o grupo de mulheres soropositivas (tabela 4), observa-se que a maioria contraiu o vírus por exposição sexual (87,8%), convivendo com a infecção a

menos de 5 anos (51,2%), tendo iniciado o tratamento com menos de 3 anos (53,7%) e em uso de mais de um comprimido no tratamento (48,8%). A maioria não relatou interações (90,2%), porém grande parte relatou infecções por outras ISTs (43,9%). As infecções mais citadas foram a sífilis (17,8%), outras infecções (15,5%) e o HPV (11,1%). Observamos que 46,3% não realizou nenhum tipo de tratamento para ISTs.

O perfil imunológico evidenciou a maioria com contagem de linfócitos T CD4 acima de 500 células/mm³ (73,2%), contagem de linfócitos T CD8 variando entre 330-1000 (65,9%), com relação CD4/CD8 abaixo de 1 (70,7%) e carga viral indetectável (92,7%).

Tabela 4 – Caracterização das mulheres portadoras do vírus HIV.

	n	%
Exposição ao vírus		
Sexual	36	87,8
Vertical	2	4,9
Transfusão	2	4,9
Outro	1	2,4
Tempo de infecção HIV		
Até 5 anos	21	51,2
Mais de 5 anos	20	48,8
Tempo tratamento HIV		
Até 3 anos	22	53,7
Mais de 3 anos	19	46,3
Número de comprimidos		
Não toma	5	12,2
1 comprimido	16	39,0
Mais de 1 comprimido	20	48,8
Ocorrência de interações		
Sim	4	9,8
Não	37	90,2
Histórico de IST		
Sim	18	43,9
Não	18	43,9
Não sabe	5	12,2
Tipo de IST		
Não teve / Não sabe	23	51,1
HPV	5	11,1
Sífilis	8	17,8
Vaginose	1	2,2
Candidíase	1	2,2
Outras	7	15,5
Tratamento IST		
Sim	16	39,0
Não	19	46,3
Não sabe	6	14,6
Células T CD4 (células/mm³)		
392-500	11	26,8
Acima de 500	30	73,2
Células T CD8 (células/mm³)		
330-1000	27	65,9
>1000	14	34,1
Relação CD4/CD8		
<1	29	70,7

>1	12	29,3
Carga viral (cópias/ml)		
Não detectável	38	92,7
Não avaliado	3	7,3

Fonte: Elaborada pelo autor.

* $p < 0,05$, teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

5.4 Resultados do teste Citopatológico e do teste molecular

Quanto ao diagnóstico do HPV, pelo teste citopatológico ou Papanicolau, a maior parte das mulheres tiveram resultado negativo (89,5%) para LSIL e HSIL, sendo que a maioria das positivities foram registradas no grupo 1 (17,1%). No grupo 2 apenas 4,9% (2 mulheres) da amostra foi positiva.

Já na análise molecular do DNA viral, pelo sistema Roche Cobas® 4800, notou-se um aumento do número de positivities, porém a grande maioria dos resultados foram negativos para o vírus, tanto em colo uterino, quanto em mucosa oral.

Para o HPV de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) em colo uterino, 23,7% dos casos foram positivos, com 7,9% das amostras inconclusivas. Em uma análise comparativa entre os grupos 1 e 2, foi registrado que a maior parte das pacientes com resultados positivos são pertencentes ao grupo de mulheres soropositivas (34,1%) com significância estatística ($p=0,02$).

Para o subtipo 16 do HPV em colo uterino, a maior parte dos resultados negativos (86,8%), apenas em 4 mulheres (5,3%) o vírus foi identificado, sendo o restante dos dados inconclusivos (7,9%). Dos 4 resultados positivos, 3 pertencem ao grupo HIV, porém sem significância estatística.

Para o subtipo 18 do HPV em colo uterino, a maior parte dos resultados foram negativos (92,1%) e o restante dos dados inconclusivos (7,9%).

No grupo de pacientes com histórico de infecção por HPV (grupo 1), não foi registrado infecções múltiplas (associação entre HPV de alto risco, HPV-16 e HPV-18). Já no grupo HIV observou-se duas mulheres (4,8%) que portavam o HPV de alto risco e o HPV-16.

Para a análise molecular dos subtipos de alto risco, do HPV 16 e do HPV 18 em mucosa oral, nenhum dos resultados foi positivo, sendo 85,5% das amostras negativas e o restante dos dados inconclusivos (14,5%).

A concordância do resultado positivo do Papanicolau e do teste molecular não ocorreu em todas as mulheres. No grupo 1, registrou-se 6 mulheres com positividade para o HPV pelo citopatológico, porém em apenas 3 pacientes estes achados foram corroborados

pela análise molecular. Já no grupo 2, as duas mulheres com teste positivo do Papanicolau também tiveram positividade no Cobas® 4800. Assim, o Papanicolau mostrou uma especificidade em 62,5% das amostras.

Tabela 5 – Análise do HPV pelo teste citopatológico (Papanicolau) e pelo teste molecular das mulheres com diagnóstico prévio de HPV e mulheres HIV/AIDS.

	Total n (%)	Grupo		p-Valor
		HPV	HIV+	
Papanicolau				
Negativo	68 (89,5%)	29 (82,9%)	39 (95,1%)	0,133
Positivo	8 (10,5%)	6 (17,1%)	2 (4,9%)	
HPV de alto risco cervical				
Inconclusivo	6 (7,9%)	5* (14,3%)	1 (2,4%)	0,020
Negativo	52 (68,4%)	26* (74,3%)	26 (63,4%)	
Positivo	18 (23,7%)	4 (11,4%)	14* (34,1%)	
HPV 16 cervical				
Inconclusivo	6 (7,9%)	5 (14,3%)	1 (2,4%)	0,123
Negativo	66 (86,8%)	29 (82,9%)	37 (90,2%)	
Positivo	4 (5,3%)	1 (2,9%)	3 (7,3%)	
HPV 18 cervical				
Inconclusivo	6 (7,9%)	5 (14,3%)	1 (2,4%)	0,089
Negativo	70 (92,1%)	30 (85,7%)	40 (97,6%)	
HPV alto risco oral				
Inconclusivo	11 (14,5%)	8 (22,9%)	3 (7,3%)	0,099
Negativo	65 (85,5%)	27 (77,1%)	38 (92,7%)	
HPV 16 oral				
Inconclusivo	11 (14,5%)	8 (22,9%)	3 (7,3%)	0,099
Negativo	65 (85,5%)	27 (77,1%)	38 (92,7%)	
HPV 18 oral				
Inconclusivo	11 (14,5%)	8 (22,9%)	3 (7,3%)	0,099
Negativo	65 (85,5%)	27 (77,1%)	38 (92,7%)	

Fonte: Elaborada pelo autor.

*p<0,05, teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

5.5 Avaliação Odontológica

Em relação às variáveis Odontológicas (tabela 6), as participantes afirmaram não ter recebido nenhuma informação sobre o câncer de boca (78,9%), não ter feito uso de drogas ilícitas (88,2%), nem ter feito uso de tabaco (85,5%) e não utilizam próteses removíveis (52,3%). Grande parte ainda é etilista (50%) com tempo de uso de até 9 anos (32,9%).

Em uma análise comparativa, observou-se que as mulheres soropositivas (grupo 2) possuíam histórico de uso de drogas ilícitas em comparação ao grupo 1 (p=0,033), assim como uma maior ingestão de bebidas alcoólicas (p=0,002) com significância estatística.

O grupo 1 (HPV) mostrou nunca ter ingerido álcool ($p=0,001$). Já as pacientes HIV+ mostraram fazer uso de álcool por mais tempo, com significância estatística, até 9 anos e entre 10 e 19 anos em comparação ao grupo 1 ($p=0,001$).

Tabela 6 – Caracterização das variáveis odontológicas das mulheres com diagnóstico prévio de HPV e mulheres HIV/AIDS.

	Total n (%)	Grupo		p-Valor
		HPV	HIV+	
Informação CA de boca				
Sim	16 (21,1%)	8 (22,9%)	8 (19,5%)	0,721
Não	60 (78,9%)	27 (77,1%)	33 (80,5%)	
Uso de droga ilícita				
Não	67 (88,2%)	34* (97,1%)	33 (80,5%)	0,033
Sim	9 (11,8%)	1 (2,9%)	8* (19,5%)	
Uso do fumo				
Sim	11 (14,5%)	5 (14,3%)	6 (14,6%)	1,000
Não	65 (85,5%)	30 (85,7%)	35 (85,4%)	
Ingestão de álcool				
Sim	38 (50,0%)	11 (31,4%)	27* (65,9%)	0,002
Parei de beber	17 (22,4%)	8 (22,9%)	9 (22,0%)	
Nunca bebi	21 (27,6%)	16* (45,7%)	5 (12,2%)	
Tempo de ingestão álcool				
Nunca	20 (26,3%)	16* (45,7%)	4 (9,8%)	0,001
0,1-9 anos	25 (32,9%)	13 (37,1%)	12* (29,3%)	
10-19,9 anos	19 (25,0%)	2 (5,7%)	17* (41,5%)	
20-29,9 anos	5 (6,6%)	2 (5,7%)	3 (7,3%)	
> 30 anos	2 (2,6%)	1 (2,9%)	1 (2,4%)	
Não sabe	5 (6,6%)	1 (2,9%)	4 (9,8%)	
Uso de prótese removível				
Sim	37 (48,7%)	15 (42,9%)	22 (53,7%)	0,348
Não	39 (51,3%)	20 (57,1%)	19 (46,3%)	
Exame extraoral				
Sem alterações	59 (77,6%)	26 (74,3%)	33 (80,5%)	0,518
DTM	17 (22,4%)	9 (25,7%)	8 (19,5%)	
Lesão em mucosa oral				
Ausência	44 (57,9%)	17 (48,6%)	27 (65,9%)	0,342
Lesões infecciosas	10 (13,2%)	4 (11,4%)	6 (14,6%)	
Alt. de desenvolvimento	8 (10,5%)	6 (17,1%)	2 (4,9%)	
Exostoses ósseas	5 (6,6%)	3 (8,6%)	2 (4,9%)	
Lesões enegrecidas	2 (2,6%)	2 (5,7%)	0 (0%)	
Lesões ulceradas	3 (3,9%)	1 (2,9%)	2 (4,9%)	
Processos proliferativos	4 (5,3%)	2 (5,7%)	2 (4,9%)	
CPO-D				
Desdentados	9 (11,8%)	3 (8,6%)	6 (14,6%)	
Até 12	28 (36,8%)	17 (48,6%)	11 (26,8%)	0,141
Mais de 12	39 (51,3%)	15 (42,9%)	24 (58,5%)	
Média de Cariados	1,33±2,29	0,77±1,63	1,80±2,67	0,051

Média de Perdidos	11,41±10,39	9,03±9,71	13,44±10,63	0,065
Média de Obturados	3,39±3,78	3,26±3,18	3,51±4,25	0,771

Fonte: Elaborada pelo autor.

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson. Dados dentários comparados pelo teste *t* de *student*.

No exame físico, a maioria da amostra não apresentava alterações dignas de nota extraorais (77,6%) nem lesões em mucosa oral (57,9%). Para as mulheres portadoras de lesões intraorais, as infecciosas (13,2%) de origem fúngica (candidíase) tiveram maior destaque, seguidas pelas alterações de desenvolvimento (10,5%), como é o caso dos grânulos de Fordyce.

Na avaliação da condição dentária, observou-se índices altos com o CPO-D acima de 12 para a maioria das mulheres (58,2%). A média para toda a amostra de dentes cariados foi de 1,33±2,29, para os dentes perdidos de 11,41±10,39 e dentes obturados de 3,39±3,78. A média (cariados, perdidos e obturados) variou bastante entre os grupos, porém sem significância estatística.

5.6 Cruzamentos

Observou-se 03 correlações importantes entre algumas variáveis coletadas e a análise molecular do HPV de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) na região cervical (tabela 7). O grupo HIV positivo está mais associado à infecção pelo HPV de alto risco no cérvix uterino ($p=0,030$). As mulheres brancas também estão mais susceptíveis à infecção cervical ($p=0,019$). Em contraponto, as mulheres com maior necessidade de tratamento dentário (CPO-D > 12) se mostraram menos associados à essa infecção, com mais negativos/inconclusivos para o HPV de alto risco na região cervical ($p=0,036$).

Tabela 7 – Comparação entre variáveis, com significância estatística, em relação a avaliação molecular do HPV de alto risco na região cervical das mulheres com diagnóstico prévio de HPV e mulheres HIV/AIDS.

	HPV de alto risco cervical		p-Valor
	Negativo	Positivo	
Grupo	Inconclusivo	Positivo	
HPV	31* (53,4%)	4 (22,2%)	0,030
HIV+	27 (46,6%)	14* (77,8%)	
Cor da pele			
Branca	5 (8,6%)	6* (33,3%)	0,019
Parda	40* (69,0%)	7 (38,9%)	
Outros	13 (22,4%)	5 (27,8%)	
CPO-D			
Desdentados	6 (10,3%)	3 (16,7%)	0,036
Até 12	18 (31,0%)	10* (55,6%)	
Mais de 12	34* (58,6%)	5 (27,8%)	

Fonte: Elaborada pelo autor.

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

6 DISCUSSÃO

6.1 Caracterização da amostra

O objeto de estudo da presente pesquisa foram duas populações de risco para infecção pelo vírus HPV, com baixa renda e assistidas pelo sistema público de saúde na capital do estado do Ceará, localizado no Nordeste brasileiro.

Analisando a idade, no grupo de pacientes com histórico de HPV (grupo 1), a média de idade foi de $39,37 \pm 12,80$, sendo a faixa etária mais prevalente entre 18-19 anos (31,4%). Aliado a esse fato, observou-se o início da vida sexual precoce nessas mulheres, principalmente entre os 12 e 15 anos (34,3%) e ≥ 19 anos (34,3%).

O HPV, como se sabe, é a infecção viral mais comum no mundo, podendo ser transmitido por qualquer tipo de relação sexual (GILLISON *et al.*, 2012; LEWIS *et al.*, 2015; BHAR *et al.*, 2015; CHRISTENSEN, 2016). Segundo Lewis *et al.* (2015), o vírus é endêmico, acometendo mais de 50% dos indivíduos sexualmente ativos, na região genital, em algum momento de sua vida. A literatura aponta que dois picos de infecção pelo HPV são observados na população feminina: o primeiro no início da vida sexual ativa (em torno dos 23 anos) e o segundo no meio da idade sexual madura (entre 30 e 45 anos) (GILLISON *et al.*, 2012; PERES *et al.*, 2015; RETTIG *et al.*, 2015).

No Brasil, a estratégia para o controle do câncer cervical envolve a realização do Papanicolau em mulheres assintomáticas entre 25 e 64 anos e a vacinação de meninas entre 9 e 14 anos (BRASIL, 2017). Essa estratégia é reflexo da faixa etária de maior frequência das relações sexuais e do início precoce da vida sexual.

Em relação ao grupo de mulheres soropositivas, a média de idade foi de $42,34 \pm 11,28$, sendo a faixa etária mais acometida entre 40-50 anos (36,6%), seguida de 30-39 anos (29,3%). Em nosso estudo, a amostra era limitada, com parte diagnosticando o vírus há 3 anos (53,7%) e outra em um período maior que 3 anos (46,3%).

No Brasil, segundo dados do boletim epidemiológico HIV/AIDS, 2017, a faixa etária de mulheres mais acometidas pelo HIV ficou entre 25 e 34 anos (31,5%) (BRASIL, 2016). Assim, grande parte da nossa amostra seguiu o perfil nacional, relacionado à faixa etária. Entre os anos de 2006 e 2015, observou-se um aumento do diagnóstico do HIV nas faixas etárias de 15 a 19 anos, 55 a 59 anos e 60 anos ou mais no Brasil (BRASIL, 2016).

Quanto a cor da pele, a maioria das mulheres se classificaram como pardas (61,8%), seguido pela cor da pele preta (17,1%) nos dois grupos. Pacientes de cor da pele branca tiveram mais associação com infecção pelo HPV de alto risco na região cervical. Em

modelo de regressão logística, a cor da pele branca aumenta em 10,13 vezes a prevalência de HPV de alto risco em colo uterino.

D'Souza *et al.* (2007) avaliaram 199 mulheres divididas em não portadoras e portadoras do HIV e não obtiveram significância estatística na avaliação da cor/raça. A comparação da variável cor se torna dificultada pela quantidade pequena de artigos que retratam a mesma, pela forma de classificação étnico-racial (a qual deve ser pessoal), e pela variação do perfil em decorrência da região que o estudo foi realizado.

No Brasil, a cor da pele branca (43,2%) foi a mais prevalente em mulheres HIV positivas, seguida da parda (42,0%) e preta (13,9%) (BRASIL, 2016). Em um grande estudo de *cohort* foram avaliados 82.375 participantes HIV+ no período de 1996 a 2009. Em seus resultados a cor da pele branca (45%) foi a mais prevalente, seguido pela cor da pele preta (38%) (BEACHLER *et al.*, 2014). Os dados citados acima foram discordantes do nosso estudo, o que pode ser explicado pelo tamanho reduzido da amostra e amostra de conveniência.

O tempo de escolaridade e a renda da amostra observou-se, no geral, mulheres com 7 a 12 anos de estudo (Ensino Fundamental incompleto e completo) com renda de até um salário mínimo. As mulheres HIV positivas tiveram menos tempo de estudo comparado ao grupo HPV ($p < 0,001$), apresentando maioria com Ensino Fundamental incompleto.

Dados do Sinan revelam que as mulheres soropositivas em sua maior parte possuem o Ensino Médio completo (27,1%), seguido pelo Ensino Fundamental incompleto (17,3%) (BRASIL, 2016). O grau de escolaridade é um bom indicador para avaliar o nível socioeconômico e seu impacto sobre a saúde (FONSECA, SZWARCOWALD, BASTOS, 2002). O maior número de casos em estratos de menor escolaridade reflete uma pior cobertura dos sistemas de vigilância e de assistência à saúde (RODRIGUES-JUNIOR, CASTILHO, 2004).

Estudos apontam um risco elevado de adquirir a AIDS em mulheres de menor nível educacional, de maneira mais intensa na região Nordeste do Brasil (BRITO, CASTILHO, SZWARCOWALD, 2005; IRFFI, SOARES, SOUZA, 2010). A evolução da epidemia de AIDS, no Brasil, afeta seletivamente a população de menor renda e acesso restrito à educação. A educação possui um papel importante na assimilação de campanhas informativas e na conscientização de mudanças de hábitos e comportamentos sociais (FONSECA, SZWARCOWALD, BASTOS, 2002; IRFFI, SOARES, SOUZA, 2010).

A baixa escolaridade pode afetar negativamente a realização de exames preventivos, como o Papanicolau. A adesão das mulheres, atrasando a realização do teste, foi menor em pessoas de menor renda (GASPERIN, BOING, KUPEK, 2011).

Sobre a ocupação e renda, observou-se que 34,2% das mulheres estavam desempregadas, porém 42,1% tinham emprego com renda mensal de até 1 salário mínimo. As pacientes soropositivas convivem em uma situação de maior desemprego em relação as não portadoras do vírus ($p=0,002$).

Vacharotayangul *et al.* (2015), comparando pacientes HIV positivos e negativos, observaram que os negativos apresentavam maior nível educacional e renda. Corrêa *et al.* (2011), analisando uma amostra de 288 infectadas pelo HIV, com média de 35 anos, perceberam que a grande maioria trabalha em casa (51,7%) e possui alta infecção pelo HPV cervical.

Gasperin, Boing e Kupek (2011) avaliaram a realização do Papanicolau em mulheres de 20 a 59 anos procedentes de Florianópolis, Santa Catarina. Em seus resultados observou-se que as mulheres de baixa renda atrasavam mais o exame preventivo (GASPERIN, BOING, KUPEK, 2011).

A literatura ressalta que boa parte das mulheres ainda não realizam o exame de prevenção (Papanicolau) corretamente nas capitais brasileiras (GASPERIN, BOING, KUPEK, 2011). Dentre os motivos para a não realização, destacam-se a idade avançada, cor da pele preta ou parda, baixa escolaridade e menor renda (IRFFI, SOARES, SOUZA, 2010; FREW *et al.*, 2011; GASPERIN, BOING, KUPEK, 2011).

Os indivíduos portadores do HIV encontram-se mais vulneráveis em relação ao emprego/ocupação e a renda (IRFFI, SOARES, SOUZA, 2010; SOUZA *et al.*, 2013). Estudos qualitativos ressaltam o medo de vivenciar preconceito no trabalho e de perderem o emprego, juntamente com a dificuldade dos efeitos colaterais da medicação, ao longo da rotina de trabalho (SOUZA *et al.*, 2013).

O contexto social, econômico, cultural e psicológico em que se insere o portador do HIV é precário, convivendo com a estigmatização da doença e predispondo a vulnerabilidades. Tudo isso culmina em maiores chances de desenvolvimento de múltiplas doenças infecciosas, sendo necessário uma atenção multiprofissional e implementação de medidas preventivas (FONSECA, SZWARCOWALD, BASTOS, 2002; IRFFI, SOARES, SOUZA, 2010; GASPERIN, BOING, KUPEK, 2011; SOUZA *et al.*, 2013).

As estatísticas globais sobre o HIV apontam uma crescente queda de novas infecções, apesar de possíveis mudanças no curso da doença (LUCAS, NELSON, 2015; UNAIDS, 2017). Segundo a UNAIDS (2017), desde 2010, os novos casos de infecção pelo HIV em adultos caíram 11% e em crianças 47%. A difusão da TARV, o acúmulo de conhecimento sobre a etiologia e patogênese do vírus e ações preventivas propiciaram um declínio dessas taxas, porém essa queda foi menor do que o esperado pela UNAIDS em

adultos (BRITO, CASTILHO, SZWARCOWALD, 2005; UNAIDS, 2017). A cronificação da infecção com aumento da expectativa de vida e a falta de compromisso político em determinadas regiões pode influenciar negativamente no controle do HIV/AIDS.

No contexto da religiosidade, a grande maioria da amostra possui uma crença, em que se destacam a católica (67,1%) e a evangélica (27,6%). De acordo com o IBGE (2010), a religião católica (65%) é a mais difundida no Brasil, seguida pela evangélica (13,4%). A religião, muitas vezes, desempenha um papel importante na vida de pacientes com doenças crônicas, ajudando na redefinição da vida, motivação e autogestão. A religião pode ser utilizada para o enfrentamento e aceitação de doenças e no comprometimento com o tratamento (DALMIDA *et al.*, 2013).

6.2 Comportamento sexual

Sobre o comportamento sexual pode-se averiguar que o perfil geral era constituído de mulheres heterossexuais (94,7%) com pouca variação de parceiros, sendo 93,4% com um único parceiro ou nenhum nos últimos 12 meses, iniciando a vida sexual precocemente, principalmente, entre os 12 e 15 anos de idade (39,5%) e com atividade sexual presente (71%).

Vários estudos apontam pacientes heterossexuais acometidos por ISTs (FREW *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2014; BRASIL, 2016). Segundo o boletim epidemiológico HIV/AIDS (2017), a principal forma de transmissão do HIV é por via sexual em 96,8% nas mulheres, com todas se classificando como heterossexuais (BRASIL, 2016).

Várias possibilidades existem na transmissão do HPV, a qual pode ser direta de um indivíduo para o outro ou de um sítio anatômico para outro (COOK *et al.*, 2014). No presente estudo, a grande maioria das mulheres contraíram o HIV por relação sexual (87,8%). O comportamento sexual associado a alguns fatores de risco possui grande importância no entendimento da transmissão viral (WESTRA, 2009; COOK *et al.*, 2014; D'SOUZA *et al.*, 2014; MEYER *et al.*, 2014).

Em um estudo de *cohort*, foram avaliadas 2.140 mulheres na faixa etária de 20 a 69 anos. A maioria relatou ser heterossexual, ter iniciado a vida sexual com uma média de 17 anos e possuir de 3 a 5 parceiros sexuais ao longo da vida. A prevalência do HPV-16 nas mulheres nesse estudo foi 0,3% em cavidade oral (D'SOUZA *et al.*, 2014).

Westra (2009) acrescenta que, atualmente, para o câncer de cabeça e pescoço, o perfil de paciente é diferente por influência do HPV. Hoje, eles tendem a ser mais jovens, brancos, não tabagistas, com um número elevado de parceiros sexuais e com práticas variadas

de sexo (contato oral e anogenital). Para esse novo perfil o risco de transmissão do HPV é alto (WESTRA, 2009; RETTIG *et al.*, 2015). O comportamento sexual possui uma forte associação com o carcinoma epidermóide de orofaringe HPV-positivo (RETTIG *et al.*, 2015).

Cook *et al.* (2014) em seu estudo associaram a presença do HPV oral ao número de parceiros sexuais ao longo da vida e transferência da mão ou objetos sexuais da genitália até a boca. Poucas pesquisas avaliam a fundo as formas de sexo oral, como por exemplo o uso de brinquedos eróticos e a própria mão, sozinho ou com o parceiro, o que pode levar a uma autoinoculação, a realização de beijos profundos e compartilhamento de objetos pessoais (COOK *et al.*, 2014). O papel do beijo profundo para alguns ainda não está totalmente claro (D'SOUZA *et al.*, 2009; READ *et al.*, 2012; RETTIG *et al.*, 2015). Pesquisas com questionários mais específicos são importantes no entendimento da transmissão para cavidade oral.

A partilha de escovas de dentes, batons e itens similares pode influenciar na transmissão do HPV pela cavidade oral. Pesquisas tentam analisar a contaminação advinda da orofaringe em pacientes que removeram as amígdalas e possuem refluxo esofágico (COOK *et al.*, 2014).

No estudo de Meyer *et al.* (2014), as variáveis mais associadas ao risco de infecção pelo HPV cervical foram mulheres jovens, a idade da primeira relação sexual e o número de parceiros ao longo da vida.

No presente estudo, a média de idade foi de $40,97 \pm 12,02$ e as mulheres não relataram um grande número de parceiros, o que pode explicar a baixa prevalência do HPV de alto risco cervical. Em contrapartida, o grupo com histórico de HPV em colo uterino (grupo 1) possui uma grande variação nas modalidades sexuais (48,5%) ($p=0,040$) sem o uso de preservativos ($p=0,003$). Percebeu-se um cuidado das pacientes em evitar a gravidez, estas aumentaram a utilização de contraceptivos injetáveis (0,045).

A análise do comportamento sexual está muito relacionada ao gênero, faixa etária e raça. Homens brancos jovens estão mais associados à comportamentos sexuais que facilitam o aparecimento do HPV em boca e em lesões malignas de orofaringe (D'SOUZA *et al.*, 2014). Para a região cervical, a prevalência do HPV varia de 20% a 70% nas mulheres. Na região anogenital de 1,3% a 72,9% com maior incidência nos homens (RETTIG *et al.*, 2015).

No presente estudo o sexo masculino foi excluído, porém as mulheres brancas estavam mais associadas à presença do HPV de alto risco na região cervical, e grande parte delas possuía vida sexual ativa (71,0%) com variação nos tipos de sexo (oral e/ou vaginal e/ou anal). Esse fato pode sugerir que a infecção oral, pelos subtipos de alto risco do HPV, seja maior em homens, já apontado por outros estudos, por conta da prática do sexo oral

(GILLISON *et al.*, 2012; D'SOUZA *et al.*, 2014). A prevalência geral de infecção por HPV oral foi aproximadamente 3 vezes maior em homens (GILLISON *et al.*, 2012).

Mesmo a maioria das mulheres do grupo 1 estando casadas, o risco de reinfecção pelo HPV oral e cervical é possível, em decorrência do próprio tropismo e prevalência do vírus e pelo histórico de infecção prévia. Vale ressaltar que as mulheres HIV negativas não costumam morar com seus parceiros ($p < 0,001$) e desconhecem completamente qualquer provável IST que seu parceiro possa ter adquirido ($p < 0,001$). Esse fato pode configurar uma nova porta de entrada de ISTs, incluindo o HIV, caso a infidelidade ocorra e o perfil de prática sexual seja mantido.

Quando analisou-se as mulheres que interromperam as atividades sexuais, notou-se que as portadoras de HIV interromperam mais precocemente ($p = 0,040$), porém quando membros desse grupo praticam o ato sexual, elas apresentam um cuidado bem maior em relação ao uso do preservativo nas relações vaginais e em todos os tipos de relações (vaginal e anal; oral e vaginal; oral e anal) ($p = 0,003$).

Esse fato mostra que, após o diagnóstico do HIV, os indivíduos passam a ter uma maior preocupação com sua saúde pessoal, utilizando proteções durante a prática sexual ou até mesmo interrompendo-as (FAKHRY *et al.*, 2006; GASPERIN, BOING, KUPEK, 2011). Todas as mulheres HIV positivas controlam bem a carga viral (92,7% indetectável) e não estão com índices de CD4 que caracterizam a AIDS (200 células/mm³).

6.3 Testes para diagnóstico do HPV

Para o diagnóstico do HPV, foi utilizado o teste de prevenção convencional (Papanicolau) e o teste molecular em cérvix-uterino, juntamente com análise do HPV em mucosa oral normal. O Papanicolau apontou 8 mulheres (10,5%) com HSIL e LSIL, sendo 6 (17,1%) pertencentes ao grupo HPV e 2 (4,9%) pertencentes ao grupo HIV. Em 3 mulheres do grupo HPV obteve-se resultados positivos no Papanicolau, porém negativos no PCR em tempo real. A especificidade do citopatológico foi de 62,5%. O DNA do HPV foi encontrado em 19,7% das amostras citológicas normais.

O teste de DNA do HPV surgiu como uma alternativa à citologia cervical. Em comparação à citologia, o teste molecular é muito mais sensível na detecção de lesões com potencial de malignidade (BHAR *et al.*, 2015). Estudos apontam a presença do DNA viral em casos citologicamente normais variando de 10,4% a 30% (CLIFFORD *et al.*, 2005; SANJOSÉ *et al.*, 2007; KREIMER *et al.*, 2010; BHAR *et al.*, 2015).

Em uma grande meta-análise de 157.879 mulheres com citologia normal, a estimativa mundial do HPV foi de 10,4%. Quanto aos continentes: 22,1% na África, 11,3% na América do Norte, 12,3% na América do Sul, 8,1% na Europa e 8% na Ásia (de SANJOSÉ *et al.*, 2007).

No presente estudo relatou-se uma prevalência de 26,3% do HPV em região cervical e 0% na cavidade oral. As mulheres soropositivas mostraram ter uma maior prevalência do HPV de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68). Na amostra total registrou-se 2 casos (2,6%) de infecção cervical múltipla dos subtipos de alto risco e HPV-16, todas pertencentes ao grupo HIV positivo.

Os subtipos do HPV são responsáveis por 99,7% dos casos de câncer no colo uterino, em decorrência da sua virulência e persistência na região (DOORBAR *et al.*, 2012; BHAR *et al.*, 2015; MENON *et al.*, 2016; ZHOU *et al.*, 2018). Estudos indicam 5 subtipos mais associados (16, 18, 31, 52 e 58), porém o 16 e 18 são responsáveis por cerca de 70% dos casos globais de CA cervical (BHAR *et al.*, 2015; OGEMBO *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2018).

Estudos que avaliaram o HPV cervical e oral utilizando testes moleculares mostram que a prevalência cervical variou de 9,2% a 69,1% em pacientes HIV negativos (FAKHRY *et al.*, 2006; BROWN *et al.*, 2011; MATSUSHITA *et al.*, 2011; GRÜN *et al.*, 2014; LIMA *et al.*, 2014; MEYER *et al.*, 2014; STEINAU *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2017).

A prevalência do HPV cervical é consideravelmente maior do que o HPV oral (FAKHRY *et al.*, 2006; BROWN *et al.*, 2011; GILLISON *et al.*, 2012). Brown *et al.* (2011) relataram que a prevalência do HPV cervical é 10 vezes a do HPV oral. Vale ressaltar que a prevalência pode variar dependendo do perfil de pacientes estudados, como, por exemplo, profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens, população mais idosa, dentre outros.

Para os estudos que avaliaram a prevalência do HPV cervical em mulheres soropositivas, a variação foi de 41% a 96,7% (FAKHRY *et al.*, 2006; RICHTER *et al.*, 2008; CORRÊA *et al.*, 2011; VOGT *et al.*, 2013; LIMA *et al.*, 2014; ORTIZ *et al.*, 2017). Esse fato intensifica o risco de desenvolvimento do câncer cervical nessa população.

A correlação entre o HPV oral e cervical ainda é incerta em pacientes HIV positivos, porém o papel do HIV-1 na região do colo uterino já é bastante descrito na literatura. Pacientes soropositivas com contagem de células CD4+ abaixo de 200 cópias/ml estão em maior risco de infecção por HPV do que mulheres HIV-1 negativas, independente da carga viral (RICHTER *et al.*, 2008).

A imunossupressão gerada pela infecção do HIV propicia o aumento da permanência do HPV, capacidade de reativação e facilita o aparecimento de lesões intraepiteliais escamosas cervicais. Nas mulheres soropositivas, a influência do HIV se fortifica, tanto pela anatomia da região cérvico-uterina, a qual dificulta a higienização, tanto pelo aumento da susceptibilidade de contato com mais genótipos do HPV (RICHTER *et al.*, 2008; DENNY *et al.*, 2012; ORTIZ *et al.*, 2017).

Na avaliação de 30 mulheres com contagem de células CD4 abaixo de 300 células/ml, Richter *et al.* (2008) obtiveram 14% das amostras positivas para o Papanicolau, 96,7% das amostras cervicais positivas para o teste molecular e 20% positivas para mucosa oral.

Muitas variáveis dificultam o estabelecimento do perfil de prevalência do HPV no organismo, principalmente em cavidade oral. Estudos apontam uma variação de 0% a 100% do HPV em cavidade oral (FAKHRY *et al.*, 2006; RICHTER *et al.*, 2008; VACHAROTAYANGUL *et al.*, 2015). O perfil dos pacientes, a população estudada e o tamanho da amostra constituem as primeiras variáveis. Assim como, os múltiplos testes moleculares e suas associações, os métodos de coleta das amostras (escovas não invasivas ou enxagues orais), os tipos de espécimes que podem ser avaliados (material advindo de raspagem ou de biópsia) e os possíveis meios de conservação (solução salina ou BD Surepath® ou ThinPrep® Pap test) (RICHTER *et al.*, 2008).

O método de coleta através de raspagem superficial não invasiva parece ser o mais fidedigno, comparado aos enxagues bucais, já que estes podem carregar vírions advindos de outros locais, como a orofaringe (RICHTER *et al.*, 2008).

Nos Estados Unidos, as diretrizes atuais recomendam a combinação da citologia cervical associada a testes de detecção do DNA viral. A maioria das espécimes cervicais são armazenadas em substâncias conservadoras, sendo BD Surepath® e ThinPrep® Pap test os mais utilizados atualmente com aprovação da FDA (TARDIF *et al.*, 2016).

Levi *et al.* (2016) compararam o desempenho do sistema Cobas® 4800 e da Captura Híbrida 2 (CH2) para a detecção do HPV cervical de alto risco, usando dois veículos, o ThinPrep® Pap test e o BD Surepath®. Em seus resultados ambos os ensaios mostraram uma excelente especificidade com os dois líquidos preservativos. O sistema Cobas® 4800 mostrou melhor sensibilidade utilizando as coletas no BD Surepath®.

Na metodologia do presente estudo, definiu-se claramente as populações avaliadas e os métodos de detecção do HPV, porém identificou-se um total de 6 amostras (7,9%) moleculares inconclusivas para o cérvico-uterino e 11 (14,5%) para a cavidade oral. Acredita-se que o maior número de perdas em cavidade oral possa ser devido à ausência de escovas de

coleta específicas para essa região, já que utilizamos a escova padrão de coleta para o Papanicolau em cavidade presente no sistema público, ou a não realização de um pré-tratamento dos espécimes coletados.

No presente estudo, em nenhum dos grupos observou-se a presença do HPV de alto risco em cavidade oral, mesmo no grupo HIV+, no qual registrou-se uma prevalência de 41,5% de positividade do HPV cervical de alto risco (alto risco e HPV-16), não foi detectado o DNA viral em cavidade oral. Acredita-se que o perfil de mulheres possa ter influenciado nesse resultado, como o maior número de mulheres casadas, baixo número de parceiros e interrupção da prática sexual precocemente.

A prevalência do HPV em mucosa oral normal variou nos estudos entre 0% e 65% (BOUDA *et al.*, 2000; KUROSE *et al.*, 2004; KANSKY *et al.*, 2006; GONZÁLEZ-LOSA *et al.*, 2008; LLAMAS-MARTÍNEZ *et al.*, 2008; ESQUENAZI *et al.*, 2010; BROWN *et al.*, 2011; MATSUSHITA *et al.*, 2011; SAGHRAVANIAN *et al.*, 2011; GILLISON *et al.*, 2012; MIGALDI *et al.*, 2012; KRISTOFFERSEN *et al.*, 2012; ARAÚJO *et al.*, 2014; BLIOUMI *et al.*, 2014; HANG *et al.*, 2014; MEYER *et al.*, 2014; PATTANSHETTY *et al.*, 2014; STEINAU *et al.*, 2012; LUCAS-ROXBURGH *et al.*, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Em 3 estudos a presença do HPV em mucosa oral normal não foi relatada, corroborando com o presente estudo (BOUDA *et al.*, 2000; ESQUENAZI *et al.*, 2010; SAGHRAVANIAN *et al.*, 2011). Esquenazi *et al.* (2010) avaliaram 100 universitários pertencentes ao estado do Rio de Janeiro, Brasil, com status socioeconômico intermediário e correlacionaram a negatividade do HPV oral à fatores, como alimentação rica em vitamina C, a heterossexualidade, a monogamia da maior parte dos pesquisados e o uso de preservativos.

A presença do HPV em mucosa normal de forma geral é baixa, principalmente quando comparamos com a região cervical, anal e de orofaringe (BOUDA *et al.*, 2000; KUROSE *et al.*, 2004; ESQUENAZI *et al.*, 2010; SAGHRAVANIAN *et al.*, 2011; COOK *et al.*, 2014; HANG *et al.*, 2014; STEINAU *et al.*, 2012). Sua prevalência variada na literatura gera dúvidas quanto ao seu real papel na carcinogênese, se ele é o principal agente etiológico ou se é um fator secundário (ESQUENAZI *et al.*, 2010; BLIOUMI *et al.*, 2014).

Na região de orofaringe o HPV-16 tem seu papel bem estabelecido em processos neoplásicos malignos. Em cavidade oral, o HPV-16 representou 28% de todas as infecções detectadas em boca (KREIMER *et al.*, 2010). Embora a dúvida exista, a colonização do HPV-16 em mucosa oral normal e nos CEC orais, sugere seu potencial carcinogênico (KREIMER *et al.*, 2010; BLIOUMI *et al.*, 2014; COOK *et al.*, 2014).

Alguns autores acreditam que o HPV possa desempenhar um papel nos estágios iniciais da carcinogênese, inativando p53 ou pRb e predispondo as células a mutações. Essa

hipótese surgiu com a alta prevalência do HPV em mucosa normal e desordens potencialmente malignas e baixa prevalência no CEC oral (BLIOUMI *et al.*, 2014).

Caso o HPV oral esteja em fase de latência, um menor número de cópias virais estaria presente e a infecção poderia ser controlada mais facilmente pelo sistema imunológico. (COOK *et al.*, 2014). Talvez o tropismo do vírus pela cavidade oral seja menor comparado a outras regiões.

Em pacientes soropositivos essa variação foi de 11% a 25,2% (FAKHRY *et al.*, 2006; RICHTER *et al.*, 2008; VOGT *et al.*, 2013; LIMA *et al.*, 2014; MOOIJ *et al.*, 2014; STEINAU *et al.*, 2012; KAHN *et al.*, 2015; VACHAROTAYANGUL *et al.*, 2015). No estudo de Lima *et al.* (2014), que avaliou uma população de São Paulo, Brasil, a probabilidade de exibir HPV oral foi aproximadamente 6 vezes maior entre mulheres HIV positivas do que entre mulheres HIV negativas, sem associação com baixas contagens de células CD4.

A imunossupressão possui efeito deletério sobre a cavidade oral e região cervical, porém fatores locais influenciam na persistência do HPV em cérvix-uterino (FAKHRY *et al.*, 2006; RICHTER *et al.*, 2008; DENNY *et al.*, 2012; ORTIZ *et al.*, 2017). Em cavidade oral, autores apontam uma resposta imune local reduzida para explicar a maior prevalência do HPV oral em indivíduos portadores do HIV. Mulheres com baixos níveis de imunoglobulinas (IgA) são mais susceptíveis a colonização oral e genital pelo HPV. A IgA possivelmente inibe a adesão de patógenos à membrana celular (LIMA *et al.*, 2014).

Vacharotayangul *et al.* (2015) analisaram indivíduos HIV positivos e negativos e obtiveram uma prevalência de 6,73% dos genótipos de alto risco em cavidade oral acometendo exclusivamente os pacientes HIV+.

Segundo Fakhry *et al.* (2012), mulheres HIV positivas apresentam um aumento de 2 a 7 vezes na prevalência de infecções orais do HPV de alto risco e de múltiplas infecções tanto na região cervical quanto na oral. A cavidade oral é um reservatório significativo para o HPV que pode não ser totalmente independente do reservatório cervical.

6.4 Variáveis associadas à Odontologia

No presente estudo, as mulheres HIV positivas relataram ter mais acesso a drogas ilícitas ($p=0,033$) e ao álcool ($p=0,002$), fazendo uso deste por mais tempo em comparação às mulheres HIV negativas. O grupo HPV mostrou nunca ter ingerido bebidas alcoólicas ao longo da vida ($p=0,002$).

A etiologia do câncer de boca é multifatorial envolvendo fatores intrínsecos e extrínsecos. O fumo e álcool são fatores bem estabelecidos no processo de carcinogênese oral (OLIVEIRA, SILVA, ZUCOLOTO, 2006; SCULLY, BAGAN, 2009; PETTI, 2009). Com a mudança no perfil de pacientes acometidos pelo CEC oral, se intensificou a busca de novos causadores. Dentre eles, o HPV, porém outros questionamentos surgiram, como, por exemplo, a relação entre os fatores etiológicos clássicos do CEC oral e o HPV (WESTRA, 2009; COOK *et al.*, 2014; RETTIG *et al.*, 2015). Caso o HPV de alto risco participe do processo inicial da carcinogênese, acredita-se em uma provável potencialização dos efeitos deletérios do cigarro e do álcool (BLIOUMI *et al.*, 2014).

Vários estudos demonstraram que o tabagismo está associado a uma maior incidência de câncer cervical, vulvar, peniano, anal e de cabeça e pescoço. Estudos de caso controle indicam um risco aumentado de desenvolvimento de verrugas genitais em pacientes fumantes. Em indivíduos portadores do HIV o risco de contaminação aumenta consideravelmente (MOORE *et al.*, 2001). O tabagismo e o comportamento sexual são considerados potenciais fatores de risco para a infecção do HPV em cavidade oral (MOORE *et al.*, 2001; GILLISON *et al.*, 2012; BUI *et al.*, 2013; COOK *et al.*, 2014).

O consumo de álcool e tabaco interferem independentemente do comportamento sexual (MOORE *et al.*, 2001; COOK *et al.*, 2014). Os dois atuam também no processo de disseminação do vírus, devido à partilha de copos ou do cigarro (COOK *et al.*, 2014). A prevalência do HPV oral é dose-dependente com o número de cigarros fumados por dia (RETTIG *et al.*, 2015). Em nosso estudo 85,5% das mulheres não fumavam.

No estudo de Cook *et al.* (2014), a presença do HPV oral foi relacionada a um maior uso do tabaco, álcool, maconha e compartilhamento de dispositivos, como batom e escovas de dente. A maconha pode predispor problemas periodontais e não necessariamente a infecção pelo HPV (ORTIZ *et al.*, 2018).

Em relação à condição dentária, avaliada pelo índice CPO-D, percebeu-se uma melhor condição dentária está associada à infecção pelos subtipos de alto risco do HPV cervical ($p=0,036$). Acredita-se que esse achado está relacionado à idade. Mulheres mais jovens possuem a dentição mais completa e normalmente estão com a vida sexual ativa, a qual permite a contaminação viral.

A presença de doenças associadas a mucosa oral, como úlceras e inflamação gengival, podem aumentar o risco de infecção da mucosa oral. O acesso do vírus às camadas mais profundas do epitélio pode ocorrer através de lesões mucosas ou pela descontinuidade do epitélio (BUI *et al.*, 2013; HANG *et al.*, 2014). A maioria dos estudos que relatam o HPV em

cavidade oral não expõem informações sobre a saúde dentária e da mucosa. No presente estudo observou-se lesões ulceradas em apenas 3,9% das mulheres.

A candidíase oral foi a infecção mais prevalente em mucosa no estudo de *cohort* em 29 adultos HIV positivos (ŠEMBERA, RADOCHOVÁ, SLEZÁK, 2015).

Hang *et al.* (2014) avaliaram 5.351 indivíduos de uma zona rural da China com 0,67% de prevalência do HPV em mucosa oral normal, sendo o HPV-16 o tipo oncogênico mais comum. Na análise dos fatores de risco, o histórico de doença oral positivo (úlceras, doenças gengivais) aumenta em 4,41 vezes a prevalência de HPV oral. Em relação a condição dentária o estudo apontou que a maioria da amostra perdeu de 1 a 10 dentes (77,54%).

Sobre a condição dentária, a maior parte das mulheres possuíam o índice CPO-D acima de 12 (51,3%), com uma média de $11,41 \pm 10,39$ dentes extraídos. No grupo HIV, o CPO-D foi mais elevado, porém sem significância estatística. Os valores do índice CPO-D possuem as seguintes interpretações: muito baixo (0,0 a 1,1), baixo (1,2 a 2,6), moderado (2,7 a 4,4), alto (4,5 a 6,5) e muito alto (6,6 e mais) (CYPRIANO, SOUSA, WADA, 2005).

A saúde oral possui capacidade de interferir na qualidade de vida das pessoas. Os problemas dentários podem afetar pessoas com sistema imunológico comprometido, como é o caso do HIV. Doenças orais não tratadas interferem na mastigação e deglutição, que estão diretamente relacionadas a nutrição, adesão à TARV, além de influenciar na parte física, mental e social das pessoas (SOARES *et al.*, 2014).

No estudo de Soares *et al.* (2014), que avaliou pacientes portadores do HIV/AIDS no Brasil, o índice médio do CPO-D foi 17,64. No presente estudo a média do CPO-D geral foi 22,38 e no grupo HIV foi de 26,92. O baixo nível socioeconômico e a baixa escolaridade intensificam os problemas de saúde oral.

Em estudo realizado por Araújo (2010) com pacientes portadores de HIV/AIDS em Fortaleza, Ceará, a média para o CPO-D foi de 17,3 para as mulheres. Apesar de mais baixo comparado ao nosso estudo (26,92), ainda é considerado muito elevado. A média do Brasil para o CPO-D é 21,12 (BRASIL, 2001).

A cárie dentária, por ser uma doença infecciosa, pode ser afetada pelos efeitos da imunossupressão, assim como os efeitos colaterais da TARV. Assim, a condição oral pode interferir no HIV e vice-versa. No presente estudo não encontrou-se uma média ($1,33 \pm 2,29$) alta de dentes cariados, porém a alta média de dentes perdidos ($11,41 \pm 10,39$) e o número de mulheres que fazem uso de próteses removíveis (48,7%), refletem grandes problemas orais no passado.

No estudo de Šembera, Radochová e Slezák, (2015), a principal queixa relatada pelos soropositivos foi a dor aguda. A dor pode dificultar os processos de mastigação e

deglutição, piorando a imunossupressão (ARAÚJO, 2010; ŠEMBERA, RADOCHOVÁ, SLEZÁK, 2015).

Na capital do Ceará, a saúde pública ainda enfrenta dificuldades, diminuindo o acesso dos pacientes aos serviços odontológicos de qualidade. O portador do HIV provavelmente terá mais dificuldades nesse acesso, que pode ser justificada, por exemplo, pelo medo da estigmatização da doença pelo paciente, pela quantidade pequena de profissionais disponíveis e especializados e, principalmente, pela má gestão pública na saúde.

Na análise da qualidade de vida dos pacientes soropositivos, Soares *et al.* (2014) observaram uma grande preocupação financeira que dificulta a realização do tratamento odontológico e uma preocupação com a confidencialidade sobre a doença.

7 CONCLUSÃO

Mulheres portadoras de HIV possuem 41,5% (alto risco e HPV-16) de HPV detectado por PCR em tempo real (Cobas® 4800). O risco de contrair o HPV de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) é 7,89 vezes maior nessa população.

Essas mulheres encontram-se uma situação social precária de baixa escolaridade, desemprego, exposição ao álcool e drogas ilícitas. A IST influenciou na mudança de comportamento sexual, aumentando o uso do preservativo, relações com parceiros soropositivos e interrupção precoce das práticas sexuais. Apesar de todo o contexto, o perfil imunológico das mulheres soropositivas com o tratamento é favorável, com a carga viral indetectável na maioria.

A mucosa oral normal mostrou nenhuma positividade para o HPV em todas as mulheres, provavelmente ao baixo tropismo do vírus por essa região e/ou por influência do sistema imunológico.

Dessa forma, enfatiza-se a necessidade de uma maior atenção às mulheres portadoras do HIV, devido ao contexto socioeconômico e o risco de coinfeções. Essa atenção envolve o reforço nos exames preventivos da região cervical, orientação das pacientes e o estabelecimento de compromissos com a saúde por parte do Governo. O exame citológico cervical associado a testes moleculares, como o Cobas® 4800, seriam importantes na prevenção do câncer cervical nesse grupo de pacientes.

Estudos longitudinais entre casais que avaliem o HPV oral e cervical em momentos variados associado a uma investigação completa do comportamento sexual são necessários para o entendimento aprofundado do HPV em cavidade oral.

REFERÊNCIAS

ABREU, A. L. P.; SOUZA, R. P.; GIMENES, F. *et al.* A review of methods for detect human papillomavirus infection. **Virology Journal**, v. 9, p. 1-9, 2012.

ADLER, D. H.; WALLACE, M.; BENNIE, T. *et al.* Cumulative impact of HIV and multiple concurrent human papillomavirus infections on the risk of cervical dysplasia. **Advances in Virology**, v. 2016, 2016.

ALVARENGA, L. M.; RUIZ, M. T.; PAVARINO-BERTELLI, E. C. *et al.* Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 1, p. 68-73, 2008.

ÁLVAREZ-ARGÜELLES, M. E.; OÑA-NAVARRO, M. de; ROJO-ALBA, S. Quantification of human papilloma virus (HPV) DNA using the Cobas 4800 system in women with and without pathological alterations attributable to the virus. **Journal of Virological Methods**, v. 222, p. 95-102, 2015.

ANDISHEH-TADBIR, A.; MEHRABANI, D.; HEYDARI, S. T. Epidemiology of squamous cell carcinoma of the oral cavity in Iran. **The of Journal Craniofacial Surgery**, v. 19, n. 6, p. 1699-1702, nov. 2008.

ANG, K. K.; HARRIS, J.; WHEELER, R. *et al.* Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. **The New England of Journal Medicine**, v. 363, n. 1, p. 24–35, 2010.

ARAÚJO, D. B. de **Condições de saúde bucal e utilização de serviços odontológicos por pessoas que vivem com HIV/AIDS no município de fortaleza-Ceará**. 2010. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

ARAÚJO, M. V. A.; PINHEIRO, H. H. C.; PINHEIRO, J. J. V. *et al.* Prevalência do papilomavírus humano (HPV) em Belém do Pará, Brasil, na cavidade oral de indivíduos sem

lesões clinicamente diagnosticáveis. **Caderno de Saúde Pública**, v. 30, n. 5, p. 1115-1119, 2014.

BD DIAGNOSTICS. **BD Surepath – Liquid-based cytology**. Heildberg, Germany.

Disponível em: < <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=28197>>. Acessado em 08 jan. 2018.

BEACHLER, D. C.; D’SOUZA, G.; SUGAR, E. A. *et al.* Natural history of anal vs oral HPV infection in HIV-infected men and women. **The Journal of Infectious Disease**, v. 208, p. 330-339, jul. 2013.

BERNARD, H. U.; BURK, R. D.; CHEN, Z. *et al.* Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology**, v. 401, p. 70-79, 2010.

BHAR, V. S.; GUPTA, N.; SINGH, M. P. *et al.* Human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in liquid-based cervical cytology samples. **Virchows Archiv**, v. 466, n.6, p. 711-715, 2015.

BISHOP, J. A.; MA, X-J.; WANG, H. *et al.* Detection of transcriptionally active high-risk HPV in patients with head and neck squamous cell carcinoma as visualized by a novel E6/E7 mRNA in situ hybridization method. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 36, n. 12, p. 1874-1882.

BLIOUMI, E.; CHATZIDIMITRIOU, D.; PAZARTZI, C. *et al.* Detection and typing of Human Papillomaviruses (HPV) in malignant, dysplastic, nondysplastic and normal oral epithelium by nested Polymerase Chain Reaction, immunohistochemistry and transitional electron microscopy in patients of Northern Greece. **Oral Oncology**, v. 50, p. 840-847, 2014.

BOMBECCARI, G. P.; GUZZI, G.; TETTAMANTI, M. *et al.* Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 112, n. 3, p. 328-334, 2011.

BOUDA, M.; GORGOLIS, V. G.; KASTRINAKIS, N. G. *et al.* “High Risk” HPV types are frequently malignant and malignant oral lesions, but nor in normal oral mucosa. **Modern**

Pathology, v. 13, n. 6, p. 644-653, 2000.

BRAAKHUIS, B. J.; LEEMANS, C. R.; VISSER, O. Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. **Oral Oncology**, v. 50, n. 7, p. 670-675, 2014.

BRAGAGNOLO, A. L.; ELI, D.; HAAS, P. Human Papillomavirus (HPV). **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 42, n. 2, p. 91-96, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Controle dos cânceres de colo do útero e da mama**. Brasília: 2ª edição. 123p. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer - **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca: 130p. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Projeto SB20000** – Condições de Saúde Bucal da População Brasileira no ano de 2000. Brasília: 49p. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – **Boletim Epidemiológico** – HIV AIDS 2017. Brasília: 64p. 2016.

BRENDLE, S. A.; BYWATERS, S. M.; CHRISTENSEN, N. D. Pathogenesis of infection by human papillomavirus. **Current Problems in Dermatology**, v. 45, p. 47-57, 2014.

BRITO, A. M. de; CASTILHO, E. A. de; SZWARCOWALD, C. L. Regional Patterns of the Temporal Evolution of the AIDS Epidemic in Brazil Following the Introduction of Antiretroviral Therapy. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, p. 9-19, 2005.

BRONNIMANN, M. P.; CALTON, C. M.; CHIQUETTE, S. F. *et al.* Furin cleavage of L2 during papillomavirus infection: minimal dependence on cyclophilins. **Journal of Virology**, v. 90, n. 14, p. 6224-6234, 2016.

BROWN, B.; BIAS, M. M.; CABRAL, A. *et al.* Oral sex practices, oral human papillomavirus and correlations between oral and cervical human papillomavirus prevalence

among female sex workers in Lima, Peru. **International Journal of STD & AIDS**, v. 22, n. 11, p. 655-658, 2011.

BUI, T. C.; MARKHAM, C. M.; ROSS, M. W. *et al.* Examining the association between oral health and oral HPV infection. **Cancer Prevention Research**, v. 6, n. 9, p. 917-924, 2013.

CARVALHO, A. Z. T. de **Estudo socioepidemiológico e de genotipagem do papilomavírus humano em mulheres com HIV/AIDS**. 2016. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

CARVALHO, F. T.; PICCININI, C. A. Aspectos históricos do feminino e do maternal e a infecção pelo HIV em mulheres. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n. 6, p. 1889-1898, 2008.

CASTRO, T. P. P. G.; FILHO, I. B. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 2, p. 272-282, 2006.

CHEN, S.; LIAO, C.; CHANG, J. T. Orofacial pain and predictors in oral squamous cell carcinoma patients receiving treatment. **Oral Oncology**, v. 47, n. 2, p. 131-135, 2011.

CHRISTENSEN, N. D. HPV disease transmission protection and control. **Microbial Cell**, v. 3, n. 9, p. 476-490, 2016.

CLIFFORD, G. M.; GALLUS, S.; HERRERO, R. *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. **The Lancet**, v. 366, n. 9490, p. 991-998, 2005.

CLIFFORD, G. M.; GONÇALVES, M. A. G.; FRANCESCHI, S. *et al.* Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. **AIDS**, v. 20, n. 18, p. 2337-2344, 2006.

COOK, R. L.; THOMPSON, E. L.; KELSO, N. E. *et al.* Sexual behaviors and other risk factors for oral human papillomavirus infections in young women. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 41, n. 8, p. 486-492, 2014.

CORRÊA, C. A.; TEIXEIRA, N. C. P.; ARAÚJO, A. C. L. de *et al.* Prevalence and multiplicity of HPV in women in Minas Gerais, Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 4, p. 425-430, 2011.

CUI, M.; CHAN, N.; LIU, M. *et al.* Clinical performance of Roche Cobas 4800 HPV test. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 6, p. 2210-2211, 2014.

CYPRIANO, S.; SOUSA, M. L. R. de; WADA, R. S. *et al.* Avaliação de índices CPOD simplificados em levantamentos epidemiológicos de cárie dentária. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 2, p. 285-292, 2005.

D'SOUZA, G.; AGRAWAL, Y.; HALPERN, J. *et al.* Oral sexual behaviors associated with prevalence oral human papillomavirus infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 199, n. 9, p. 1243-1269, 2009.

D'SOUZA, G.; CULLEN, K.; BOWIE, J. *et al.* Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. **PLOS ONE**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2014.

D'SOUZA, G.; DEMPSEY, A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the vaccine. **Preventive Medicine**, v. 53, p. S5-S51, 2011.

D'SOUZA, G.; FAKHRY, C.; SUGAR, E. A. *et al.* Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. **International Journal of Cancer**, v. 121, n. 1, 143-150, 2007.

DALMIDA, S. G.; KOENIG, H. G.; HOLSTAD, M. M. *et al.* The psychological well-being of people living with HIV/AIDS and the role of religious coping and social support. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 46, n. 1, p. 57-83, 2013.

DAYANI, F.; ETZEL, C. J.; LIU, M. *et al.* Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). **Head and Neck Oncology**, v. 2, n. 1, p. 1-11, 2010.

DENNY, L. A.; FRANCESCHI, S.; SANJOSÉ, S. de *et al.* Human Papillomavirus, Human Immunodeficiency Virus and Immunosuppression. **Vaccine**, v. 30S, p. F168-F174, 2012.

DOORBAR, J.; EGAWA, N.; GRIFFIN, H. *et al.* Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Reviews in Medical Virology**, v. 24, p. 2-23, 2015.

DOORBAR, J.; QUINT, W.; BANKS, L. *et al.* The biology and life-cycle of human papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, n. 5, p. F55-F70, 2012.

ESQUENAZI, D.; BUSSOLOTI-FILHO, I.; CARVALHO, M. G. C. *et al.* The frequency of human papillomavirus findings in normal oral mucosa of healthy people by PCR. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 1, p. 78-84, 2010.

ETHUNANDAN, M.; RENNIE, A.; HOFFMAN, G. *et al.* Quality of dying in head and neck cancer patients: A retrospective analysis of potential indicators of care. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 100, n. 2, p. 147-152, 2005.

FAKHRY, C.; D'SOUZA, G.; SUGAR, E. *et al.* Relationship between prevalent oral and cervical human papillomavirus infections in human immunodeficiency virus-positive and -negative women. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 12, p. 4479-4485, 2006.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; EVIK, M. *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: **IARC CancerBase**, n. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <<http://globocan.iarc.fr>>. Acessado em: 13 dez. 2016.

FILHO, G.B. **Bobliolo Patologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

FONSECA, M. G.; SZWARCOWALD, C. L.; BASTOS, F. I. Análise sociodemográfica da epidemia de AIDS no Brasil, 1989-1997. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 6, p. 678-685, 2002.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **U.S. Department of Health and Human Services. Cobas® HPV test**. Maryland, USA. Disponível em:

<https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100020s017c.pdf>. Acessado em 05 jan. 2018.

FORTE, T.; NIU, J.; LOCKWOOD, G. A. *et al.* Incidence trends in head and neck cancers and human papillomavirus (HPV) - associated oropharyngeal cancer in Canada, 1992–2009. **Cancer Causes Control**, v. 23, p. 1343-1348, 2012.

FREITAS, B. C.; SUEHIRO, T. T.; CONSOLARO, M. E. L. *et al.* HPV infection and cervical abnormalities in HIV positive women in diferente regions of Brazil, a middle-income country. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 16, n. 18, p. 8085-8091, 2015.

FREW, P. M.; ARCHIBALD, M.; HIXSON, B. *et al.* Socioecological influences on community involvement in HIV vaccine research. **Vaccine**, v. 29, n. 36, p. 6136-6143, 2011.

GASPERIN, S. I.; BOING, A. F.; KUPEK, E. Cobertura e fatores associados à realização do exame de detecção do câncer de colo de útero em área urbana no Sul do Brasil: estudo de base populacional. **Caderno Saúde Pública**, v. 20, n. 7, p. 1312-1322, 2011.

GILLISON, M. L.; BROUTIAN, T.; PICKARD, R. K. L. *et al.* Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. **JAMA**, v. 307, n. 7, p. 693-703, 2012.

GILLISON, M. L.; CASTELLSANGUÉ, X.; CHATURVEDI, A. *et al.* Eurogin Roadmap: Comparative epidemiology of HPV infection and association cancers of the head and neck and cervix. **International Journal of Cancer**, v. 134, p. 494-507, 2013.

GLOBOCAN (2012). Globocan 2012: **World Health Organization**. Disponível em: <http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf>. Acessado em 17 fev. 2014.

GONZÁLEZ-LOSA, M. R.; MANZANO-CABRERA, L.; RUEDA-GORDILLO, F. *et al.* Low prevalence of high risk human papillomavirus in normal oral mucoas by Hibrid Capture 2. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 39, n. 1, p. 32-34, 2008.

GRÜN, N.; ÄHRLUND-RICHTER, A.; FRANZÉN, J. *et al.* Oral human papillomavirus (HPV) prevalence in youth and cervical HPV prevalence in women attending a youth clinic in Sweden, a follow up-study 2013-2014 after gradual introduction of public HPV vaccination.

Scandinavian Journal of Infectious Diseases, v. 47, n. 1, p. 57-61, 2014.

HANG, D.; LIU, F.; LIU, M. *et al.* Oral Human Papillomavirus Infection and Its Risk Factors among 5,410 Healthy Adults in China, 2009–2011. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, jul. 2014.

HEIDEMAN, D. A. M; HESSELINK, A. T.; BERKHOF, J. *et al.* Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, p.3983–3985, ago. 2011.

HONORATO, J.; REBELO, M. S.; DIAS, F. L. *et al.* Gender differences in prognostic factors for oral cancer. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 44, p. 1205-1211, 2015.

IBGE. **Censo demográfico 2010 – Características gerais da população, religião e pessoas com deficiência**. Rio de Janeiro: 2012. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/apps/atlas/pdf/Pag_203_Religião_Evang_missão_Evang_pentecostal_Evang_nao%20determinada_Diversidade%20cultural.pdf>. Acessado em 08 jan. 2018.

IRFFI, G.; SOARES, R. B.; SOUZA, S. A. de Fatores socioeconômicos, demográficos, regionais e comportamentais que influenciam no conhecimento sobre HIV/AIDS. **Economia**, v. 11, n. 2, p. 333-356, 2010.

ISAYEVA, T.; LI, Y.; MASWAHU, D. *et al.* Human Papillomavirus in Non-Oropharyngeal Head and Neck Cancers: A Systematic Literature Review. **Head and Neck Pathology**, v. 6, p. S104-S120, 2012.

JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, S.; GUPTA, P. C. *et al.* Global oral Health Inequalities in Incidence and outcomes for oral cancer: causes and solutions. **Advances in Dental Research**, v. 23, n. 2, p. 237-246, 2011.

KAHN J. A.; RUDY, B. J.; XU, J. *et al.* Behavioral, immunologic, and virologic correlates of oral human papillomavirus infection in HIV-infected youth. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 42, n. 5, p. 246-252, 2015.

- KANSKY, A. A.; SEME, K.; MAVER, P. J. *et al.* Human papillomavirus (HPV) in tissue specimens of oral squamous cell papillomas and normal oral mucosa. **Anticancer Research**, v. 26, p. 3197-3202, 2006.
- KHOT, K. P.; DESHMANE, S. D.; CHOUDHARI, S. Human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma – The Enigma unravelled. **The Chinese Journal of Dental Research**, v. 19, n. 1, p. 17-23, 2016.
- KIM, S. H.; KOO, B. S.; KANG, S. HPV integration begins in the tonsillar crypt and leads to the alteration of p16, EGFR and c-myc during tumor formation. **International Journal of Cancer**, v. 120, n. 7, p. 1418–1425, 2007.
- KREIMER, A. R.; BHATIA, R. K.; MESSEGUER, A. L. *et al.* Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 37, n. 6, p. 386-391, 2010.
- KRISTOFFERSEN, A. K.; ENERSEN, M.; KVERNDOKK, E. *et al.* Human papillomavirus subtypes in oral lesions compared to healthy oral mucosa. **Journal of Clinical Virology**, v. 53, p. 364-366, 2012.
- KUROSE, K.; TERAJ, M.; SOEDARSONO, N. *et al.* Low prevalence of HPV infection and its natural history in normal oral mucosa among volunteers on Miyako Island, Japan. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 98, p. 91-96, 2004.
- LAMBERT, R.; SAUVAGET, C.; CANCELA, M. de C. *et al.* Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 23, n. 8, p. 633-641, 2011.
- LEVI, A. W.; BERNSTEIN, J. I.; HUI, P. *et al.* A comparison of Roche Cobas HPV Test with the Hybrid Capture 2 Test for the detection of high-risk human papillomavirus genotypes. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine Online**, v. 140, p. 153-157, 2016.

LEWIS, A.; KANG, R.; LEVINE, A. *et al.* The new face of head and neck cancer: The HPV epidemic. **Oncology (Williston Park)**, v. 29, n. 9, p. 616-626, 2015.

LIMA, D. J. M. **Exames diagnósticos de lesões cervicais associadas ao papilomavírus humano: estudo de avaliação.** 2016. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

LIMA, M. D. M.; BRAZ-SILVA, P. H.; PEREIRA, S. M. *et al.* Oral and cervical HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women attending a sexual health clinic in São Paulo, Brazil. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 126, v. 1, p. 33-36, 2014.

LLAMAS-MARTÍNEZ, S.; ESPARZA-GÓMEZ, G.; CAMPO-TRAPERO, J. *et al.* Genotypic Determination by PCR-RFLP of Human Papillomavirus in Normal Oral Mucosa, Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma Samples in Madrid (Spain). **Anticancer Research**, v. 28, p. 3733-3742, 2008.

LUCAS-ROXBURGH, R.; BENSCHOP, J.; DUNOWSKA, M. *et al.* Prevalence of human papillomaviruses in the mouths of New Zealand women. **New Zealand Medical Journal**, v. 128, n. 1422, p. 45-52, sep. 2015.

LUCAS, S.; NELSON, A. M. HIV and spectrum of human disease. **Journal of Pathology**, v. 235, p. 229-241, 2015.

MADANI, T.A. Sexually transmitted infections in Saudi Arabia. **BMC Infectious Diseases**, v. 6, n. 3, p. 1-6, 2006.

MARAIS, D. J.; PASSMORE, J. S.; DENNY, L. *et al.* Cervical and oral human papillomavirus types in HIV-1 positive and negative women with cervical disease in South Africa. **Journal of Medical Virology**, v. 80, p. 953-959, 2008.

MARUR, S.; D'SOUZA, G.; WESTRA, W. H. *et al.* HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. **The Lancet Oncology**, v. 11, n. 8, p. 781-789, 2010.

MATSUSHITA, K.; SASAGAWA T.; MIYASHITA, M. *et al.* Oral and cervical human papillomavirus infection among female sex workers in Japan. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, v. 64, n.1, p. 34-39, 2011.

MAZERON, R. *et al.* Current concepts of management in radiotherapy for head and neck squamous-cell cancer. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4-5, p. 402-408, 2009.

MENON, S.; WUSIMAN, A.; BOILY, M. C. *et al.* Epidemiology of HPV Genotypes among HIV Positive Women in Kenya: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**, v. 11, n. 10, p. e0163965, 2016.

MERSON M. H. The HIV-AIDS Pandemic at 25 – The global response. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 23, p. 2414-2417, 2006.

MEYER, M. F.; HUEBBERS, C. U.; SIEFER, O. G. *et al.* Prevalence and risk factors for oral human papillomavirus infection in 129 women screened for cervical HPV infection. **Oral Oncology**, v. 50, n. 1, p. 27-31, 2014.

MIGALDI, M.; PECORARI, M.; FORBICINI, G. *et al.* **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 41, p. 16-20, 2012.

MOOIJ, S. H.; BOOT, H. J.; SPEKSNIJDER, A. G. C. L. *et al.* Six-month incidence and persistence of oral HPV infection in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. **PLOS ONE**, v. 9, n. 6, p. e98955, 2014.

MOORE, T. O.; MOORE, A. Y.; CARRASCO, D. *et al.* Human papillomavirus, smoking, and cancer. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 5, n. 4, 2001.

NAIR, S.; PILLAI, M. R. Human papillomavirus and disease mechanisms: relevance to oral and cervical cancers. **Oral Diseases**, v. 11, p. 350-359, 2005.

NAYAR, R.; WILBUR, D. C. The Bethesda System for reporting cervical cytology: A historical perspective. **Acta Cytologica**, v. 61, p. 359-372, 2017.

NEVILLE, B. W. *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier,

2016.

O’RORKE, M. A.; ELLISON, M. V.; MURRAY, L. J. *et al.* Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. **Oral oncology**, v. 48, n. 12, p. 1191–1201, 2012.

OGEMBO, R. K.; GONA, P. N.; SEYMOUR, A. J. *et al.* Prevalence of human papillomavirus genotypes among African women with normal cervical cytology and neoplasia: a systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 4, p. 1-22, 2015.

OH, J. K.; WEIDERPASS, E. Infection and cancer: Global distribution and burden of diseases. **Annals of Global Health**, v. 80, p. 384-392, 2014.

OLIVEIRA, L. H. S.; SANTOS, L. S.; SILVA, C. O. *et al.* Papillomavirus infections in the oral and genital mucosa of asymptomatic women. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 88-91, 2017.

OLIVEIRA, L. R.; SILVA, A. R.; ZUCOLOTO, S. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 5, p. 385-392, 2006.

ORTIZ, A. P.; GONZÁLEZ, D.; RAMOS, J. *et al.* Association of marijuana use with oral HPV infection and periodontitis among Hispanic adults: Implications for oral cancer prevention. **Journal of Periodontology Online**, 2018.

ORTIZ, A. P.; TAMAYO, V.; SCORSONE, A. *et al.* Prevalence and correlates of cervical HPV infection in a clinic-based sample of HIV-positive Hispanic women. **Papillomavirus Research**, v. 4, p. 39-44, 2017.

OSAZUWA-PETERS, N.; WANG, D. D.; NAMIN, A. *et al.* Sexual behavior, HPV knowledge, and association with head and neck cancer among a high-risk group. **Oral Oncology**, v. 51, p. 452-456, 2015.

PATTANSHETTY, S.; KOTRASHETTI, V. S.; NAYAK, R. *et al.* PCR based detection of HPV 16 and 18 genotypes in normal oral mucosa of tobacco users and non-users. **Biotechnic & Histochemistry**, v. 89, n. 6, p. 433-439, 2014.

PERES, A. L.; CAMAROTTI, J. R.; CARTAXO, M. *et al.* Molecular analysis and conventional cytology: association between HPV and bacterial vaginosis in the cervical abnormalities of a Brazilian population. **Genetics and Molecular Research**, v. 13, n. 3, p. 9497-9505, 2015.

PETERSEN, P. E. Oral cancer prevention and control – The approach of the World Health Organization. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4-5, p. 454-460, 2009.

PETTI, S. Lifestyle risk factors for oral cancer. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4-5, p. 340-350, 2009.

PINTO, V. M.; GOLUB, J. E.; TANCREDI, M. V. *et al.* Cervical cytology and histopathologic abnormalities in women living with AIDS in São Paulo, Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 57, n. 3, p. S212-S216, 2011.

PRABHU, S. R.; WILSON, D. F. Human papillomavirus and oral disease – emerging evidence: a review. **Australian Dental Journal**, v. 58, p. 2-10, 2013.

PRINGLE, G.A. The Role of Human Papillomavirus in Oral Disease. **Dental Clinics of North America**, v. 58, p. 385-399, 2014.

RAHIMZADEH, S.; NADERIMAGHAM, S.; RAHANI-RASAF, M. *et al.* Burden of Sexually Transmitted Infections in Iran from 1990 to 2010: Results from the Global Burden of Disease study 2010. **Archives of Iranian Medicine**, v. 19, n. 11, nov. 2016.

READ, T. R.; HOCKING, J. S.; VODSTRCIL, L. A. *et al.* Oral human papillomavirus in men having sex with men: risk-factors and sampling. **PLOS ONE**, v. 7, n. 11, p. e49324, 2012.

RETTIG, E. M.; D'SOUZA, G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 24, p. 379-396, 2015.

RICHTER, K. L.; van RENSBURG, E. J.; van HEERDEN, W. F. P. *et al.* Human papilloma virus types in the oral and cervical mucosa of HIV-positive South African women prior to

antiretroviral therapy. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 37, p. 555-559, 2008.

ROCHE DIAGNÓSTICS. **Roche Molecular Diagnostics**. North America, USA. Disponível em: <<https://molecular.roche.com/>>. Acessado em 05 jan. 2018.

RODRIGUES-JÚNIOR, A. L.; CASTILHO, E. A. de A epidemia de AIDS no Brasil 1991-2000: descrição espaço temporal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 4, p. 312-317, jul-ago. 2004.

ROVERS MEDICAL DEVICES B.V. Rovers® Cervex-Brush® Combi – More than twice the yield of endocervical cells with less than half the effort. Lekstraat, Netherlands. Disponível em: <https://www.roversmedicaldevices.com/wpcontent/uploads/2016/07/ROVER0140_FOLDE R-CERVEX-BRUSH-COMBI.pdf>. Acessado em 05 jan. 2018.

RUBACK, M. J. C. *et al.* Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. **São Paulo Medical Journal**, v. 130, n. 5, p. 307-313, 2012.

SAGHRAVANI, N.; GHAZVINI, K.; BABAKOOHI, S. *et al.* Low prevalence of high risk genotypes of human papilloma virus in normal oral mucosa, oral leukoplakia and verrucous carcinoma. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 69, n. 6, p. 406-409, 2011.

SANJOSÉ, S. de; DIAZ, M.; CASTELLSAGUÉ, X. *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 7, p. 453-459, 2007.

SATHISH, N.; WANG, X.; YUAN, Y. Human Papillomavirus (HPV) - associated Oral Cancers and Treatment Strategies associated Oral Cancer. **Journal of Dental Research**, v. 93, n. 5, p. 1, jul. 2014.

SCHILLER, J. T; MÜLLER, M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. **Lancet Oncology**, v. 16, p. e 217-e 225, 2015.

SCULLY, C.; BAGAN, J. Oral squamous cell carcinoma overview. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4-5, p. 301-308, 2009.

ŠEMBERA, M.; RADOCHOVÁ, V.; SLEZÁK, R. Dental and oral lesions in HIV-positive individuals in East Bohemia – Czech Republic, single centre experience. **ACTA Medica**, v. 58, n. 4, p. 123-127, 2015.

SHAH, J. P.; GIL, Z. Current concepts in management of oral cancer – Surgery. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4-5, p. 394-401, 2009.

SIMONSEN, M.; FREGNANI, J. H. T. G.; RESENDE, J. C. P. *et al.* Comparasion of Cervex-Brush® Combi and Cytobrush + Ayres Spatula combination for cervical sampling in liquid-based cytology. **Public Library of Science One**, v. 11, n. 10, p. 1-13, 2016.

SIQUEIRA, J. D.; ALVES, B. M.; PRELLWITZ, I. M. *et al.* Identification of novel human papillomavirus lineages and sublineages in HIV/HPV-coinfected pregnant women by next-generation sequencing. **Virology**, v. 493, p. 202-208, 2016.

SMITH, J. H. F. Bethesda 2001. **Cytopathology**, v. 13, p. 4-10, 2002.

SOARES, G. B.; GARBIN, C. A. S.; ROVIDA, T. A. S. *et al.* Oral health associated with quality of life of people living with HIV/AIDS in Brazil. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 12, n. 28, p. 1-9, 2014.

SOLOMON, D.; DAVEY, D.; KURMAN, R. *et al.* The 2001 Bethesda System – Terminology for reporting results of cervical cytology. **Journal of American Medical Association**, v. 287, n. 16, p. 2114-2119, apr. 2002.

SOUZA, P. K. R. de; TORRES, D. V. M.; MIRANDA, K. C. L. Vulnerabilidades presentes no percurso vivenciado pelos pacientes com HIV/AIDS em falha terapêutica. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 66, n. 2, p. 202-207, 2013.

STANLEY, M. HPV - immune response to infection and vaccination. **Infections Agents and Cancer**, v. 5, p. 1-6, 2010

STEINAU, M.; REDDY, D.; SUMBRY, A. *et al.* Oral sampling and human papillomavirus genotyping in HIV-infected patients. **Journal of Pathology and Medicine**, v. 41, n. 4, p. 288-291, 2012.

TADDEI, T. H.; RE 3RD, V. L.; JUSTICE A. C. HIV, Aging, and Viral Coinfections: Taking the Long View. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 13, p. 269-278, 2016.

TARDIF, K. D.; PYNE, M. T.; MALMBERG, E. *et al.* Cervical cytology specimen stability in Surepath preservative and analytical sensitivity for HPV testing with the cobas and Hybrid Capture 2 Tests. **PLOS ONE**, v. 11, n. 2, p. 1-12, 2016.

UNAIDS. **UNAIDS 2017 – Reference**. Geneva. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2017.

VACHAROTAYANGUL, P.; RUNGSIYANONT, S.; LAM-UBOL, A. *et al.* Higher prevalence of oral human papillomavirus infection in HIV-positive than HIV-negative Thai men and women. **Cancer Epidemiology**, v. 39, p. 917-922, 2015.

van DER WALL, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. **Oral Oncology**, v. 46, p. 423-425, 2010.

van MONSJOU, H. S.; SCHAAPVELD, M.; van DEN BREKEL, M. W. M. *et al.* The epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma in The Netherlands during the era of HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. Is there really evidence for a change? **Oral Oncology**, v. 51, p. 901-907, 2015.

VOGT, S. L.; GRAVITT, P. E.; MARTINSON, N. A. *et al.* Concordant oral-genital HPV infection in South Africa couples: evidence for transmission. **Frontiers in Oncology**, v. 3, p. 1-7, 2013.

WANG, J. W.; RODEN, R. B. S. Virus-like particles for the prevention of human papillomavirus associated malignancies. **Expert Review of Vaccines**, v. 12, p. 1-22, 2013.

WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4-5, p. 309-316, 2009.

WESTRA, W. H. Detection of human papillomavirus in clinical samples. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 45, p. 765-777, 2012.

WESTRA, W. H. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: The impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. **Head and Neck Pathology**, v. 3, n. 1, p. 78-81, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Sexually transmitted infections. Department of Reproductive Health and Research **World Health Organization**. Geneva, 2014. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112323/1/WHO_RHR_14.10_eng.pdf>. Acessado em 13 dez. 2016.

YANG, E. J.; QUICK, M. C.; HANAMORNROONGRUANG, S. *et al.* Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: a proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk. **Modern Pathology**, v. 28, n. 7, p. 994-1000, 2015.

ZHENG, C. M.; GE, M. H.; ZHANG, S. S. *et al.* Oral cavity cancer incidence and mortality in China, 2010. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 11, p. 149-154, 2015.


ZHOU, H.; ZHANG, W.; ZHANG, C. *et al.* Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in Chinese women between 1991 and 2016: A systematic review. **Journal of Infection**, 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A – FICHA DE AVALIAÇÃO GERAL DA PESQUISA

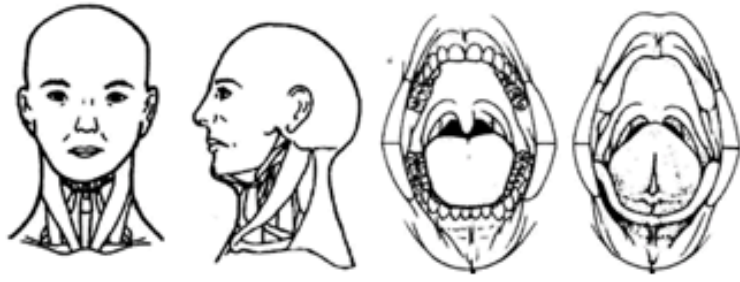
FORMULÁRIO DE PESQUISA: HPV		N. entrevista: _____
Data da entrevista: _____ / _____ / _____		DEN / /
Nome:		Nome
Pront:		Pront
Rua	N.	
Bairro:		
Município:		Mun
Telefone para contato: () _____		Tel
Autoriza contato pelo telefone: 1. () Sim 2.() Não		Aut
DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS		
Sexo: 1()M, 2()F		SEX
Data de Nascimento: _____ / _____ / _____		DN / /
Cor (autoinformada): 1() Branca, 2() Preta, 3() Amarela, 4() Parda, 5() Indígena		RAC
Escolaridade em anos: _____ (Zero se não estudou)		ESC
Estado Civil? 1() Solteiro, 2() Casado/Vive junto/União consensual/Amasiado, 3() Divorciado/Separado, 4() Viúvo.		ECI
Qual é a sua religião? 1() Católica; 2() Evangélica; 3() Espírita; 4() Outra 5() Sem Religião		REL
Situação Ocupacional: 1() Empregado, 2() Desempregado 3() Aposentado, 4() Afastado 5() Dona de casa		OCU
Número de pessoas que moram no mesmo domicílio: _____		NPD
Renda mensal da família (Somar todos os rendimentos): RS _____		RMF
HABITOS DE SAUDE		
Na última semana você tomou alguma bebida alcoólica? (pelo menos 8 copos de bebida alcoólica) 1() Sim, bebo todos os dias; 2() Não; 3() Sim, bebo pelo menos umas vez na semana; 4() bebo menos de uma vez no mês; 88() Não sabe/Não quero responder		CBA
Você já usou ou usa algum tipo de droga ilícita? 2() Não; 1() Sim. Maconha; 3() Sim, Cocaína; 4() Sim, Crack; 5() Sim, droga injetável; 6() Outras: _____		DI
Você fuma? 2() Não 1() Sim, cigarro de papel; 3() sim, cigarro de palha; 4() sim, cachimbo Número de cigarro por dia: _____ (Zero de não fuma)		Fuma
Você masca fumo? 1() sim; 2() Não		Ncigar
		Mfum
OBS: SE HIV + Continue as questões a seguir. Se Não, vá para outra folha		
DADOS CLÍNICOS		
Tempo de Diagnóstico HIV Positivo? (em meses/anos) _____		DHV
Qual sua categoria de exposição? 1() Sexual, 2() T.Vertical, 3() Sanguínea/transusão, 4() Sanguínea/UDE, 5() Acidente perf/cort 6() Outro		CTE
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (respondido apenas para aqueles em uso da TARV)		
Em uso de TARV há quantos meses? (0=Não usa TARV)		TRV
Qual o n° de comprimidos que você toma ao dia (TARV): N= _____ (0=Nenhuma)		CMP
Qual a posologia (frequência da dose): _____		POS
Número de Internações por complicações do HIV? (desde o diagnóstico) N= _____		NIH
DADOS LABORATORIAIS		
CD4 _____		CD4
CD4, Data (DD/MM/AA)		CDD8 / /
CD8 _____		CD8
CD8 Data (DD/MM/AA)		CDD8 / /
CARGA VIRAL		
Carga Viral _____		CAV
Carga Viral, Data (DD/MM/AA)		CVD / /

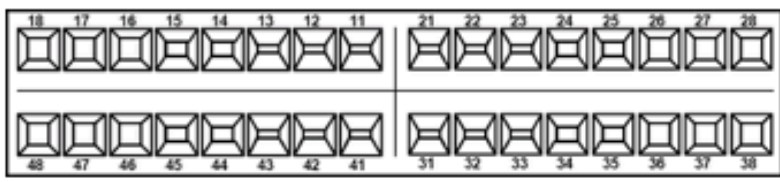
DADOS SEXUAIS E REPRODUTIVOS	
Qual sua orientação sexual? 1()Heterossexual 2() Homossexual 3() Bissexual	ORS _____
Vida sexual Ativa: 1 () sim 2 () não	NPS _____
Se sim: Nº de parceiros nos últimos 3 meses: _____ Nº de parceiros nos últimos 12 meses: _____	NPSU _____
Idade da 1ª relação sexual: _____	IPRS _____
Mora com parceiro? 1()Sim 2()Não	MCP _____
Qual a sorologia anti-HIV do seu parceiro atual? 1()Positiva, 2()Negativa, 3()Não sabe/Não fez, 4()Sem parceiro	SORP _____
Prática sexual: 1()Oral, 2()Anal, 3()Vaginal, 4() Duas ou mais formas	PS _____
Uso de preservativo nas relações: 1()Oral; 2()Anal, 3()Vaginal, 4() Todas as formas; 5() Vaginal/Anal; 6() Vaginal/Oral; 7() Anal/oral; 8() sem uso de preservativo	UPres _____
História prévia de Infecção Sexualmente Transmissíveis: 1()Sim 2() Não; 88()Não sabe/Desconhece	ITG _____
Sim. Tipo: 3()HPV; 4()Sífilis; 5()Gonorréia; 6()Vaginose; 7()Candidíase; 8()Tricomoníase; 9()Outra: _____	ITRT _____
Tratamento? 1() Sim; 2() Não; 88()Não sabe/Desconhece	TRDST _____
História de IST do Parceiro(a) atual? 1()Sim, 2()Não, 88()Não sabe/Desconhece	HDST _____
Sim: Tipo: 3() HPV; 4()Sífilis; 5()Gonorréia; 6()Vaginose; 7()Candidíase; 8()Tricomoníase; 9() Outras: _____	ITRPDST _____
Tratamento? 1() Sim; 2() Não 88() Não sabe/Desconhece	TRDSTP _____
Utiliza método contraceptivo? 1()Sim, 2() Não,	MC _____
Sim: ()4.Oral; ()5.injetável; ()6.DIU; ()7.diafragma; ()8.camisinha; ()9.Outro: _____	TM _____
PREVENÇÃO DO CANCER GINECOLOGICO	
Realizou alguma vez a Prevenção do câncer anteriormente? 1()Sim, 2()Não, 3()Não sabe/Desconhece	PCG _____
Há quanto tempo realizou a última prevenção? 1() ≤1 ano 2() 2 anos 3()3-5 anos 4() ≥ 6 anos 5. ()Nunca realizou	TPREV _____
**Após o diagnóstico de HIV você realizou o exame de prevenção? 2() Não, 1. ()Sim, com resultados normal; 3. ()Sim, com resultados alterado TRATADO; 4. ()Sim, com resultados alterado NÃO tratado.	DPREV _____
História de Câncer ginecológico na família? 1()Sim, 2()Não, 88()Não sabe/Desconhece	HCAN _____
Data da última menstruação: _____	DUM ___/___
Ciclo menstrual: 1() regular; 2() irregular;	CM _____
Tomou vacina contra o HPV? 1()Sim, 2()Não,	VHPV _____
DADOS ESPECÍFICOS GESTAÇÃO (se houve gravidez na vida)	
G _____ P _____ A _____.	G__P__A__
Tipo de parto: 1.() normal; 2.() cirúrgico	TP _____
Aborto: 1. () espontâneo, 2. () provocado	AB _____
Intervalo da última gestação (anos): _____	IUG _____
Última Gestação Planejada: 1. () Sim; 2. () Não; 3. () Sem filhos	GESP _____
Número de filhos? _____ (0=nenhum)	NF _____
**Filho nascidos na vigência do HIV/AIDS: 1.() Sim; 2. () Não; 3. () Sem filhos	FNH _____
** Pergunta específica para mulheres com HIV	

EXAME FÍSICO: GERAL, GENITAL E CITOPATOLÓGICO	
Exame Físico	
Peso (kg):	Pe _____
Altura (cm):	Alt _____
Pressão Arterial (mmhg):	Pa _____
Condições gerais da cabeça:	
Boca: 1-Sem alterações; 2- Lesões/úlceras; 3- Verrugas; 4- Gengivite; 5-Outros: _____	BOC _____
Cabeça: 1-sem alterações; 2- lesões/úlceras; 3-alopécia; 4- outros	CAB _____
Condições gerais da pele dos genitais:	
Vulva: 1.() Sem alterações; 2.() Hiperemia; 3.() Vesículas; 4. () Verrugas; 5- Manchas eritematosas (roséolas); 6.() Ulcerações; 7. () Outros: _____	VUL _____
Se verrugas: 1.() múltiplas 2.() única	VER _____
Se Úlceras: 1.() múltiplas 2.() única	ULC _____
Se vesículas: 1.() múltiplas íntegras e rompidas; 2.() múltiplas rompidas; 3. () múltiplas íntegras; 4. () outro	VES _____
Se Corrimento uretral: 1. () Sim; 2.() Não	CORU _____
Se Sim: Quantidade: 1. () pouco; 2. () moderado; 3.() abundante	CRUQ _____
Se Sim: Cor: 1. () amarelo; 2. () branco; 3. () esverdeado; 4. () marrom; 5. () outro: _____	CRUC _____
Se Sim: Odor: 1. () Sim; 2. () Não	CRUO _____
Períneo: 1.() Sem alterações 2.() Hiperemia 3.() Tumorações 4.() Ulcerações 5.() Vesículas 6. () Verrugas; 7- Outros: _____	PER _____
Se verrugas: 1.() múltiplas 2.() única	PERVE _____
Se Úlceras: 1.() múltiplas 2.() única	PERU _____
Se vesículas: 1.() múltiplas íntegras e rompidas; 2.() múltiplas rompidas; 3. () múltiplas íntegras; 4. () outro	PERV _____
Parede vaginal: 1.() Sem alterações 2.() Hiperemia 3.() Tumorações 4.() Ulcerações 5.() Vesículas 6. () Verrugas; 7- Outros: _____	PV _____
Fundo Vaginal: 1.() Sem alterações 2.() Hiperemia 3.() Tumorações 4.() Ulcerações 5.() Vesículas; 6. () Verrugas; 7- Outros: _____	FV _____
Conteúdo vaginal: 0. () ausente ou escasso; 1. () mucoso; 2. () branco; 3. () amarelado; 4. () esverdeado; 6. () sanguinolento; 7. () acinzentado; 8. () bolhoso; 9. () outros: _____	CV _____
Colo: 1.() Sem alterações 2.() Hiperemia; 3.() Pólipo; 4.() Verruga; 5. () Úlcera; 6.() outro: _____	COLO _____
Colo mobilização: 1. () Sem alterações; 2. () Dor à mobilização;	COM _____
Muco cervical: 0. () límpido; 1. () purulento; 2. () sanguinolento; 3=outros: _____	MUCO _____
Teste de Shiller: 1.() Positivo; 2.() Negativo; 3.() Duvidoso	SHI _____
Iodo: () 0= Negativo; () 1=positivo; () 2=débil	<div style="text-align: center;">  </div> IODO _____
Data para o retorno: ____/____/____	DRET _____
Comparecimento: 1. () Sim; 2. () Não; 3. () Convocado	COMP _____

Resultados:	
Colpocitologia: 0=normal; 1=ectopia; 3=ZNT; 4=DC colo; 5=ZTA; 6=suspeita CA invasor;	CITO ____
Outros achados: (0/1/9)	OUC ____
() Colpite focal; () Colpite difusa/micropapilar; () Atrofia; () Sequela de cauterização	
Epitélios representado na amostra (1=escamoso; 2=glandular; 3=metaplásico)	EPIT ____
Diagnóstico descritivo: 0=dentro dos limites de normalidade; 1=Alterações benignas ou reparativas; 3=inflamação; 4= metaplasia	DIAD ____
Atipias celulares (cél. Atípicas de significado indeterminado) 1=escamosas/possivelmente não neoplásica; 2= glandulares/possivelmente não neoplásica; 3=de origem indefinida//possivelmente não neoplásica	ATIC ____
Atipias em células escamosas 1=lesão intra-epitelial de baixo grau (HPV e NIC I); 2= lesão intra-epitelial de alto grau (NIC II e NIC III); 3=LIAG; 4=Carcinoma epidermóide invasor)	ATIE ____
Atipias em células glandulares 1=Adenocarcinoma "in situ"; 2=Adenocarcinoma invasor: Cervical; 3=Adenocarcinoma invasor: Endometrial; 4 =Adenocarcinoma invasor: SOE; 5=Presença de cel. Endometriais (pós-menopausa ou > 40 anos, fora do período menstrual); Outras neoplasias malignas: _____)	ATIG ____
Resultado microbiologia: _____	MICRO ____
CERVICOGRAFIA DIGITAL	
Cervicografia digital (1=positivo; 2=negativo; 3=não conclusivo)	CDIG ____
Aspectos Colorimétricos	
Antes do teste do ácido acético 5%: Característica mucosa 1.()vermelho; 2.()branco tênue; 3.()branco médio; 4.()branco intenso	ATA ____
Depois do teste do ácido acético 5%: Característica mucosa 1.()vermelho; 2.()branco tênue; 3.()branco médio; 4.()branco intenso	DTA ____
Aspectos Morfológicos	AMORF ____
E 32.3 ()vegetante; E 32.4 ()úlceras; E 32.5 ()mácula; E 32.6 ()pápula	
E 32.7 ()lesão única; E 32.8 ()múltiplas lesões	
E 32.9 ()tamanhos variados; E 33 ()tamanhos uniformes	
E 33.1 ()bordos bem delimitados; E 33.1 ()bordos imprecisos;	
E 33.2 ()bordos mistos; E 33.3 ()não visualizados.	
E 33.4()filiforme; E 33.5()circular; E 33.6()geográfico	
PARÂMETROS FOTOGRÁFICOS	
IMAGENS CERVICOGRAFIA	

APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA

AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA			
EXAME FÍSICO			
			
Envolvimento de linfonodos? 2 () Não; 1 () Sim, cadeia I; 1 () Sim, cadeia II; 1 () Sim, cadeia III; 1 () Sim, cadeia IV			
Obs: _____			
ALTERAÇÕES INTRAORAIS:			
Forma: 1() Tumor / 2() Nódulo / 3() Pápula / 4() Placa / 5() Macha / 6() Úlcera / 7() Erosão / 8() outro: _____			
Superfície: 1() Normal / 2() Verrucosa; 3() Aveludada / 4() Ulcerada; 5() outro: _____			
Implantação: 1() Sésstil / 2() Pedunculada; 3() Submucosa; 4() Intraóssea			
Cor: 1() Normal / 2() Branca; 3() Vermelha / 4() Preta; 5() Combinada: _____ 6() outro: _____			
Consistência: 1() Flutuante / 2() Fibrosa / 3() Amolecida ; 4() Endurecida ; 6() outro: _____			
Contornos: 1() Bem definido / 2() Mal definido			
Tamanho: _____		Localização: _____	
Tempo de evolução: _____		Lesão é destacável? () Sim; () Não	
Hipótese Diagnóstica: _____			
Diagnóstico Diferencial: _____			
ODONTOGRAMA:			
Obs: _____			

			
C	P	O	CPOD

() **COLETA POR SWAB:** Data da coleta: ____/____/____

Localização: () Mucosa Jugal direita e esquerda ou () Outro: _____

() **LESÕES COM NECESSIDADE DE BIÓPSIA:** Data biópsia: ____/____/____

DESCRIÇÃO CLÍNICA:	
Forma: () Tumor / () Nódulo / () Pápula / () Placa / () Macha / () Úlcera / () Erosão / () outro: _____	Superfície: () Normal / () Verrucosa / () Aveludada / () Ulcerada / () outro: _____
Implantação: () Sésil / () Pedunculada / () Submucosa / () Intraóssea	Cor: () Normal / () Branca / () Vermelha / () Preta / () Combinada: _____ () outro: _____
Consistência: () Flutuante / () Fibrosa / () Amolecida / () Endurecida / () outro: _____	Contornos: () Bem definido / () Mal definido Localização: _____
Tamanho: _____ Tempo de evolução: _____	H.D: _____ D.D: _____

Obs: _____

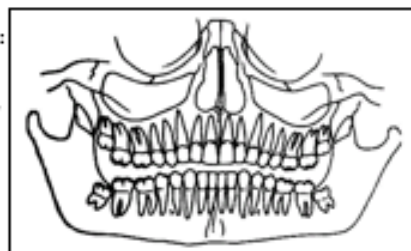
RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO: _____

() **REALIZOU FOTO INTRAORAL:** () Oclusão frontal; () Lesão intraoral

() **EXAMES IMAGINOLÓGICOS** (se houver necessidade):

Tipo(s): _____

Interpretação: _____



01. RECEBEU ALGUMA INFORMAÇÃO SOBRE CÂNCER DE BOCA? () SIM ou () NÃO

1.1 Se SIM por quem? () Rádio, () Dentista, () Médico, () Enfermeiro, () Agente de saúde, () Outro:

02. FUMA? () SIM, () Parei de Fumar; () Nunca Fumei

2.1. TEMPO DE FUMO: () Nunca; () 0,1 – 9 anos; () 10 – 19,9 anos; () 20 – 29,9 anos; () ≥ 30 anos; () NI

2.1. MÉDIA DE CIGARROS AO DIA: () nenhum; () até 5 cigarros; () 6-10 cigarros; () 11-20 cigarros; () > 20 cigarros

03. INGERI BEBIDA ALCOÓLICA? () SIM, () Parei de beber; () Nunca bebi

3.1. TEMPO DE ÁLCOOL: () Nunca; () 0,1 – 9 anos; () 10 – 19,9 anos; () 20 – 29,9 anos; () ≥ 30; () NI

3.2 TIPO DE BEBIDA: () Destilada; () Fermentada; () Compostos; Qual?: _____

04. TRABALHA EXPOSTO AO SOL? () SIM ou () NÃO

4.1. Se SIM, se protege? () Chapéu; () Protetor solar; () Protetor labial; () Outro: _____

05. USA PRÓTESE DENTÁRIA? () NÃO; () SIM, qual tipo? _____

NOME PACIENTE: _____ DATA: ____/____/____

TELEFONE: _____

LOCAL: () MEIRELES; () CEDEFAM.

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de consentimento Livre e esclarecido (TCLE)

Estamos desenvolvendo uma pesquisa intitulada: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO, ANÁLISE DE COMPORTAMENTO SEXUAL E AVALIAÇÃO MOLECULAR DE LESÕES ORAIS ASSOCIADAS AO PAPILOMA VÍRUS HUMANO EM MULHERES COM INFECÇÃO HIV/AIDS. Assim, gostaríamos de contar com a sua participação, permitindo perguntas sobre dados de sua saúde clínica e sexual, além de realizar coleta do material cérvico uterino e da boca. Vale ressaltar, que em algum momento você poderá sentir-se constrangida com as perguntas relacionadas à sexualidade. Informamos que pesquisa não envolve nenhum risco a seus integrantes, apenas avaliação clínica e coleta do material, e que você pode desistir da mesma, em qualquer momento sem que isso acarrete quaisquer penalidades. Se necessário, pode entrar em contato com os coordenadores da pesquisa: Profa. Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves, fone: (85) 99907-5262 ou Prof. Dr. Fabrício Bitu Sousa, fone: (85) 99963-1871.

Assinatura Coordenador

Assinatura Pesquisador

Observações:

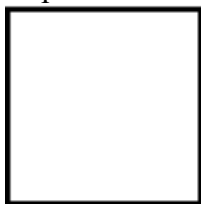
- Minha identidade será preservada com o anonimato;
- Participo do projeto como voluntário;
- Não deve resultar, para mim, qualquer dano de ordem física, moral ou social durante e após a coleta dos dados;
- Poderei desistir de minha participação em qualquer fase do projeto, não podendo a minha decisão ser contestada por coordenador ou por quaisquer outras pessoas nele envolvidas.

Eu, _____,
RG _____, brasileira, moradora do município de _____,
estado do Ceará, fui devidamente esclarecida sobre a pesquisa intitulada: “Estudo epidemiológico, análise de comportamento sexual e avaliação molecular de lesões orais associadas ao papiloma vírus humano em mulheres com infecção HIV/AIDS” Declaro, que após ter entendido o que me foi explicado em detalhes, pelo pesquisador, e ciente de que em qualquer momento posso pedir novos esclarecimentos e que em qualquer momento posso também retirar o meu consentimento. Estou ciente de que por ser uma participação voluntária e sem interesse financeiro, não terei direito a nenhuma remuneração e/ou indenização. Diante do exposto, consinto voluntariamente em participar desta pesquisa. Concordo com os procedimentos adotados pelos pesquisadores, estabelecendo que serão coletados dados referentes à minha pessoa. Estou informada de que meu tratamento será realizado durante a realização da pesquisa.

Fortaleza, ____/____/____

Assinatura Representante Legal ou testemunha

Digital:



Assinatura do sujeito da pesquisa

Digital:



Para esclarecer dúvidas poderá ser consultado:

Profa. Dr. Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves, Cirurgiã-Dentista

Me. Thales Salles Angelim Viana, Cirurgião-Dentista

Rua Ciro Monteiro, 282 – Cambéba – fone: (85) 988072410 ou (85) 999023252.


e-mail para contato: thalesalles@yahoo.com.br

APÊNDICE D – LAUDO DO EXAME CITOPATOLÓGICO DO COLO DO ÚTERO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS PROF. DR. EURICO LITTON PINHEIRO DE FREITAS			
<hr/> LAUDO DO EXAME CITOPATOLÓGICO DO COLO DO ÚTERO <hr/>			
Unidade de saúde:	Centro de Desenvolvimento Familiar – CEDEFAM	Coleta:	
Município:	Fortaleza	UF:	Ceará
Exame:	Citologia do colo do útero	Pront:	
<hr/> Nome: Nascimento: Idade: Endereço: Número: Complemento: Município: FORTALEZA UF: CE Telefone: Laboratório: Laboratório De Análises Clínicas E Toxicológicas Prof. Dr. Eurico Litton Pinheiro De Freitas - LACT Município: Fortaleza UF: Ceará Recebimento:			
<hr/> RESULTADO DO EXAME <hr/>			
Adequabilidade do Material: Epitélios representados na amostra: Diagnóstico Descritivo: Microbiologia:			
<hr/> CONCLUSÃO <hr/>			
<div style="text-align: right; font-size: small;">Assinatura e Carimbo</div>			
Data da liberação do laudo: Responsável pelo resultado: Drª. RITA DE CÁSSIA CARVALHO BARBOSA CRF: 976 UF: CE			

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HUMANA

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ/ PROPESQ </div>  </div>								
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP								
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA								
Título da Pesquisa: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO, ANÁLISE DE COMPORTAMENTO SEXUAL E AVALIAÇÃO MOLECULAR DE LESÕES ORAIS ASSOCIADAS AO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES COM INFECÇÃO HIV/AIDS.								
Pesquisador: Ana Paula Negreiros Nunes Alves								
Área Temática:								
Versão: 1								
CAAE: 18060413.1.0000.5054								
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ								
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio								
DADOS DO PARECER								
Número do Parecer: 329.630								
Data da Relatoria: 26/06/2013								
Apresentação do Projeto:								
<p>No Brasil, o número de casos novos de câncer do colo do útero esperados para o ano de 2012 é de 17.540, com risco estimado de 17 casos a cada 100 mil mulheres. Em relação aos estados do Nordeste, o Ceará ocupa o quinto lugar em número de casos estimados para 2012, com taxa bruta de 18,89 casos/100.000 mulheres. O presente estudo tem por objetivo realizar um levantamento epidemiológico, análise de comportamento sexual e avaliação molecular de lesões orais associadas ao papilomavírus humano em mulheres com infecção com HIV/AIDS, que posteriormente serão comparados a dados relacionados a infecções cervicais de dois grupos de mulheres, sendo um formado por pacientes HIV positivas e outro de mulheres soronegativas para o HIV. O estudo constará de duas fases, uma retrospectiva e quantitativa, realizada por meio do levantamento de biópsias de pacientes de ambos os sexos portadores de lesões orais associadas a provável infecção por HPV no período de 1994 a 2012, e cadastrados no Serviço de Biópsia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina (UFC). Lesões benignas</p>								
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127</td> <td style="border: none;">CEP: 60.430-270</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Bairro: Rodolfo Teófilo</td> <td style="border: none;">Município: FORTALEZA</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">UF: CE</td> <td style="border: none;">E-mail: comepe@ufc.br</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Telefone: (85)3366-8344</td> <td style="border: none;">Fax: (85)3223-2903</td> </tr> </table>	Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127	CEP: 60.430-270	Bairro: Rodolfo Teófilo	Município: FORTALEZA	UF: CE	E-mail: comepe@ufc.br	Telefone: (85)3366-8344	Fax: (85)3223-2903
Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127	CEP: 60.430-270							
Bairro: Rodolfo Teófilo	Município: FORTALEZA							
UF: CE	E-mail: comepe@ufc.br							
Telefone: (85)3366-8344	Fax: (85)3223-2903							
<small>Página 01 de 04</small>								

Continuação do Parecer: 329.630

(papiloma escamoso) e malignas (carcinoma de células escamosas em pacientes abaixo de 50 anos) serão selecionadas e submetidas a teste de biologia molecular (PCR). Na outra fase, de caráter prospectivo e observacional, mulheres com diagnóstico de HIV e presença de lesões orais e/ou genitais de HPV, encontradas no período de novembro de 2013 a novembro de 2014, serão submetidas à avaliação de comportamento sexual, incluindo hábitos rotineiros e práticas de risco a infecção por DSTS. Além disso, será realizada coleta de material a fresco dos sítios de lesões existentes quer na cavidade oral ou região genital. Como grupo controle será utilizada avaliação da cavidade oral/região genital de mulheres não HIV mas portadoras de HPV. Serão utilizados os kits comerciais da ROCHE, de uso conforme a especificação do fabricante, para processamento no sistema Cobas® 4800 que realiza a detecção simultânea de 12 genótipos de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) e identifica separadamente HPV tipos 16 e 18. Os resultados serão dados como positivo para HPV 16, HPV 18 e outros HPV de alto risco. Espera-se, ao final do estudo, encontrar níveis significativos de DNAHPV, nas amostras selecionadas, mostrar a associação de hábitos sociais com um perfil epidemiológico específico para o HPV, bem como verificar se há correlação positiva entre a patogênese de lesões em cavidade oral/região genital e a co-infecção por HPV nos grupos HIV e não HIV.

Objetivo da Pesquisa:

Realizar estudo epidemiológico, análise de comportamento sexual e avaliação molecular de lesões orais associadas ao papilomavírus humano em mulheres com infecção com HIV/AIDS.

Objetivo Secundário:

¿ Descrever um perfil epidemiológico de infecção por HPV associado às práticas sexuais em mulheres com HIV/AIDS; ¿ Avaliar o padrão de comportamento sexual de pacientes do sexo feminino com HIV/AIDS com diagnóstico sugestivo de HPV em região oral e cervical. ¿ Determinar a prevalência de HPV em lesões benignas e malignas de boca em pacientes do sexo feminino e masculino, segundo as variáveis de idade e localização; ¿ Determinar a prevalência de HPV em lesões benignas e malignas da região oral em

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 329.630

pacientes do sexo feminino com HIV/AIDS; ̂

Determinar a prevalência de HPV em lesões benignas e malignas da região cervical em pacientes do sexo feminino com HIV/AIDS; ̂ Identificar os

subtipos de HPV mais prevalentes da região oral e cervical; ̂ Avaliar a ocorrência simultânea de lesões orais e cervicais com subtipos de HPV em

pacientes do sexo feminino com HIV/AIDS; ̂ Caracterizar as lesões benignas e malignas da mucosa oral e cervical associadas ao HPV segundo a idade e sítio anatômico

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Essa pesquisa não acarretará nenhum risco aos pacientes, pois a coleta de dados não modifica a rotina de diagnóstico e tratamento das

participantes da pesquisa. Além disso, os blocos selecionados no período de 1994 a 2012 constituem material permanente de custódia do

Departamento de Patologia e Medicina Legal (DPML) sem a participação direta dos pacientes, ressalta-se que para estes casos será assegurado o

sigilo quanto aos dados coletados de laudos histopatológicos do material parafinado.

Benefícios:

A caracterização do perfil epidemiológico e clínico de lesões orais de HPV em mulheres com SIDA/AIDS, auxiliará a busca ativa de lesões suspeitas

na atenção primária pelas equipes de saúde da família (ESF), além disso devido a possibilidade de associação do HPV com neoplasias de cavidade

oral, os dados poderão utilizados para o planejamento e execução de atividades coletivas que irão levar a um maior índice diagnóstico do câncer de

boca. Adicionalmente o planejamento terapêutico poderá ser guiado de acordo com a definição da patogênese dos tumores malignos de boca

associados a infecções virais. De uma forma mais abrangente e integrada as inovações tecnológicas e terapêuticas, este estudo também se propõe

a obter resultados consolidados que reflitam as características regionais do câncer de boca na nossa realidade, além de desenvolver estudos

laboratoriais inovadores que permitam entender melhor o comportamento biológico do câncer oral e cervical associado ao HPV, podendo abrir

horizontes para estudos de diagnóstico precoce do mesmo. Trabalhos que ampliem e otimizem as

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 329.630

redes de diagnóstico e de tratamento das neoplasias orais e cervicais são importantes e o envolvimento conjunto dos diversos níveis de atenção em saúde propiciando obter melhores prognósticos e tratamentos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para área de saúde da mulher. Há coerência entre objetivos e metodologia. Descrição clara e detalhada do procedimento de coleta de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pesquisadora apresentou: projeto detalhado, folha de rosto, TCLE, Carta solicitando apreciação do projeto ao COMEPPE com assinatura do pesquisador, termo de fiel depositário, autorização dos locais onde será realizada a pesquisa, declaração de concordância com assinaturas dos pesquisadores e bolsistas envolvidos

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FORTALEZA, 09 de Julho de 2013

Assinador por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2903 E-mail: comepe@ufc.br