



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

Dissertação de Mestrado

**CORRELAÇÃO ENTRE INFECÇÃO GENITAL POR
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E IMUNIDADE EM
MULHERES INFECTADAS PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO
DE CÉLULAS T HUMANAS TIPO-1 (HTLV-1)**

Sônia Sampaio Lôpo

Salvador - Bahia
2006



FOLHA DE APROVAÇÃO PELA
COMISSÃO EXAMINADORA



CORRELAÇÃO ENTRE INFECÇÃO GENITAL POR
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E IMUNIDADE EM
MULHERES INFECTADAS PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE
CÉLULAS T HUMANA TIPO-1 (HTLV-1)

**CORRELAÇÃO ENTRE INFECÇÃO GENITAL POR
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E IMUNIDADE EM
MULHERES INFECTADAS PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO
DE CÉLULAS T HUMANAS TIPO-1 (HTLV-1)**

COMISSÃO EXAMINADORA

Biblioteca Central de EBMSP/Fiocruz
Folha de Aprovação elaborada pela

Dissertação apresentada ao curso de
Pós-Graduação em Medicina e Saúde
Humana da Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública para
obtenção do título de mestre em
medicina.

Autor:

Sônia Sampaio Lôpo

Orientadora:

Prof^ª.: Dra. Maria Fernanda Rios
Grassi.

Salvador - Bahia
2006

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Central da EBMSP/FBDC

Lopô, Sônia Sampaio

L 864

Correlação entre infecção genital por Papilomavírus Humano (HPV) e imunidade em mulheres infectadas pelo Vírus Linfotrópico de Células T Humanas [manuscrito] / por Sônia Sampaio Lôpo. Salvador. 2006

82 f.

Dissertação (mestrado) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, Fundação Oswaldo Cruz.2006.

Orientadora: Prof. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi

1. Papilomavírus Humano (HPV) 2. Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV-1) 3. Captura Híbrida 4. Imunidade

I. Título

CDU: 616-006.52

L12681

616-006.52/11,02

2006

**FOLHA DE APROVAÇÃO PELA
COMISSÃO EXAMINADORA**

**CORRELAÇÃO ENTRE INFECÇÃO GENITAL POR
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E IMUNIDADE EM
MULHERES INFECTADAS PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE
CÉLULAS T HUMANAS TIPO-1 (HTLV-1)**

Sônia Sampaio Lôpo

FOLHA DE APROVAÇÃO

COMISSÃO EXAMINADORA

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

FBDC Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências

FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz.

FONTES DE FINANCIAMENTO

FAPESB - Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisa Gonçalo

Muniz.

“Para adquirir conhecimento, é preciso estudar, mas para adquirir sabedoria, é preciso observar.”

(Marilyn vos Savant)

Ao meu marido David e ao meu filho Victor,

Aos meus pais, Nanzir e Luércio,

*Aos meus irmãos: Annibal, Sylvia, Paulo e
Emmanuel,*

À minha prima Constança,

Com todo o meu amor.

AGRADECIMENTOS

À minha admirada e competente orientadora, professora **Maria Fernanda Rios Grassi**, por todo conhecimento transmitido, por sua ética, carinho e generosidade.

Ao professor **Bernardo Galvão Castro Filho**, pelo incentivo e disponibilização do Centro de HTLV.

À professora **Rita Elisabeth Mascarenhas**, pelo carinho e realização dos exames de linfoproliferação e carga proviral.

À **Geisa Pena**, estudante excelente, que colaborou na coleta de dados, pela sua dedicação.

Ao professor **Sérgio Arruda**, pelo carinho, disponibilidade e pela leitura do material de histopatologia.

Ao professor **Eduardo Ramos** pela disponibilização do Laboratório de Histopatologia da FIOCRUZ.

À Dra. **Lúcia Castro**, pela atenção e pelas leituras dos exames de citologia oncótica e microflora.

Aos meus **Queridos Colegas**, muito especiais, maravilhosos e inesquecíveis.

À professora **Ana Marice Ladeia**, pelo incentivo constante.

À Dra. **Maria Betânia P. Torralles**, pela realização das Capturas Híbridas, através do Laboratório DNA.

Às Dras. **Ivoneide Santana Rangel** e **Alessandra Lima Teixeira**, bioquímicas do laboratório DNA, pelo processamento do material de Captura Híbrida.

Ao professor **Carlos Alfredo Marcílio de Souza**, pelo aprendizado em metodologia científica.

À professora **Lucíola Crisóstomo**, pelo carinho e pelo exemplo.

Ao professor **Armênio Guimarães**, pelo aprendizado em pesquisa orientada.

À professora **Ceuci Nunes**, pela colaboração no ambulatório de HTLV-1 da FBDC.

Ao técnico de laboratório **Noilson Lázaro**, pelas coletas de sangue.

Às funcionárias **Sônia Quintela** e **Glória Maria Menezes**, por todo o apoio no ambulatório.

Aos funcionários da **secretária da pós-graduação**, pela dedicação.

Às **pacientes do Centro de HTLV**, através das quais pude realizar este trabalho.

À **Clínica de Assistência à Mulher (CAM)**, pelo incentivo.

À **FAPESB**, pelo auxílio financeiro para pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA ABREVIATURAS	II
LISTA DE FIGURA	III
LISTA DE TABELAS	IV
RESUMO	V
ABSTRACT	VI
INTRODUÇÃO	1
REVISÃO DE LITERATURA	4
HTLV	4
HPV	14
JUSTIFICATIVA	22
OBJETIVOS	23
Objetivo Geral	23
Objetivos Específicos	23
CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	24
RESULTADOS	30
DISCUSSÃO	43
CONCLUSÕES	51
LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
LISTA DE ANEXOS	58

Lista de Abreviaturas e Siglas

ASC-US	Atypical Squamous Cells Undetermined Significance (Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado)
CHTLV	Centro de HTLV
CMV	Citomegalovírus
CPM	Contagem Por Minuto
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxiribonucleico)
DSTs	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
ENV	Envelope
FBDC	Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FIPCC	Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia
JEC	Junção Escamo-colunar
HAM/TSP	HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (Mielopatia associada ao HTLV-1/ Paraparesia Espástica Tropical)
HIV	Human Immunodeficiency Vírus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HPV	Papilomavírus Humano
HTLV	Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 (Vírus Linfotrópico de Células T Humanas)
IFN γ	Interferon Gama
IL 2	Interleucina 2
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IUE	Incontinência Urinária de Esforço
LIE	Lesão Intraepitelial
LLTA	Adult T-cell Leukaemia/Lymphoma (Leucemia/ Linfoma das Células T do Adulto)
LTR	Long Terminal Repeats (Repetições Terminais Longas)
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells (Células Mononucleares do Sangue Periférico)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
PPD	Purified Protein Derived (Proteína Purificada do <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>)
pRB	Proteína do Retinoblastoma
RNA	Ribonucleic Acid (Ácido Ribonucléico)
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Lista de Figuras

Figura I.	Estrutura do HTLV	14
Figura II.	Interação entre o HTLV-1 e a célula hospedeira	15
Figura III.	Estrutura do genoma do HPV	22
Figura IV.	Célula coilocitótica	25
Figura V.	Proporção de mulheres infectadas ou não por HPV em relação aos métodos contraceptivos utilizados	41
Figura VI.	Proporção de mulheres infectadas por HPV e HTLV-1 em relação aos subtipos de HPV	45
Figura VII.	Resposta linfoproliferativa aos antígenos de memória	48

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Características gerais das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV 37
- Tabela 2.** Antecedentes ginecológicos das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV 38
- Tabela 3.** Características ginecológicas das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV 40
- Tabela 4.** Características da citologia cérvico-vaginal das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV 42
- Tabela 5.** Microflora vaginal das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV 43
- Tabela 6.** Características colposcópicas das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV 44
- Tabela 7.** Características histológicas do colo uterino das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV 45
- Tabela 8.** Características imunológicas das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV 47

Resumo

No Nordeste (Salvador) a infecção pelo Vírus Linfotrópico Humano de Células T (HTLV-1) é endêmica. Cerca de 2% da população geral está infectada e esta infecção atinge uma proporção de 9,3% das mulheres com idade superior a cinquenta anos. Os indivíduos infectados pelo HTLV-1 têm maior frequência de patologias infecciosas a exemplo da estromboloidíase, tuberculose e hanseníase, sugerindo um papel imunossupressor para este vírus. O Papilomavírus Humano (HPV), que é igualmente transmissível sexualmente, está estritamente relacionado ao câncer de colo uterino. Vários co-fatores que contribuem para o desenvolvimento do câncer cervical são identificados, dentre eles patologias que conduzem à imunossupressão.

No presente estudo, avaliamos a prevalência do HPV em mulheres infectadas pelo HTLV-1 e correlacionamos a infecção genital por HPV à linfoproliferação espontânea, proporção de linfócitos T CD4 e T CD8, carga proviral do HTLV-1 e resposta aos antígenos de memória.

Estudamos cinquenta mulheres infectadas por HTLV-1 em um ambulatório no Centro de Referência para HTLV-1 (CHTLV-1) na cidade de Salvador. Realizamos exame ginecológico com coleta e análise de secreção cérvico-vaginal e captura híbrida para HPV. A biópsia de colo uterino foi realizada quando existiam áreas atípicas evidenciadas através da colposcopia.

Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparado os grupos em relação à idade, raça, escolaridade, estado civil, tabagismo e sintomatologia. A prevalência do HPV na população geral em mulheres infectadas por HTLV-1 foi de 44%, diagnosticada através de captura híbrida. Observamos predomínio dos subtipos oncogênicos de HPV (grupo B). O uso de preservativos foi mais frequente entre as mulheres com captura híbrida negativa ($p=0.01$). O número de parceiros sexuais foi maior entre as mulheres infectadas por HPV ($p=0.03$). Alterações citológicas, colposcópicas e histológicas foram mais frequentes em mulheres infectadas por HPV. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A maior parte das mulheres apresentou alterações imunes importantes, apesar de serem jovens. A proporção de mulheres que apresentou proliferação espontânea dos linfócitos T foi discretamente superior nas mulheres não infectadas por HPV (80%) em relação às infectadas (59%). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa. A intensidade de linfoproliferação espontânea, a proporção de linfócitos T CD 4 e T CD 8, a resposta a antígenos de memória e a carga proviral do HTLV-1 foram semelhantes nos dois grupos.

Em conclusão, observamos prevalência de HPV de 44% com predomínio de subtipos oncogênicos (grupo B). O número de parceiros sexuais durante a vida e o uso de preservativos foi mais frequente em mulheres infectadas e não infectadas por HPV, respectivamente. A intensidade de linfoproliferação espontânea, a proporção de linfócitos T CD 4 e T CD 8, a resposta a antígenos de memória e a carga proviral do HTLV-1 foram semelhantes nos dois grupos.

Abstract

The Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection is endemic in the Northeast of Brazil. In Salvador, Bahia the estimated prevalence of infection by HTLV-1 is 2% in general population. Among women 50 years' old or more, the prevalence of HTLV-1 infection is higher than observed in general population and reaches 9.3%.

HTLV-1 infected individuals are more susceptible to several infectious diseases such as Strongyloidiasis, Tuberculosis and Hansen's disease, as a result of the immunosuppression caused by HTLV-1 infection.

The Human Papillomavirus (HPV), a sexually transmitted disease, is strongly associated with cervical malignancy and is frequent in diseases that lead to immunosuppression.

In the present study, we evaluated the prevalence of HPV infection in HTLV-1 infected women and the association of HPV genital infection with spontaneous lymphoproliferation, CD4+ / CD8+ T lymphocytes ratios, viral load and response to memory antigens.

We evaluated fifty HTLV-1 infected women from the ambulatory services of Centro Integrado de Assistência a portadores de HTLV-1 – Integrated Center for Assistance to HTLV-1 carriers - (CHTLV) - in the city of Salvador. We performed gynecological exams, collection of samples from cervical and vaginal secretions and tests for HPV hybrid capture. We also performed cervical biopsy if atypical areas were detected by colposcopy.

We did not find significant statistical difference among groups separated by age, race, schooling, marital status, smoking habits and symptoms. The prevalence of infection by HPV in HTLV infected women was estimated in 44% (hybrid capture). We observed predominance of HPV oncogenics subtypes (B group). The rates of preservatives usage were higher among women negative for hybrid capture ($p=0.01$). The number of sexual partners was higher in HPV infected women ($p=0.03$). Cytological, colposcopic and histological abnormalities were more frequent in HPV infected women. However, no significant statistical differences were observed among groups. The majority of women showed important immunologic abnormalities, in spite of the young age. We observed that lymphocyte T spontaneous proliferation was slightly higher in women not infected by HPV (80%) when compared to infected women (59%). However, no statistical significant differences were observed. The spontaneous proliferation intensity, ratio of T CD4/T CD8 cells, response to memory antigens and viral load were similar in both groups. In conclusion, the prevalence of HPV infection in HTLV infected women was estimated in 44% with predominance of HPV oncogenics subtypes (B group). The rates of preservatives usage were higher among women negative for hybrid capture ($p=0.01$). The number of sexual partners was higher in HPV infected women ($p=0.03$). The spontaneous proliferation intensity, ratio of T CD4/T CD8 cells, response to memory antigens and viral load were similar in both groups.

INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) tipo 1 foi isolado no Caribe, em 1980, a partir de células mononucleares de um paciente com Linfoma cutâneo de células T (Poiesz, Ruscetti et al. 1980). Desde então, a infecção tem sido descrita em diversas regiões, sobretudo em países em desenvolvimento. Estima-se em 15 a 20 milhões o número de pessoas infectadas por este vírus no mundo. A maior prevalência encontra-se nas ilhas do Sudeste do Japão. Outras regiões como África Equatorial, América Central e América do Sul constituem igualmente regiões endêmicas (Mueller 1991). No Brasil, a taxa de infecção pelo HTLV-1 varia de acordo com a região estudada, de 0,08% no Sul do País até 1,35% em Salvador-Bahia (Galvao-Castro, Loures et al. 1997). Vários estudos apontam Salvador como o centro da epidemia/endemia de HTLV-1 no Brasil. A taxa de infecção em gestantes desta cidade é de 0,9% (Bittencourt, Dourado et al. 2001) e um estudo recente de base populacional indica uma taxa de infecção de cerca de 2% nesta população. A prevalência atinge 9,3%, nas mulheres com idade superior a 50 anos (Dourado, Alcantara et al. 2003; Mota 2006). De fato, a infecção por este vírus é mais prevalente entre as mulheres.

O HTLV-1 tem sido classicamente associado à Leucemia/Linfoma das células T do adulto (LLTA) (Asou, Kumagai et al. 1986) e a Mielopatia associada ao HTLV-1 ou Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP) (Gessain, Barin et al. 1985). Uveíte, Dermatite infectiva em crianças e outros processos inflamatórios como Síndrome de Sjögren e Polimiosite podem estar igualmente relacionados à infecção (Carneiro-Proietti, Ribas et al. 2002).

A associação entre HTLV-1 e outras patologias infecciosas tem igualmente sido descrita. A morbi-mortalidade da Tuberculose é maior em indivíduos infectados pelo HTLV-1 (Pedral-Sampaio, Martins Netto et al. 1997). Pacientes com Tuberculose pulmonar têm maior risco de estarem infectados pelo HTLV-1 (Marinho, Galvao-Castro et al. 2005). Além disso, indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentam maior frequência de estrengiloidíase disseminada (Porto, Muniz et al. 2002). Estas observações sugerem que a infecção pelo HTLV-1 pode ser responsável por algum grau de imunossupressão.

Assim como o HTLV-1, que acomete principalmente mulheres e é sexualmente transmissível, o Papilomavírus Humano (HPV) tem sido um importante problema na saúde pública. Este vírus está diretamente relacionado ao câncer de colo uterino, principalmente na presença de vários outros fatores de risco como tabagismo, atividade sexual precoce, múltiplos parceiros e/ou alterações imunológicas. Portanto, a presença do papilomavírus é condição necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento de câncer de colo uterino (Schlecht, Trevisan et al. 2003).

As alterações morfológicas conseqüentes à infecção genital por HPV podem ser visualizadas através da inspeção da vulva, a exemplo da verruga genital ou condiloma acuminado caracterizando a forma clínica. Na forma subclínica, estas alterações podem ser evidenciadas através de citologia, colposcopia e/ou histologia. A forma latente da infecção é evidenciada apenas através de métodos que utilizam a biologia molecular.

A associação entre HPV e HIV é amplamente conhecida. Mulheres infectadas pelo HIV não apenas apresentam maior prevalência de infecção por HPV, como maior risco de desenvolvimento de lesão em colo uterino (de Sanjose and Palefsky 2002). Entretanto, existem poucos estudos correlacionando a co-infecção HPV/HTLV-1 e ocorrência de

câncer cervical nestas mulheres. A co-infecção HPV/ HTLV-1 poderia ser igualmente, um possível co-fator para o desenvolvimento de lesões cervicais induzidas por HPV, em vista das evidências que sugerem que o HTLV-1 leve a algum grau de imunossupressão (Marsh 1996).

Alguns estudos realizados em áreas endêmicas para o HTLV-1 indicam uma maior prevalência deste vírus em mulheres com câncer cervical (Miyazaki, Yamaguchi et al. 1991; Strickler, Rattray et al. 1995), entretanto este achado é ainda controverso (Castle, Escoffery et al. 2003).

Ao nosso conhecimento, não existem dados publicados no Brasil sobre a ocorrência do HPV em mulheres infectadas pelo HTLV-1. Este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de HPV em mulheres infectadas pelo HTLV-1 e correlacionar a presença da co-infecção e disfunção imune.

No Brasil, o vírus pode ter sido introduzido também por ocasião do tráfico de escravos. Recentemente, estas evidências sugerem que o HTLV-1 foi introduzido em

REVISÃO DE LITERATURA

HTLV

O HTLV-1 foi o primeiro retrovírus associado a patologias em humanos. Foi isolado em 1980, a partir da cultura de células mononucleares de um paciente com diagnóstico de Linfoma cutâneo (Poiesz, Ruscetti et al. 1980). No ano seguinte, um outro retrovírus, o HTLV-2 foi isolado de um paciente com um tipo raro de leucemia, descrita como leucemia de células T cabeludas (Kalyanaraman, Sarngadharan et al. 1982). Recentemente, outros tipos virais foram isolados, o HTLV-3 (Calattini, Chevalier et al. 2005) e HTLV-4 (Wolfe, Heneine et al. 2005) entretanto, ainda não foram associados a patologias. A infecção pelo HTLV-1 é a mais prevalente e apresenta distribuição mundial, enquanto o HTLV-2 é mais freqüente entre usuários de drogas injetáveis e na população indígena (Ferreira, Planelles et al. 1997).

Existe controvérsia em relação à origem do vírus. Vários estudos propõem explicar sua origem, através da análise de heterogeneidade molecular entre os isolados virais de várias regiões do mundo. Retrovírus relacionados ao HTLV foram isolados de primatas, na África e Ásia, sugerindo a possibilidade de transmissão enzoótica ao homem. O HTLV pode ter chegado à América através de migrações de populações vindas da Ásia há cerca de 12.000 anos. No Caribe foram identificados grupos populacionais de origem africana, infectados pelo HTLV, provavelmente trazidos pelo tráfico de escravos. No Japão, os estudos sugerem que o vírus foi introduzido através de sucessivas migrações humanas, através do estreito de Behring em épocas remotas (Carneiro-Proietti, Ribas et al. 2002).

No Brasil, o vírus pode ter sido introduzido também por ocasião do tráfico de escravos. Recentemente, fortes evidências sugerem que o HTLV-1 foi introduzido em

Salvador-Bahia através das múltiplas migrações africanas. A análise de seqüências virais sul-africanas e brasileiras mostra que algumas delas encontravam-se no mesmo agrupamento filogenético (Alcantara, de Oliveira et al. 2006; Mota 2006).

A infecção pelo HTLV-1 tem sido descrita em diversas regiões do mundo, sobretudo em países em desenvolvimento (Mueller 1991). Estima-se em vinte milhões o número de pessoas infectadas por este vírus. Uma das características da infecção é atingir grupos populacionais distintos em áreas geográficas definidas. A maior prevalência encontra-se no Sudeste do Japão, nas cidades de Kyushu, Shihoku e Okinawa, onde cerca de 20% da população está infectada. No Caribe a prevalência varia de 0 a 10% de acordo com a ilha e grupo étnico estudado, atingindo maior freqüência entre a população negra descendente dos povos africanos. Países como Argentina, Bolívia, Chile, Colômbia, Peru, Venezuela, Índia e Melanésia apresentam áreas endêmicas (Mueller 1991).

No Brasil, o HTLV-1 foi identificado pela primeira vez em 1986, entre imigrantes japoneses e seus descendentes, na cidade de Campo Grande no Mato Grosso do Sul (Kitagawa, Fujishita et al. 1986). Posteriormente, a infecção foi detectada em outros grupos de indivíduos em diversas áreas do País.

Em 1993, foi realizado um estudo, sob a coordenação do Ministério da Saúde, envolvendo cerca de cinco mil doadores de sangue em cinco capitais (Manaus, Recife, Salvador, Rio de Janeiro e Florianópolis). Os resultados deste estudo demonstram que a infecção estava presente em diferentes regiões do País. Entretanto, a prevalência variava de acordo com a região geográfica, de 0,1% em Manaus e Florianópolis, 0,33% em Recife e Rio de Janeiro a 1,35% em Salvador, cidade que apresentou a maior prevalência da

infecção no Brasil. Estes dados sugerem ser a cidade de Salvador o epicentro da epidemia no Brasil (Galvao-Castro, Loures et al. 1997). Em São Paulo, a infecção pelo HTLV-1 foi descrita em indivíduos infectados pelo HIV. A prevalência foi 1,6% e 14% nos pacientes assintomáticos e com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), respectivamente. O uso de drogas injetáveis foi o principal fator de risco para adquirir a co-infecção HIV/HTLV (Casseb, Caterino-de-Araujo et al. 1997).

As mulheres parecem ser mais vulneráveis à infecção pelo HTLV-1. Gestantes da cidade de Salvador apresentaram uma taxa de infecção de cerca de 1% (Bittencourt, Dourado et al. 2001). Além disso, um estudo de base populacional realizado na cidade de Salvador determinou uma prevalência de infecção de 1,76% para a população geral. A prevalência entre os homens e as mulheres foi de 1,2% e 2%, respectivamente. Entretanto, observou-se, um aumento significativo da prevalência de acordo com a idade. A prevalência atinge 9% em mulheres acima de 51 anos. Este estudo indicou que a via sexual foi a forma mais provável de transmissão do HTLV-1 e que as mais altas prevalências estavam entre os indivíduos com menor renda salarial e menor nível educacional (Dourado, Alcantara et al. 2003; Mota 2006).

Existem duas vias de transmissão do HTLV-1, a vertical e a horizontal. A forma dominante de transmissão em áreas endêmicas é a vertical, de mãe para filho. O aleitamento materno é uma importante forma de transmissão nas áreas endêmicas. Cerca de 20% das crianças amamentadas, filhas de mães soropositivas, infectam-se pelo HTLV-1 (Saji, Tokugawa et al. 1989). Fatores como ruptura prolongada de bolsa durante o trabalho de parto, altos títulos de anticorpos para o HTLV-1, e condição sócio-econômica da mãe desfavorável podem influenciar a chance de transmissão vertical transplacentária, embora

esta ocorra raramente (Wiktor, Pate et al. 1997). A transmissão sexual em adultos é quatro vezes mais freqüente do homem para mulher (Kaplan, Litchfield et al. 1991). A chance de infecção pelo HTLV-1 a cada ano, quando apenas um dos parceiros é infectado é de 4 a 9% para as mulheres e de 1 a 2% para os homens (Stuver, Tachibana et al. 1993).

A transmissão consegüente a produtos de sangue contaminado através de transfusão sanguínea tem desaparecido. Atualmente, o sangue utilizado para transfusão é submetido rotineiramente à triagem para HTLV-1, em vários países, incluindo Japão, Estados Unidos e Brasil. Entretanto, existe também a transmissão através do compartilhamento de agulhas contaminadas entre usuários de drogas ou através de acidentes pérfuro-cortantes (Dourado, Andrade et al. 1998).

O HTLV-1 pertence à família Retroviridae, subfamília Oncovirinae, gênero Deltavírus. Apresenta uma estrutura esférica medindo cerca de 110-140nm de diâmetro com um *core* central denso (80 a 100nm). A estrutura externa coberta por espículas é composta por um envelope formado por uma bicamada lipídica que contém duas subunidades protéicas, as glicoproteínas de superfície (gp46) e transmembranas (gp21). O *core* viral denso que constitui o nucleocapsídeo, contém duas cópias idênticas do RNA viral associado ao complexo replicase e protease, envolvendo as proteínas p15, p24 e p19, proteínas da matriz, do capsídeo e do nucleocapsídeo, respectivamente. O complexo replicase é composto pelas enzimas transcriptase reversa, RNase e integrase.

O genoma do HTLV-1 (**Figura I**) é constituído por quatro genes codificantes: gag, env e pol que irão codificar proteínas do vírus e apresenta uma região denominada de pX, codificadora das proteínas regulatórias não estruturais, Tax e Rex. Na forma proviral, o

genoma viral é rodeado por duas seqüências terminais longas repetidas denominadas "Long Terminal Repeats" (LTR), que controlam a integração e a expressão proviral. A região LTR tem sido utilizada para caracterizar genotipicamente os subtipos de HTLV (Kohtz, Altman et al. 1988).

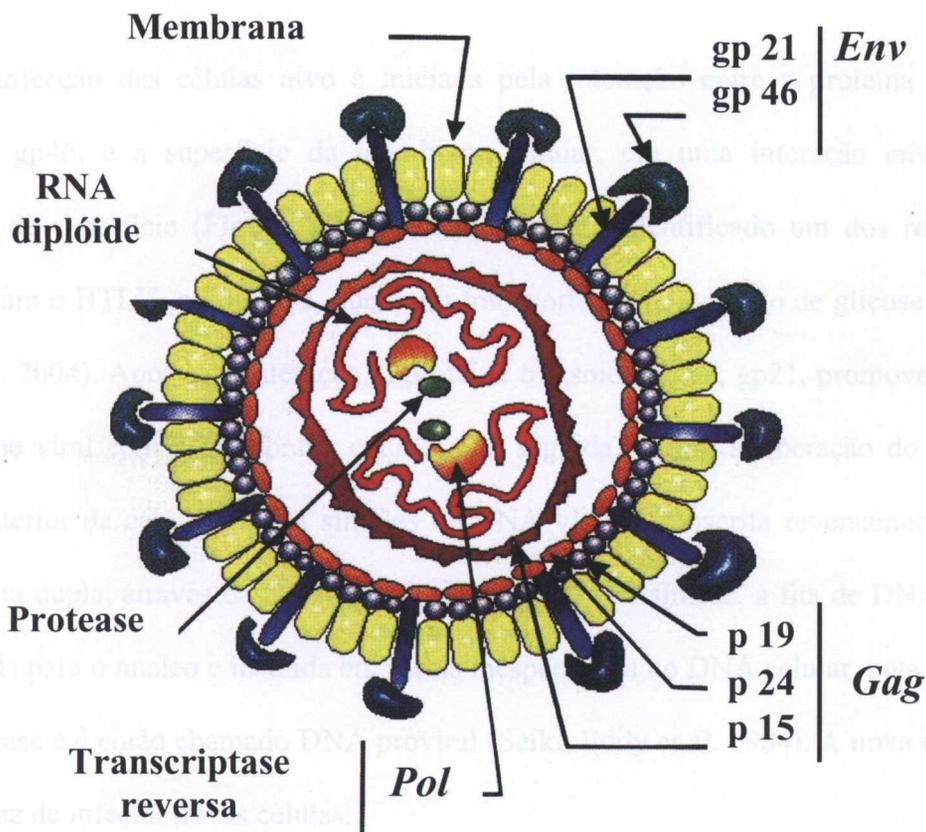


Figura I. Estrutura do HTLV

Fonte: Zaninovic, 1996

As proteínas do genoma viral são codificadas pelos seguintes genes: gag, que codifica as proteínas do core viral (p15, p19, p24); pol, responsável pela codificação das enzimas transcriptase reversa, RNase, endonuclease e integrase e o env, que codifica as glicoproteínas do envelope. A proteína Tax representa o principal fator transativador do vírus, atuando indiretamente na indução da transcrição do genoma viral e dos diversos genes celulares (linfocinas, alguns de seus receptores e proto-oncogenes celulares)

(Hollberg and Hafler 1993). Esta proteína (Tax) pode estimular a mitose ativando as ciclinas, inibir proteínas regulatórias do ciclo celular (p15, p16, p53, pRb), suprimir a apoptose e influenciar na proliferação celular pela produção de fatores de crescimento, como interleucina (IL) -2 e seu receptor (Suzuki, Dezzutti et al. 1999; Azran, Schavinsky-Khrapunsky et al. 2004).

A infecção das células alvo é iniciada pela interação entre a proteína viral de superfície, gp46, e a superfície da membrana celular, em uma interação envolvendo receptores de superfície (**Figura II**). Recentemente, foi identificado um dos receptores celulares para o HTLV, o GLUT-1, que é um transportador ubiquitário de glicose (Manel, Kinet et al. 2004). Após esta interação, a proteína transmembrana, gp21, promove a fusão do envelope viral com a membrana celular. Em seguida, ocorre a liberação do genoma viral no interior da célula e a fita simples de RNA viral é transcrita reversamente a um DNA de fita dupla, através da transcriptase reversa. Após a síntese, a fita de DNA viral é transportada para o núcleo e inserida em locais inespecíficos no DNA celular, pela proteína viral integrase e é então chamado DNA proviral (Seiki, Eddy et al. 1984). A nova estrutura viral é capaz de infectar novas células.

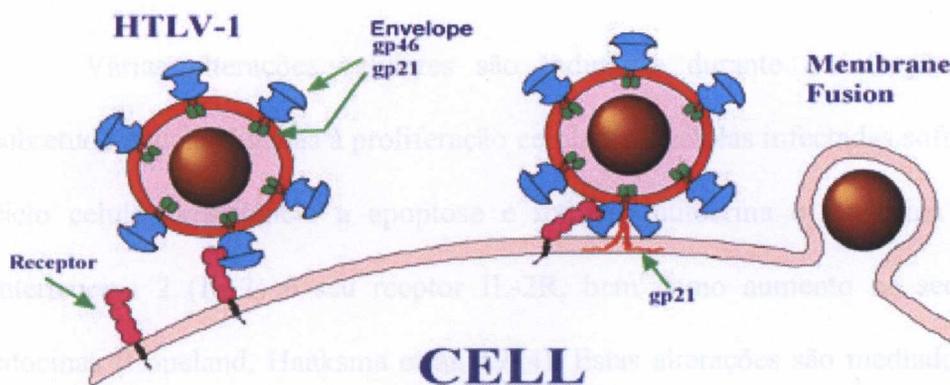


Figura II. Interação entre HTLV-1 e a célula hospedeira.

O HTLV-1 tem tropismo preferencial por linfócitos T CD4, porém outras populações celulares como linfócitos T CD8, macrófagos, células da glia e células dendríticas podem ser igualmente infectadas (Popovic, Lange-Wantzin et al. 1983; Macatonia, Cruickshank et al. 1992). A incorporação do vírus ao genoma das células-alvo pode resultar na infecção de cerca de 10% das células circulantes (Richardson, Edwards et al. 1990). A infecção de linfócitos T CD4 pode resultar em infecção latente ou produtiva. A infecção latente é a mais freqüente. Nesta, o vírus não é transcrito e as células T comportam-se como células não infectadas. Na infecção produtiva, o vírus é transcrito e partículas virais são produzidas propagando a infecção. Ocorre uma ativação celular e o desenvolvimento de uma resposta imune humoral e celular.

Na fase crônica da infecção pelo HTLV-1, a maioria dos indivíduos tem forte resposta imune celular dirigida contra o vírus. Assim, as células infectadas pelo vírus são destruídas. Entretanto, esta resposta pode igualmente contribuir para lesar o tecido neural através da resposta inflamatória levando ao desenvolvimento da doença neurológica associada ao HTLV-1 (Jacobson, Shida et al. 1990; Kannagi, Harada et al. 1991; Parker, Daenke et al. 1992).

Várias alterações celulares são induzidas durante a infecção pelo HTLV-1, sobretudo aquelas ligadas à proliferação celular. As células infectadas sofrem alterações no ciclo celular, resistência a apoptose e indução autócrina e parácrina da secreção de interleucina 2 (IL-2) e seu receptor IL-2R, bem como aumento na secreção de outras citocinas (Copeland, Haaksma et al. 1994). Estas alterações são mediadas primariamente pela ação transativadora da proteína Tax (Azran, Schavinsky-Khrapunsky et al. 2004) e

levam à principal alteração imune da infecção pelo HTLV-1, que é a proliferação espontânea dos linfócitos T (Popovic, Lange-Wantzin et al. 1983; Popovic, Flomenberg et al. 1984). Esta proliferação é definida como a capacidade destes linfócitos de proliferarem, *in vitro*, na ausência de estímulos antigênicos (Kramer, Jacobson et al. 1989). As subpopulações de linfócitos T CD4 e T CD8 estão envolvidas, principalmente os linfócitos T CD4+CD45RO+, que são responsáveis pela resposta aos antígenos de memória como citomegalovírus, candidina, toxóide tetânico, tuberculina, entre outros (Prince, Lee et al. 1991).

O HTLV-1 é o agente etiológico da Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (LLTA) e da Mielopatia associada ao HTLV-1 ou Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP). Entretanto, apenas 5-10% dos indivíduos infectados desenvolverão estas patologias (Uchiyama, Yodoi et al. 1977; Hollsberg and Hafler 1993). A LLTA caracteriza-se por proliferação de linfócitos T com presença de células malignas linfóides da linhagem T (Manns, Hisada et al. 1999). A maior incidência de LLTA ocorre após a terceira década de vida, tendo sua expressão máxima em indivíduos de 40 a 60 anos de idade. A HAM/TSP constitui uma mieloneuropatia progressiva, caracterizada por uma lesão inflamatória e desmielinizante dos neurônios motores longos da medula. A idade média do início da enfermidade é geralmente na quarta década de vida e o sexo feminino é acometido duas a três vezes mais que o sexo masculino (Mueller 1991). Outras patologias como uveítes (Mochizuki, Yamaguchi et al. 1992), artrites (Kitajima, Maruyama et al. 1989), polimiosite (Morgan, Rodgers-Johnson et al. 1989), pneumonia linfocítica intersticial (Setoguchi, Takahashi et al. 1991) e dermatite infectiva (LaGrenade, Hanchard et al. 1990), além de outros processos imunomediados como Síndrome de Sjögren podem estar igualmente associados à infecção pelo HTLV-1 (Carneiro-Proietti, Ribas et al. 2002).

À medida que os estudos evoluem, surgem mais evidências que a infecção pelo HTLV pode ser sistêmica, evoluindo para o conceito de síndrome (Carneiro-Proietti, Ribas et al. 2002).

A carga proviral do HTLV-1 pode exercer um papel na patogênese da infecção. Entre os pacientes com HAM/TSP tem sido relatado uma maior carga proviral, quando comparada aos indivíduos assintomáticos (Gessain, Saal et al. 1990; Olindo, Lezin et al. 2005). Um aumento da carga proviral é igualmente observado em indivíduos infectados com outras manifestações clínicas como artites, uveíte e acometimento pulmonar (Yakova, Lezin et al. 2005). A manutenção da carga proviral ocorre principalmente devido a proliferação de células que contêm o provirus.

Por outro lado, a infecção pelo HTLV-1 pode ser associada a certo grau de disfunção imune uma vez que se observa uma maior frequência de outras patologias infecciosas em indivíduos infectados. A co-infecção entre HTLV-1 e *Strongyloides stercoralis* tem sido amplamente relatada em várias partes do mundo. No Japão, vários estudos documentaram que o risco de infecção ativa por *S. stercoralis* é significativamente elevado em indivíduos com sorologia positiva para HTLV-1, comparado aos indivíduos não infectados (Nakada, Kohakura et al. 1984; Sato and Shiroma 1989). Na Jamaica, estudos baseados em pesquisa de *S. stercoralis* nas fezes de indivíduos infectados com o HTLV-1, também mostraram associação entre infecção pelo HTLV-1 e este helminto (Robinson, Lindo et al. 1994). No Brasil, a ocorrência de co-infecção e a apresentação de formas graves e disseminadas da estrogiloidíase têm sido documentada (Porto, Muniz et al. 2002). Além disso, doses elevadas de Tiabendazol, utilizadas para tratamento do *S. stercoralis* são ineficazes em pacientes co-infectados, facilitando a infecção crônica pelo

helminto (Carvalho, Bacellar et al. 2001). O HTLV-1 tem implicações clínicas e imunológicas na infecção por estrogiloidíase. Na co-infecção HTLV-1 e estrogiloidíase ocorre uma diminuição de citocinas de resposta tipo Th-2, resposta usual deste helminto, como IL-5 e produção de IgE, em decorrência do aumento da secreção de citocinas, envolvidas na resposta imune tipo Th-1, especialmente IFN- γ (Carvalho, Bacellar et al. 2001). Pacientes infectados por HTLV-1 são igualmente mais susceptíveis à infecção por *Schistosoma mansoni*. Ovos de *S. mansoni* persistem nas fezes dos indivíduos co-infectados, mesmo após tratamento adequado (Porto, Muniz et al. 2002). A hanseníase, uma micobacteriose, também é descrita com uma maior frequência em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Um aumento no risco da infecção pelo HTLV-1 em pacientes com hanseníase, comparado a indivíduos saudáveis, foi descrito no Congo (5.6% vs. 1.9%) e na Costa do Marfim (5.7% vs. 1.5%), respectivamente (Verdier, Denis et al. 1990). Cerca de 8% de pacientes com hanseníase no Japão e no Zaire estão infectados pelo HTLV-1 (Kashala, Marlink et al. 1994). Pacientes infectados pelo HTLV-1 são mais susceptíveis à escabiose severa (Takeshita and Takeshita 2000; Brites, Weyll et al. 2002; Blas, Bravo et al. 2005). Um estudo realizado em Salvador-Bahia avaliou o impacto de infecções por retrovírus na apresentação clínica da escabiose, revelando uma elevada prevalência (32%) de infecção pelo HTLV-1 (Brites, Weyll et al. 2002). Os indivíduos infectados pelo HTLV-1 parecem ter um risco elevado de desenvolvimento de tuberculose. Alguns estudos realizados no Japão demonstraram uma redução na frequência de resposta ao teste intradérmico da tuberculina (proteína purificada do *M. Tuberculosis*) (PPD), bem como a redução no tamanho da endureção aos testes tuberculínicos nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 (Tachibana, Okayama et al. 1988). Outros estudos realizados no Brasil demonstraram igualmente uma maior ocorrência de tuberculose em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Pacientes hospitalizados com diagnóstico de Tuberculose, em um hospital

na cidade de Salvador, estavam infectados pelo HTLV-1 na proporção de 11% (Moreira, Ribeiro et al. 1993) e apresentaram uma maior mortalidade por esta patologia na co-infecção HTLV-1/*Mycobacterium tuberculosis* (33%), quando comparada à tuberculose isolada (13%) (Pedral-Sampaio, Martins Netto et al. 1997). Recentemente, um estudo caso-controle, realizado nesta mesma cidade, demonstrou um risco três vezes maior para o desenvolvimento de tuberculose em indivíduos infectados pelo HTLV-1 (Marinho, Galvao-Castro et al. 2005).

Em conclusão, além das patologias classicamente associadas ao HTLV-1, outras doenças infecciosas, como descritas anteriormente, têm sido associadas aos pacientes infectados pelo mesmo, com uma maior morbidade e mortalidade. Este fato sugere que estes indivíduos possam apresentar uma disfunção imune clinicamente importante.

HPV

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) é uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns no mundo. A infecção por HPV tem sido uma das maiores preocupações na saúde da mulher e tem papel fundamental no processo de carcinogênese, sobretudo no colo uterino. O câncer do colo uterino representa a neoplasia maligna ginecológica mais freqüente em nosso País, correspondendo a 23% dos demais tumores. Hoje, sabe-se da estrita relação etiológica entre o papilomavírus humano (HPV) e o referido câncer.

Em todo o mundo, a cada ano aproximadamente quinhentos mil casos novos são diagnosticados e cerca de trezentas mil mulheres morrem de câncer de colo uterino. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou que, apenas em 2003, ocorreram 4.110

óbitos por câncer do colo de útero. Em 2005, o número estimado de casos novos de câncer de colo do útero no Brasil foi de vinte e um mil casos, com risco de 22 casos a cada cem mil mulheres (www.inca.gov.br).

O HPV é um vírus DNA, pertencente à família Papoviridae. Sua história é antiga. Médicos romanos e gregos notaram transmissão sexual de lesões verrucosas do trato genital, que posteriormente foram associadas à sífilis, tendo sido chamada inicialmente de Condyloma Latum. Em 1793, Benjamin Bell reconheceu que o Condyloma Latum seria diferente do Condyloma Acuminatum e associou erradamente o HPV à gonorréia. No século XX, foi então reconhecida a semelhança entre a verruga genital e a verruga da pele. A transmissão sexual de verrugas genitais foi demonstrada de forma conclusiva nas esposas dos soldados que retornaram da guerra da Coreia. Em 1956, é reconhecida a célula característica do HPV por Koss e Durfee que foi denominada de coilócito. Posteriormente (1970), foi estabelecida a heterogeneidade do papilomavírus com identificação de vários subtipos. Em seguida (1976), foi descoberta a infecção subclínica do HPV e sua associação com neoplasia. Em 1980, a literatura científica apresentou riqueza de informação sobre o HPV, incluindo informações sobre subtipos, detecção, epidemiologia e manejo do mesmo (Munoz, Bosch et al. 2003).

O HPV é classificado primariamente pela espécie de hospedeiro natural (humano ou bovino) e subclassificado de acordo com a organização dos nucleotídeos do seu DNA. O genoma viral é dividido em três regiões: *early*, que contem as estruturas protéicas necessárias à replicação e a transformação oncogênica; *later*, que contém genes que codificam as proteínas do capsídeo viral e *regulatórias*, que controlam elementos para transcrição e replicação do vírus. No hospedeiro, o HPV pode apresentar-se na forma

episomal, na qual o DNA viral encontra-se dentro da célula do hospedeiro, porém não integrado a ela. A forma episomal é presente em lesões de menor gravidade. O vírus pode também se apresentar na forma integrada, na qual, o DNA viral liga-se ao genoma da célula do hospedeiro. Esta forma está presente nas lesões de maior gravidade. O HPV tem a capacidade de codificar proteínas maiores, das quais as oncoproteínas E6 e E7 promovem o processo maligno (**Figura III**). A proteína carcinogênica E6 liga-se à proteína p53, que é conhecida como proteína supressora tumoral do hospedeiro. Esta proteína (E6) interage acelerando os mecanismos de degradação fisiológica da proteína p53, o que interfere nos mecanismos de apoptose e reparo do DNA. A p53 ativa genes que sintetizam proteínas e bloqueiam o ciclo celular, quando ocorre um defeito genético. A proteína E7 liga-se e inativa a proteína supressora tumoral pRb (retinoblastoma), estimulando a síntese de DNA na célula do hospedeiro ativando assim células quiescentes para o ciclo celular. O efeito somatório de E6 e E7 favorece que a célula perpetue-se e incorpore mutações fenotípicas (Riethmuller, Gay et al. 1999).

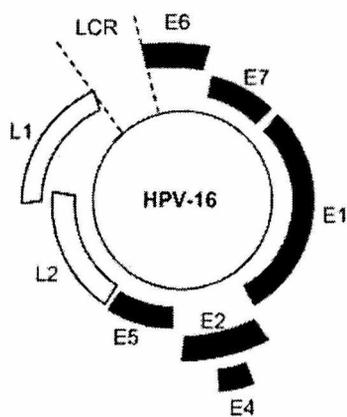


Figura III. Estrutura do genoma do HPV

Já foram identificados mais de 120 subtipos de HPV. Os subtipos do grupo A, associados à infecção genital, estão presentes em lesões benignas a exemplo das verrugas e

condilomas ou neoplasias intraepiteliais cervicais grau I (NIC I / LIE Baixo Grau) e são os 06, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81. Raramente estão associados à NIC II ou III (LIE de alto grau) ou câncer cervical invasivo. Os subtipos do grupo B estão associados à NIC II ou III (LIE alto grau) e ao câncer invasivo de colo uterino e são os 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82. Os subtipos 26, 53 e 66 não foram ainda agrupados nos grupos A ou B e não estão relacionados à carcinogênese (Munoz, Bosch et al. 2003).

É difícil estabelecer a verdadeira incidência e prevalência da infecção genital por HPV devido à dificuldade de acesso a métodos diagnósticos de maior acurácia, principalmente na população de menor poder aquisitivo. Em mulheres assintomáticas a prevalência do HPV varia de 1% a 15% (Syrjanen, Yliskoski et al. 1990). As diferenças de prevalência são provavelmente relacionadas ao método diagnóstico utilizado. Devido ao aumento da importância de testes para HPV, e em vista da variabilidade interlaboratorial documentada, são necessários esforços no sentido de padronizar os métodos de detecção de HPV, como investigação usual e comum a todos (Brandsma, Burk et al. 1989).

O período de incubação do HPV varia de três a oito meses. A transmissão do HPV ocorre através de contato direto com áreas de microtraumas. Nestas áreas ocorre replicação viral no interior das células do hospedeiro, podendo assim infectar células vizinhas e favorecer o surgimento de lesões verrucosas em vulva, vagina, ânus e colo, denominadas de condilomas acuminados (Munoz, Bosch et al. 2003).

A maior parte da população sexualmente ativa (75%) já entrou em contato com um ou mais tipos de HPV durante a vida. No entanto, a maioria destas infecções é eliminada pelo sistema imune e não desenvolve sintomas no hospedeiro (Syrjanen, Yliskoski et al. 1990). Apenas 2% das neoplasias cervicais induzidas por HPV evoluirão para câncer de

colo uterino (Mougin, Dalstein et al. 2001). Vários co-fatores que favorecem a progressão do câncer cervical são identificados, como fumo, atividade sexual precoce, multiplicidade de parceiros sexuais, supressão imunológica por diversas patologias, doenças sistêmicas como leucemia, linfoma, SIDA, medicamentos imunossupressores e pacientes transplantados. Um dos maiores determinantes de risco para o desenvolvimento do câncer cervical é a persistência de um mesmo subtipo viral, de alto risco (grupo B) por períodos prolongados (Schlecht, Trevisan et al. 2003).

O diagnóstico das alterações morfológicas conseqüentes à infecção por HPV pode ser realizado através de citologia cérvico-vaginal, colposcopia, histologia e métodos de biologia molecular. A citologia identifica a célula coilocitótica (**Figura IV**). Esta célula é considerada patognomônica da infecção. É caracterizada pelo aumento do núcleo (discariose) e seu deslocamento para a periferia do citoplasma. A colposcopia, através da qual visualizamos paredes vaginais e colo uterino, pode identificar áreas suspeitas do HPV, como zonas de transformações atípicas, conseqüentes ao espessamento epitelial. A histologia de fragmentos da vagina e do colo uterino é utilizada quando na colposcopia são evidenciadas áreas vaginais ou cervicais atípicas. As técnicas de biologia molecular como captura híbrida e PCR são utilizadas para confirmação da infecção (Syrjanen, Yliskoski et al. 1990).

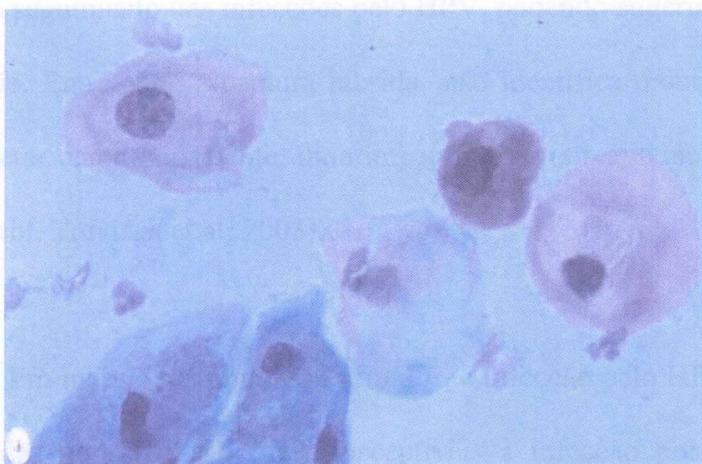


Figura IV. Citologia cérvico-vaginal característica de infecção por HPV.

A citologia, a colposcopia e a histologia não identificam os subtipos específicos de HPV na lesão. As técnicas de biologia molecular (Captura Híbrida e PCR) possibilitam o diagnóstico diferencial nos casos de lesões não patognomônicas, permitindo igualmente identificar os subtipos de HPV. No entanto, devido à complexidade da PCR, esta não é utilizada rotineiramente para triagem (Lukic, Signore et al. 2002). A Captura Híbrida é o método de biologia molecular disponível comercialmente para diagnóstico da infecção por HPV com alta especificidade (92,7%) e menor sensibilidade (74,6%). É um exame qualitativo e quantitativo que utiliza sondas de RNA complementares e seqüências específicas do genoma de vários subtipos do HPV. Na presença de partículas virais na amostra testada, haverá formação de híbridos entre as sondas específicas e o DNA viral, que serão capturados por anticorpos específicos marcados e posteriormente detectados por um substrato. A leitura é realizada através de quimioluminescência. A intensidade da luz é proporcional à quantidade de HPV na amostra (Farthing, Masterson et al. 1994). Pequenas variações no teste permitem detecção de DNA/HPV de qualquer região do genoma do vírus (Spitzer 1998). A carga viral não tem valor preditivo para o surgimento de lesões intraepiteliais de alto grau do colo uterino (Lorincz, Castle et al. 2002). A sua importância

está no seguimento das infecções pelo HPV, podendo sugerir a persistência ou remissão da infecção. Entretanto, a captura híbrida não identifica o subtipo viral específico podendo interpretar como persistente, uma infecção que na realidade sofreu mudança do tipo viral (Schlecht, Trevisan et al. 2003).

Em indivíduos imunossuprimidos, a infecção pelo HPV é mais freqüente. Mulheres infectadas por HIV são mais susceptíveis à infecção por HPV e têm risco maior de desenvolver câncer cervical, sobretudo quando a proporção de linfócitos TCD 4 é inferior a 200 células por mm³. Além disso, mulheres co-infectadas pelo HIV e HPV apresentam menor possibilidade de regressão das neoplasias intraepiteliais e maior rapidez de progressão das mesmas. A triagem para neoplasias intraepiteliais é recomendada em mulheres infectadas por HIV (de Sanjose and Palefsky 2002). No Brasil, um estudo de prevalência, demonstra um número elevado de mulheres co-infectadas por HIV/HPV. Além disso, estas pacientes são infectadas por múltiplos subtipos do HPV com maior freqüência dos subtipos do grupo B (Levi, Kleter et al. 2002).

A associação entre HTLV-1 e HPV ainda não está claramente estabelecida. Alguns estudos realizados indicam que mulheres com neoplasias cervicais apresentam maior prevalência do HTLV-1, entretanto estes são discordantes. No Japão e na Jamaica, áreas endêmicas de HTLV-1, pacientes com câncer cervical apresentaram maior prevalência de HTLV-1 (Miyazaki, Yamaguchi et al. 1991; Strickler, Rattray et al. 1995). Entretanto, um outro estudo realizado posteriormente na Jamaica não encontra associação entre HTLV-1 e progressão das neoplasias intraepiteliais (Castle, Escoffery et al. 2003). No Brasil, desconhecemos estudos avaliando esta co-infecção.

Novos conhecimentos sobre a expressão de genes envolvidos na infecção por HPV na cérvix e a expressão antigênica tumoral devem conduzir ao controle e erradicação desta doença, através de imunoterapia utilizando drogas imunomoduladoras e vacinas profiláticas e terapêuticas (Vinatier, Cosson et al. 2000). Embora resultados preliminares de ensaios clínicos sobre vacinas contra câncer cervical não tenham modificado o *status* da doença, ocasionalmente mostram aumento da resposta linfocitária contra HPV. Um estudo recente de imunoterapia utilizando células dendríticas resultou em remissão temporária de lesão e melhora do estadiamento do câncer cervical, em pacientes com metástases (Valdespino-Gomez 2005). Novas e diferentes vacinas preventivas contra HPV têm sido postas em prática e testadas clinicamente. O sucesso da imunoterapia contra HPV, em pacientes com câncer cervical, será determinado futuramente. Espera-se que em breve, seja possível a erradicação do câncer cervical.

Diante das evidências que sugerem que o HTLV-1 leve a um grau de disfunção imune, a associação entre HTLV-1/HPV pode ser um co-fator para o desenvolvimento lesões vaginais e cervicais agressivas. É necessário avaliar a prevalência de HPV em mulheres infectadas pelo HTLV-1 e realizar estudos imunológicos relacionando esta co-infecção.

JUSTIFICATIVA

Uma das características marcantes da infecção pelo HTLV-1 é o acometimento de grupos populacionais distintos, habitando diversas regiões geográficas. No Brasil, encontramos uma maior prevalência do HTLV-1 na região Nordeste, particularmente em Salvador-Bahia, onde cerca de 2,0% da população está infectada. Esta infecção atinge uma proporção de 9,3% das mulheres acima de 50 anos (Dourado, Alcantara et al. 2003). A infecção pelo HPV comum em mulheres e sexualmente transmissível, está relacionada ao câncer cervical e é freqüente em nosso meio.

A presença do HPV é considerada condição necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento do câncer cervical. Outros co-fatores são necessários para o processo carcinogênico. Condições que alterem a imunidade podem favorecer a ação do HPV. Existem poucos estudos na literatura sobre a co-infecção HPV e HTLV-1. Os mesmos são discordantes e não estabelecem claramente uma associação entre a gravidade da infecção por HPV e a infecção pelo HTLV-1.

OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Correlacionar infecção genital por HPV em mulheres infectadas pelo HTLV-1 e seus aspectos imunológicos.

Objetivos Específicos:

1. Estudar a prevalência da infecção por HPV em mulheres infectadas pelo HTLV-1;
2. Correlacionar fatores demográficos e comportamentais de mulheres infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV;
3. Correlacionar infecção por HPV à proporção de linfócitos T CD4 e T CD8, à carga proviral do HTLV-1, à linfoproliferação espontânea e à resposta dos linfócitos T aos antígenos de memória.

CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal.

2. Seleção da amostra

Para o cálculo da amostra, consideramos a prevalência de HPV em mulheres da população geral por métodos de biologia molecular entre 15 a 20%, amplitude de 10 - 25% e precisão de 95%. O tamanho da amostra foi estimado em 87 pacientes. Entretanto, por limitações de recursos, a população estudada foi constituída por uma amostra de cinquenta mulheres infectadas pelo HTLV-1, acompanhadas do Centro de Referência de HTLV (CHTLV) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP/FIOCRUZ, no período de junho de 2005 a setembro de 2005. Todas as pacientes concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. As pacientes matriculadas no CHTLV foram convidadas de forma aleatória, por contato telefônico ou no momento em que compareciam ao ambulatório de infectologia. Uma consulta ginecológica era então agendada para uma data posterior, no consultório ginecológico do CHTLV. As pacientes selecionadas responderam a um questionário que avaliou dados demográficos, antecedentes médicos e ginecológicos aplicado pelo pesquisador principal (**Anexo I**). Após entrevista, as pacientes foram submetidas a exame físico e ginecológico com coleta de secreção vaginal para avaliação de citologia e microflora, colposcopia, captura híbrida para HPV e biópsia de colo uterino, quando apresentavam alterações atípicas de colo uterino evidenciadas à colposcopia. Além disso, foi coletado 15ml de sangue em veia periférica (10ml em tubo contendo heparina e 5ml em tubo contendo EDTA). Para a avaliação da resposta imune foram incluídos 10 indivíduos

não infectados (grupo controle), selecionados aleatoriamente, descrito em (Mascarenhas, Brodskyn et al. 2006).

3. Critérios de Inclusão

Pacientes infectadas pelo HTLV-1, matriculadas e atendidas no CHTLV, que já haviam iniciado atividade sexual e que aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

4. Critérios de Exclusão

Foram excluídas mulheres que não concordaram em participar do estudo, virgens, gestantes, com sorologias positivas de HIV, transplantadas, em uso de quimioterápicos e corticoesteróides ou outras patologias comprometedoras do sistema imunológico.

5. Exame Ginecológico

No exame clínico foram avaliadas as mamas por palpação bilateral. Para o exame ginecológico foi utilizado espéculo de Collins para avaliação da cérvix e fôrnices vaginais. Durante a colposcopia foi coletado material para citologia oncótica e pesquisa de HPV. Posteriormente, foi realizado toque vaginal para avaliação do períneo, útero e anexos.

6. Citologia Oncótica e Microflora Vaginal

A secreção cérvico-vaginal foi obtida para exame citopatológico, por coleta tríplice. Foi utilizada espátula de Ayres para coleta de vagina e ectocérvix e escova adequada para

endocérvice com colocação de lâminas em recipiente de vidro contendo álcool absoluto. O material coletado foi corado pelo método de Papanicolau e examinado por um único citopatologista. As lâminas de citologia cérvico-vaginal foram revisadas pelo mesmo observador após os resultados da captura híbrida.

A descrição dos achados citopatológicos foi baseada nos critérios do Sistema de Bethesda 2001 (**Anexo II**), com laudos em modelo padrão (**Anexo III**).

7. Colposcopia

A Colposcopia alargada foi realizada através de colposcópio binocular, modelo MC-M3322LF/MC-M3522LF, da D. F. Vasconcelos, por um único observador. Foram inspecionados a vulva, o colo uterino e os fôrnices vaginais. Em seguida, foi aplicado ácido acético a 2% para a visualização do epitélio das paredes vaginais, ectocérvice e quando possível, a visualização da junção escamo-colunar (JEC). O teste de Schiller foi realizado utilizando a solução de lugol. A descrição dos achados colposcópicos foi baseada na classificação da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (FIPCC), revisada e atualizada no 11º Congresso Mundial em Barcelona (**Anexo IV**) e transcrita em laudo padronizado (**Anexo V**).

8. Biópsia Dirigida e Estudo Anátomo-patológico

A biópsia de colo uterino foi realizada nas pacientes que apresentavam alterações atípicas no colo uterino, visualizadas durante a colposcopia. Foi utilizada a pinça Gaylor Medina com obtenção de pequenos fragmentos. O material foi colocado em recipiente contendo formol tamponado e encaminhado para exame histopatológico. O fragmento foi incluído em parafina e em seguida os cortes de 5µm de espessura foram obtidos com

micrótomo e corados pelo método de hematoxilina-eosina. O exame histopatológico foi realizado no laboratório do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz/FIOCRUZ e examinado por um único patologista. Os laudos foram baseados na classificação histopatológica de Richart (1990).

9. Captura Híbrida para HPV

As amostras endocervical, ectocervical e vaginal foram colhidas através de escova própria. Após a coleta, inserimos a escova (swab) no tubete mergulhando-a na solução de UCM (Universal Collection Medium) e agitamos o coletor com objetivo de homogeneizar a amostra. Para a captura híbrida foi utilizado o kit comercial para HPV fornecido pela Digene (São Paulo, Brasil), seguindo protocolo indicado pelo fabricante. As amostras foram processadas no laboratório DNA (Salvador, Bahia). O resultado da captura híbrida é expresso em número de cópias virais, através de uma correlação entre RLU/PCA e RLU/PCB referentes aos subtipos de HPV considerados de baixo e alto risco, respectivamente (RLU-unidade relativa de luz).

10. Ensaio de linfoproliferação

Para o ensaio de proliferação, as células mononucleares do sangue periférico (PBMC) foram obtidas por gradiente de Ficoll, a partir do sangue heparinizado. 1×10^5 células foram cultivadas em placas de 96 poços em U (Costar) na presença ou ausência de antígenos de memória como tuberculina e citomegalovírus (PPD, CMV). No quinto dia, foi adicionado às culturas $1 \mu\text{Ci}$ ^3H -Timidina (Amershan) durante 18hs. A proliferação foi avaliada pela incorporação de timidina, medida por um contador de radiação Beta. O cálculo do índice de estimulação da proliferação foi realizado através da fórmula abaixo:

IE = média com ^3H -Timidina incorporada com antígeno. Os ensaios de linfoproliferação

foram realizados no laboratório da FIOCRUZ (LASP).

11. Subpopulações de linfócitos T CD4 e T CD8 no sangue periférico

As subpopulações de linfócitos T CD4 e CD8 foram avaliadas através do FACS COUNT, após marcação das células utilizando anticorpos monoclonais anti-CD3, anti-CD4 e anti-CD8 marcados com fluorocromos e realizados no laboratório da FIOCRUZ (LASP).

12. Análise Estatística

A população estudada foi dividida em 2 grupos: mulheres infectadas e não infectadas por HPV. As comparações foram realizadas entre os grupos em relação às variáveis quantitativas e qualitativas. As variáveis qualitativas (raça, estado civil, escolaridade, renda familiar, tabagismo, via de transmissão do HTLV-1, sintomatologia do HTLV, queixas ginecológicas, citologia e microflora cérvico-vaginal, colposcopia e estudo anátomo-patológico) foram descritas em proporções com valores absolutos e percentuais. As variáveis quantitativas (idade, menarca, coitarca, parceiros sexuais nos últimos seis meses e na vida, número de gestações, partos e abortamentos intensidade de linfoproliferação, porcentagem de linfócitos T CD4 e T CD8, razão de linfócitos T CD4 e T CD8 e carga proviral) foram descritas em médias, com os respectivos desvios-padrão e medianas. O teste t-Student foi utilizado quando adequado para a comparação de variáveis contínuas (quantitativas) entre os dois grupos. O teste Qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher foram utilizados quando adequados para comparação de variáveis categóricas (qualitativas). A análise foi realizada utilizando-se os softwares SPSS, versão 10.0 e Bioestat versão 3.0.

13. Considerações Éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz / FIOCRUZ (**Anexo VI**). As voluntárias assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Anexo VII**). As pacientes foram esclarecidas quanto às vias de transmissão do HTLV e aconselhamento em relação ao HPV. As pacientes que se recusaram a participar do estudo tiveram o mesmo atendimento médico. As pacientes foram tratadas quando detectamos alterações no exame ginecológico.

RESULTADOS

Características gerais da pacientes infectadas pelo HTLV-1

A amostra inicial foi constituída por 53 mulheres infectadas pelo HTLV-1. Três pacientes foram excluídas, por se enquadrarem nos critérios de exclusão (uma mulher estava em uso de corticosteróides, uma era portadora do HIV e a outra se dizia virgem). Portanto, participaram do estudo 50 pacientes infectadas pelo HTLV-1. A população foi, posteriormente, subdividida em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de infecção por HPV, diagnosticada pelo método de captura híbrida. Assim, como observado na **Tabela 1**, 22 mulheres (44%) estavam infectadas pelo HPV (grupo HPV +) e 28 (56%) não estavam infectadas (grupo HPV -). Quanto às características gerais do total das pacientes envolvidas no estudo, a faixa etária predominante foi de 18 a 35 anos. A maior parte delas eram não brancas, casadas e/ou referiam união estável, tinham menos de oito anos de escolaridade e renda familiar entre um e três salários mínimos. Apenas três mulheres eram tabagistas. A maioria (68%) desconhecia a via de transmissão do HTLV-1. A transmissão sexual foi apontada como causa de contaminação pelo HTLV-1 em 20% das mulheres. A transmissão através de transfusão sanguínea e aleitamento materno foram pouco referidas. Quanto ao estágio de evolução da infecção pelo HTLV, a maior parte das mulheres (80%) eram assintomáticas, apenas 20% delas referiam alterações neurológicas, como por exemplo, distúrbio da marcha e incontinência urinária de esforço.

As características gerais das pacientes em relação à presença ou ausência da infecção por HPV não diferiram daquelas da população total infectada pelo HTLV-1. Houve predomínio da raça não branca em ambos os grupos e o estado civil, a escolaridade e renda familiar foram semelhantes. Além disso, a provável via de transmissão do HTLV-1 foi referida como desconhecida para a maior parte das pacientes infectadas (68,2%) e não

infectadas (67,8%) por HPV. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à proporção de mulheres que referiram a transmissão sexual como provável via de contaminação pelo HTLV-1 entre os grupos de mulheres infectadas por HPV (22,7%) e não infectadas (21,3%).

Tabela 1. Características gerais das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV

Variável	Infecção pelo HPV						
	Total n=50	%	Presente n =22	% 44	Ausente n= 28	% 56	p
*Média de Idade	38±11		35±10		40±10		0,1
Raça							0,5
Não branca	32	64	13	59	19	67,9	
Branca	18	36	9	41	9	32,1	
Estado civil							0,4
Solteira	12	24	7	31,8	6	25,1	
Casada/união estável	29	58	14	63,6	14	53,5	
Separada/divorciada	6	12	1	4,6	5	17,8	
Viúva	3	6	0	0	3	3,6	
Escolaridade							0,4
Analfabeta	1	2	0	0	1	3,5	
< 8 anos de estudo	28	56	10	45,5	18	64,4	
> 8 anos estudo	19	38	11	50	8	28,6	
Nível superior	2	4	1	4,5	1	3,5	
Renda familiar (salário mínimo)							0,4
< 1	5	10	1	4,5	4	14	
1 a 3	40	80	20	91	21	74	
3 a 5	3	6	1	4,5	1	3,5	
> 5	2	4	0	0	2	8,5	
Tabagismo							0,6
Sim	3	6	2	9	1	3,6	
Não	47	94	20	91	27	96,4	
Provável Transmissão HTLV							0,5
Desconhecida	34	68	15	68,2	19	67,8	
Sexual	11	22	5	22,7	6	21,3	
Transfusão	3	6	2	9,1	1	3,6	
Aleitamento	2	4	0	0	2	7,3	
Sintomas HTLV-1							0,5
Assintomáticas	40	80	19	86,4	21	75	
Alterações neurológicas	10	20	3	13,6	7	25	

HPV- Papilomavírus Humano / Diagnóstico através de Captura Híbrida

*Média e Desvio Padrão

p < 0.05, Teste t-Student e Qui-quadrado de Pearson

Características ginecológicas das pacientes infectadas pelo HTLV-1

Quando analisamos os antecedentes ginecológicos, não houve diferença entre os grupos em relação à idade da menarca e coitarca, ao número de gestações e ao número de partos ou de abortamentos (**Tabela 2**). Contrariamente, em relação ao número de parceiros sexuais encontramos uma diferença estatisticamente significativa quando comparamos mulheres infectadas ou não por HPV. O número de parceiros sexuais durante a vida referido pelas mulheres infectadas por HPV foi $5,3 \pm 4$ parceiros, enquanto as mulheres não infectadas referiam $3,1 \pm 2,2$ parceiros ($p = 0,03$). Entretanto, o número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses não diferiu entre os grupos infectados ou não pelo HPV.

Tabela 2. Antecedentes ginecológicos das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV

Variável	Total=50	Infecção pelo HPV		p
		Presente n = 22 (44%)	Ausente n=28 (56%)	
Menarca		13,2±1,7	13,1±2,0	0.9
Coitarca		17±3	17±4	0.5
Parceiros sexuais (na vida)		5,3±4	3,1±2,2	0.03
Parceiros sexuais (nos últimos 6 meses)		1±0,7	0,7±0,4	0.7
Número de Gestações		3,0±2,9	3,6±2,8	0.4
Número de Partos		1,9±2,3	2,7±2,3	0.3
Número de Abortamentos		1,1±1,3	1,0±1,2	0.9

Os dados são representados em média ± desvio padrão

$p < 0.05$, Teste t-Student

A população dos dois grupos, na sua maioria, referiu vida sexual ativa (**Tabela 3**). Além disso, mais de 90% das mulheres estavam em idade reprodutiva. Apenas 4,5% das mulheres infectadas por HPV e 7,1% das não infectadas estavam na menopausa. A histerectomia foi referida em 7,1% das mulheres infectadas por HPV, enquanto nas

mulheres não infectadas, não houve relatos de histerectomia. Doença sexualmente transmissível foi referida em 9,1% e 25% das mulheres infectadas e não infectadas por HPV, respectivamente. Entretanto, esta diferença não foi significativa.

As mulheres infectadas por HTLV-1 que apresentaram queixas corresponderam a 59%. A proporção de pacientes sem queixas ginecológicas foi discretamente superior nas mulheres não infectadas por HPV (53,6%). Não houve diferença estatisticamente significativa. O fluxo e/ou prurido genital foram às queixas mais freqüente das mulheres infectadas por HPV (45,5%), enquanto 28,6% das mulheres não infectadas apresentavam a mesma queixa. A incontinência urinária de esforço foi relatada por 9% das mulheres infectadas HPV.

Tabela 3. Características ginecológicas das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV

Total=50	Infecção por HPV				<i>p</i>
	Presente n=22 (44%)		Ausente n=28 (56%)		
Variável	n	%	n	%	
HTA*					0,2
Sim	0	0	2	7,1	
Não	22	100	26	92,9	
DST*					0,3
Sim	2	9,1	7	25	
Não	20	90,9	21	75	
Atividade sexual					0,2
Sim	20	90,9	22	78,6	
Não	2	9,1	6	21,4	
Menopausa					1
Sim	1	4,5	2	7,1	
Não	21	95,5	26	92,9	
Queixas					0,2
Fluxo/prurido	10	45,5	8	28,6	
IUE*	2	9	0	0	
Ciclos irregulares	1	4,5	3	10,7	
Climatéricas	0	0	2	7,1	
Sem queixas	9	41	15	53,6	

*HTA (Histerectomia Total Abdominal)

DST (Doença Sexualmente Transmissível)

IUE (Incontinência Urinária de Esforço)

$p < 0,05$, Teste Qui-quadrado de Pearson e Teste Exato de Fisher

Em relação aos métodos contraceptivos utilizados atualmente, encontramos uma diferença estatisticamente significativa. No grupo de mulheres infectadas por HPV, apenas 22,7% destas referiu o uso de preservativo como método, enquanto 50% de mulheres não infectadas por HPV diziam fazer uso de preservativos ($p=0,01$) (**Figura V**).

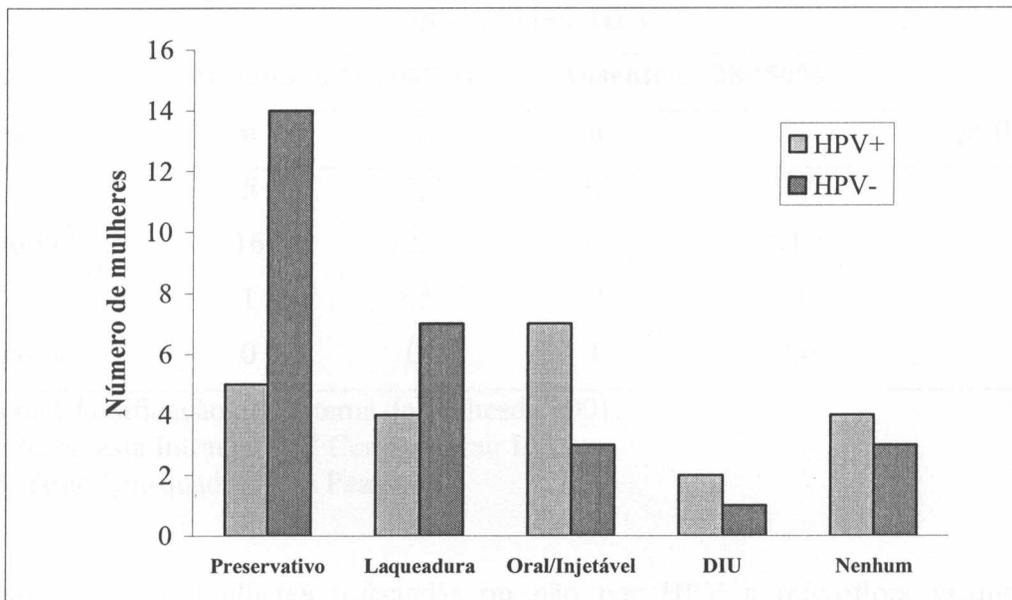


Figura V. Proporção de mulheres infectadas ou não por HPV em relação aos métodos contraceptivos utilizados

* $p = 0.01$, Teste de Mann-Whitney

HPV+ (infectadas pelo HPV), HPV- (não infectadas pelo HPV)

DIU (dispositivo intra-uterino)

Em seguida, avaliamos a citologia cérvico-vaginal, a microflora, a colposcopia e a histologia dos grupos infectados ou não pelo HPV. Os resultados da citologia cérvico-vaginal foram semelhantes nos grupos estudados (**Tabela 4**). Houve um predomínio de citologia do tipo inflamatória em ambos os grupos. Estas alterações foram encontradas em 72,7% das mulheres infectadas por HPV e em 64,2% das não infectadas. A neoplasia

intraepitelial cervical grau II (NIC II/LIE de alto grau) foi encontrada em apenas um caso (4,5%) no grupo infectado por HPV.

Tabela 4. Características da citologia cérvico-vaginal das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV

Total=50	Infecção por HPV				<i>p</i> =0,4
	Presente n=22 (44%)		Ausente n=28 (56%)		
Citologia	n	%	n	%	
Normal	5	22,8	10	32,2	
Inflamatória	16	72,7	17	64,2	
*NIC II	1	4,5	0	0	
Insatisfatória	0	0	1	3,6	

Baseada na Classificação do Sistema de Bethesda 2001.

*NIC II: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau II

p < 0.05, Teste Qui-quadrado de Pearson

No grupo de mulheres infectadas ou não por HPV a microflora vaginal foi composta por lactobacilos e cocos, em proporções semelhantes. No grupo infectado por HPV houve predomínio de lactobacilos (59%) e no grupo não infectado a proporção de lactobacilos e cocos foi semelhante (39,3%) (**Tabela 5**).

Tabela 5. Microflora vaginal das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV

	Infecção por HPV				<i>p</i> =0,5
	Presente		Ausente		
	n=22(44%)	%	n=28 (56%)	%	
Total=50					
Microflora					
Lactobacilos	13	59	11	39,3	
Cocos	7	32	11	39,3	
Gardnerella	1	4,5	4	14,2	
Trichomonas	1	4,5	1	3,6	
Insatisfatória	0	0	1	3,6	

p < 0.05, Teste Qui-quadrado de Pearson e Teste Exato de Fisher

As colposcopias (**Tabela 6**) foram normais na maior parte das pacientes, 45,5% das mulheres infectadas por HPV e 53,6% das mulheres não infectadas por HPV. As pacientes infectadas por HPV apresentavam uma maior frequência de alterações colposcópicas (40,9%), em relação às mulheres infectadas apenas pelo HTLV (28,6%). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre estes grupos.

Tabela 6. Características colposcópicas das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV

	Infecção por HPV				<i>p</i> =0,5
	Presente		Ausente		
Total=50	n=22(44%)	%	N=28 (56%)	%	
Colposcopia					
Achados Vários	2	9,1	4	14,3	
ACN	10	45,5	15	53,6	
ACA	9	40,9	8	28,6	
Insatisfatória	1	4,5	1	3,5	

*Baseada na Classificação da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (Atualização no 11º Congresso Mundial em Barcelona – 2002)

Achados vários – Miscelânea (pólipos, condilomas, colpites, DIU etc.)

ACN - Achados Colposcópicos Normais

ACA - Achados Colposcópicos Anormais

P < 0.05, Teste Qui-quadrado de Pearson

Em relação à anatomia patológica de fragmento de colo uterino, a biópsia foi realizada apenas nos casos onde havia lesão evidenciada através de colposcopia do colo uterino. No grupo de mulheres infectadas pelo HPV nove mulheres apresentaram Achados Colposcópicos Anormais, contudo, só realizamos biópsia do colo uterino em oito delas devido à ausência da pinça adequada para biópsia (Gaylor Medina) no momento do exame. A neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC I/LIE baixo grau) foi mais freqüente em mulheres infectadas por HPV (37,5%). Apenas uma paciente não infectada (12,5%) apresentou este tipo de alteração. Por outro lado, células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) foram mais freqüentes no grupo não infectado pelo HPV. Entretanto, não evidenciamos diferença estatisticamente significativa (*p*=0,5) (Tabela 7).

Tabela 7. Características histológicas do colo uterino das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV

Total=16	Infecção por HPV				<i>p</i>
	Presente		Ausente		
	n=8	50%	n=8	50%	
Histologia					0,6
Cervicite	3	37,5	3	37,5	
ASCUS	2	25	3	37,5	
NIC I	3	37,5	1	12,5	
Insatisfatória	0	0	1	12,5	

Baseada na Classificação de Richart (1990)
 ASCUS= Células escamosas atípicas de significado indeterminado
 NIC I: Neoplasia Intraepitelial Cervical grau I
P < 0.05, Teste Qui-quadrado de Pearson

Quanto aos subtipos do HPV, como demonstra a **Figura VI**, os subtipos mais freqüentemente observados foram os do grupo B (50%) e a associação entre os grupos A e B (45,4%). Os subtipos do grupo A foram encontrados em apenas uma paciente (4,6%). Em apenas três mulheres (13,6%) foi observado número de cópias virais superior a cinquenta (RLU/PCB > 50).

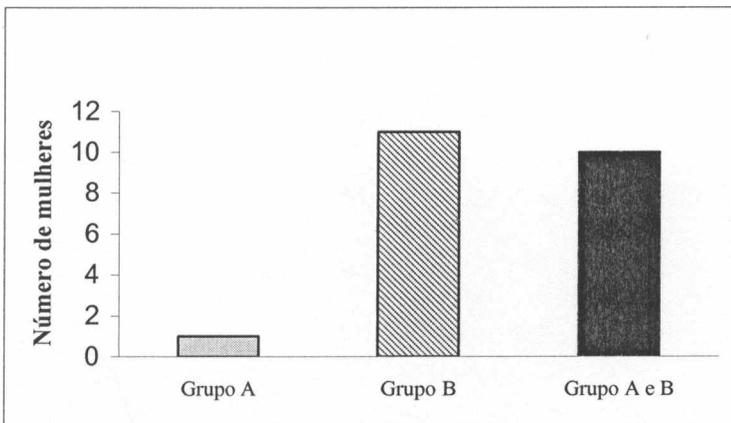


Figura VI. Proporção de mulheres infectadas por HPV e HTLV-1 em relação aos subtipos do HPV.

Aspectos imunológicos das pacientes infectadas pelo HTLV-1

Os grupos infectados ou não pelo HPV foram semelhantes em relação aos parâmetros imunológicos avaliados (**Tabela 8**). Não houve diferença entre a proporção de linfócitos T CD4+ e T CD8+. A frequência de pacientes que apresentavam proliferação espontânea dos linfócitos T (>500 cpm) no grupo não infectado por HPV (80%) foi superior a do grupo infectado por HPV (59%). Entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Além disso, a intensidade da proliferação espontânea dos linfócitos T foi semelhante para os grupos de mulheres infectadas (1154±993 cpm) e não infectadas por HPV (1349±1026 cpm). Do mesmo modo, não observamos diferença na carga proviral do HTLV-1 nas pacientes infectadas por HPV (40.101±64.356 cópias/10⁶ PBMC) e não infectadas (37.406 ±49.824 cópias/10⁶PBMC ($p=0,4$) (**Tabela 8**).

Tabela 8. Características imunológicas das pacientes infectadas pelo HTLV-1 em relação à infecção por HPV

	Infecção por HPV				<i>p</i>
	Presente		Ausente		
	n	m±dp	n	m±dp	
Linfoproliferação (cpm)	19	1154±993	17	1349±1026	0,5
T CD4 (%)	20	43,8±10,6	20	48,9±8,6	0,1
T CD8 (%)	20	23,6±5	20	21,5±6,2	0,2
Razão CD4/CD8	20	2±0,7	20	2,5±0,9	0,6
Carga proviral HTLV-1*	9	40.101±64.356	9	37.406±49.824	0,4

Os dados são apresentados em média±dp (média e desvio-padrão)

Média de cpm dos controles HTLV- 159±138 com (6- 462)

* cópias/10⁶ PBMC

p < 0.05, Teste t- Student

Quando avaliamos a resposta dos linfócitos T aos antígenos de memória, observamos uma diminuição do índice de estimulação dos antígenos testados, em ambos os grupos. A resposta ao citomegalovírus foi presente em apenas 6/19 das mulheres infectadas pelo HPV (31,6%) e 3/20 (15%) das não infectadas, enquanto 8/12 (66%) dos indivíduos não infectados pelo HTLV-1 (grupo controle) apresentavam resposta a este antígeno. Entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Observamos também uma diminuição do índice de estimulação à tuberculina (PPD). A resposta ao PPD foi presente em 2/19 (10,5%) (*p*=0.0009) e 4/20 (20%) (*p*=0.003) das mulheres infectadas e não infectadas por HPV, respectivamente, enquanto que indivíduos do grupo controle responderam a este antígeno (83%) (**Figura VII**).

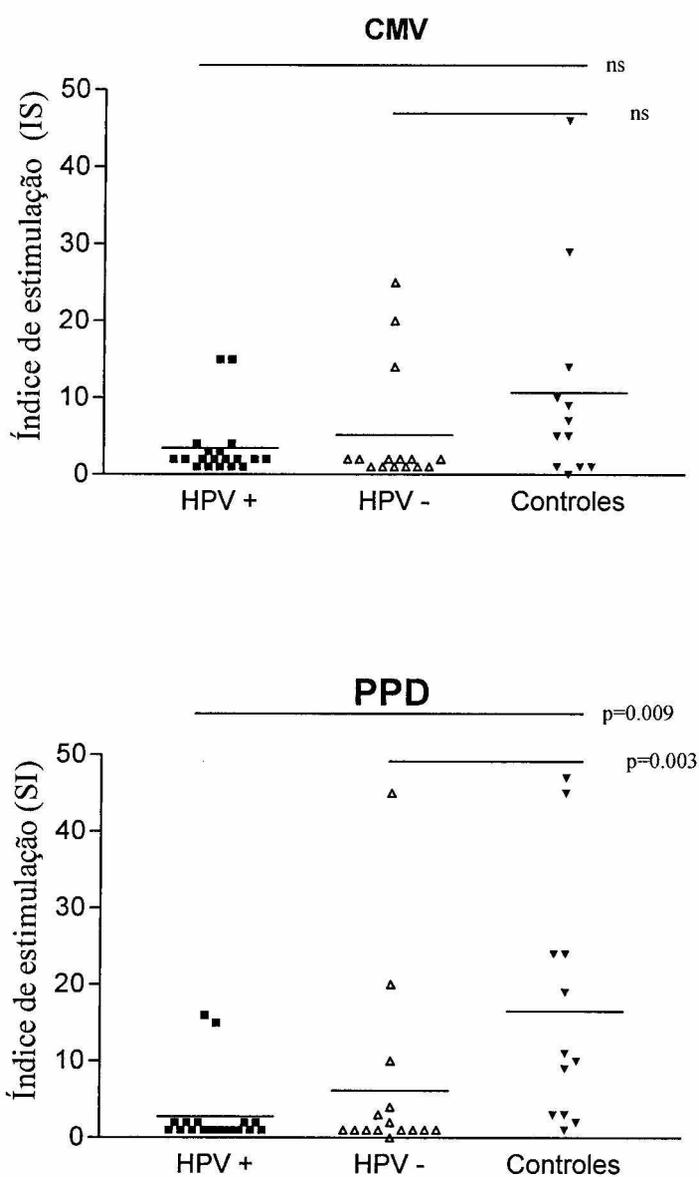


Figura VII. Resposta linfoproliferativa aos antígenos de memória em mulheres infectadas ou não por HPV

$p < 0.05$, Mann-Whitney U-test

ns = não significativa

DISCUSSÃO

Indivíduos infectados pelo HTLV-1 têm maior frequência de patologias infecciosas como *estrongiloidíase*, *tuberculose* e *hanseníase* (Marsh 1996), sugerindo um caráter imunossupressor para este vírus. Por outro lado, a infecção pelo HPV é mais prevalente e de maior gravidade em mulheres imunodeprimidas, a exemplo daquelas infectadas por HIV (Levi, Kleter et al. 2002).

Encontramos uma prevalência de 44% de infecção por HPV em um total de 50 pacientes infectadas pelo HTLV-1. A prevalência do HPV varia de acordo com a metodologia utilizada e a população estudada (Brandsma, Burk et al. 1989). Esta prevalência pode variar de 1 a 4%, quando utilizados métodos de citologia, colposcopia e/ou histologia, atingindo 15% com métodos de maior sensibilidade como a reação em cadeia da polimerase (PCR) ou a captura híbrida (Syrjanen, Yliskoski et al. 1990). A captura híbrida é um método de alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da infecção por HPV (Sailors, Gander et al. 2005) estando disponível comercialmente (Kubota, Ishi et al. 1998), motivo pelo qual utilizamos no nosso estudo. Este método é limitado por não identificar o tipo viral específico, entretanto é capaz de classificar os subtipos do HPV em grupos não oncogênicos (A) e oncogênicos (B).

Embora nós não tenhamos avaliado um grupo controle de mulheres não infectadas pelo HTLV-1, a prevalência encontrada no nosso estudo (44%) parece ser superior às taxas descritas para a população geral, quando a captura híbrida e a PCR foram utilizadas para o diagnóstico. Em Canoas, Rio Grande do Sul, a prevalência de HPV em mulheres assintomáticas é de 15%, diagnosticado através de captura híbrida (Nonnenmacher, Breitenbach et al. 2002). Um outro estudo realizado na Amazônia, em mulheres indígenas

que já haviam iniciado atividade sexual, indica uma prevalência de 14,3%, utilizando a PCR como método diagnóstico (Brito, Martins et al. 2002). Outras avaliações de prevalência, em estudantes na Coreia através da PCR, demonstraram taxas de infecção por HPV de 15,2% em jovens do sexo feminino. Na mesma população de estudantes com vida sexual ativa, a taxa de prevalência da infecção foi de 38% para o mesmo sexo, através do mesmo método (Shin, Franceschi et al. 2004).

A prevalência da infecção por HPV por biologia molecular é superior em mulheres que apresentam alterações citológicas, colposcópicas e/ou histológicas. Um estudo, realizado na Bélgica, em mulheres com atipias celulares, lesões pré-malignas e câncer cervical encontrou uma frequência de infecção que variava de 61 a 88%, enquanto esta taxa foi de 11% em mulheres com exames citológicos normais (Baay, Tjalma et al. 2001). Na França, a análise de 657 amostras de secreção cérvico-vaginal por PCR aponta uma prevalência de 7,3%. Esta proporção atinge 28% na presença de alterações citológicas (Beby-Defaux, Bourgoin et al. 2004). No Japão, a detecção de HPV por captura híbrida é 78% em mulheres com neoplasia cervical intraepitelial ou carcinoma escamoso de colo uterino, e 29% em mulheres saudáveis (Kubota, Ishi et al. 1998). Em mulheres infectadas por HIV, a taxa de infecção por HPV atinge 98%, como demonstra um estudo realizado em São Paulo, utilizando PCR. De fato, estas pacientes são mais susceptíveis a infecções cervicais por HPV e mais vulneráveis a desenvolver neoplasias intraepiteliais cervicais (de Sanjose and Palefsky 2002). Além disso, elas apresentaram múltiplos subtipos de HPV e persistência da infecção por HPV (de Sanjose and Palefsky 2002; Levi, Kleter et al. 2002).

Quanto à associação entre HTLV-1 e HPV, alguns estudos foram realizados, sobretudo em mulheres com neoplasias cervicais. Entretanto, os resultados apresentados

são discordantes. No Japão, Miyazaki descreveu uma maior prevalência de HTLV-1 entre mulheres com câncer cervical, atribuindo um risco três vezes maior para o desenvolvimento do referido câncer nestas mulheres. Este estudo sugere que infecção por HTLV-1 pode agravar o prognóstico de pacientes com carcinoma vaginal ou cervical (Miyazaki, Yamaguchi et al. 1991). Na Jamaica, onde a infecção pelo HTLV-1 é endêmica e existe alta frequência de câncer de colo uterino, um estudo caso-controle evidenciou maior prevalência de HTLV-1 em pacientes com NIC III, em relação à pacientes com NIC I, sugerindo que o HTLV-1 pode ser um fator de risco para a progressão das neoplasias intraepiteliais cervicais (Strickler, Rattray et al. 1995). Um outro estudo realizado em 2003, na mesma região, não encontrou associação entre HTLV-1 e progressão das neoplasias cervicais intraepiteliais (Castle, Escoffery et al. 2003). No México, um estudo na Península de Yucatan, zona de alta prevalência de câncer de colo uterino e baixa prevalência de HTLV-1, não observou relação entre HTLV-1 e risco de câncer cervical (Gongora-Biachi, Gonzalez-Martinez et al. 1997).

Em nosso estudo, através da citologia evidenciamos apenas um caso de neoplasia cervical intraepitelial grau II (NIC II / LIE de alto grau). A citologia cérvico-vaginal demonstrou uma maior frequência de citologia do tipo inflamatória. Apenas uma paciente apresentava NIC II, no grupo de mulheres infectadas por HPV. No grupo de mulheres não infectadas, não encontramos NIC II/III (LIE alto grau). Esperávamos encontrar um maior número de alterações citológicas diante da elevada prevalência de HPV na nossa população. A carga viral baixa do HPV na maior parte das mulheres poderia possivelmente justificar este achado. Além disso, a ausência de diferença estatisticamente significativa poderia ser explicada pelo pequeno número de mulheres estudadas. Entretanto, nosso achado é concordante com o de outros estudos que apontam que a prevalência do HPV,

através de citologia cérvico-vaginal, varia de 1 a 4%, devido a baixa sensibilidade do método. De fato, existe uma rápida flutuação na transição da forma clínica, subclínica e latente na infecção por HPV, justificando a divergência de prevalências de acordo com a apresentação da infecção e o método diagnóstico utilizado (Syrjanen, Yliskoski et al. 1990). A colposcopia foi normal na maior parte das mulheres para ambos os grupos. Este método apresenta igualmente uma baixa sensibilidade para o diagnóstico de infecção por HPV. No entanto, alterações colposcópicas atípicas foram mais freqüentes nas mulheres infectadas por HPV. A infecção pelo HPV pode apresentar-se na forma clínica, a exemplo das verrugas genitais e condilomas acuminados, na forma subclínica na qual são visualizadas alterações colposcópicas e na forma latente, na qual a colposcopia é normal (Syrjanen, Yliskoski et al. 1990).

O estudo anátomo-patológico evidenciou três casos de NIC I (LIE baixo grau), no grupo infectado por HPV e um caso de NIC I (LIE de baixo grau), no grupo não infectado por HPV. Entretanto, não foi possível uma inferência estatística, pois só realizamos biópsias em um pequeno número de mulheres que apresentaram lesões no colo uterino. De fato, o HPV é condição necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento de câncer do colo uterino (Strickler, Rattray et al. 1995). Além disso, é necessário um período longo para o desenvolvimento do câncer de colo uterino e no nosso estudo de corte transversal, a população estudada foi composta em sua maioria por mulheres jovens (Durst, Gissmann et al. 1983). Embora o HPV seja mais freqüente em jovens, mulheres com maior idade infectadas por HPV apresentam maior risco de desenvolvimento de neoplasias cervicais (Spitzer 1998). A média de idade da população estudada foi de 38 anos, o que representa idade elevada em relação à infecção por HPV. De fato, o pico de prevalência da infecção por HPV é entre 20 e 25 anos.

Quando avaliamos os subtipos do HPV, o subtipo do grupo B foi o mais freqüente na população estudada, seguido da associação dos subtipos A e B. Recentemente, um estudo no Brasil utilizando PCR, método que fornece o tipo viral específico, demonstrou que em 20% dos casos de infecção por HPV existe mais de um tipo viral associado à infecção (Rousseau, Pereira et al. 2001). Os subtipos do grupo B são os mais oncogênicos, favorecendo neoplasias intraepiteliais cervicais (Munoz, Bosch et al. 2003). De fato, mulheres portadoras de HIV têm maior chance de serem infectadas pelos subtipos de alto risco, como os subtipos 16 e 18 do grupo B. Estes são três vezes mais comuns quando a proporção de linfócitos T CD4 é inferior a 200 células por mm³ (de Sanjose and Palefsky 2002).

Não está claro se a co-infecção HTLV-1/HPV aumenta o risco de neoplasia cervical, como discutido anteriormente. Entretanto, a maior freqüência dos subtipos do grupo B encontrada em nosso estudo pode indicar um maior risco. Nós não pudemos inferir sobre o tempo de infecção pelo HPV destas pacientes. A maior parte das mulheres infectadas pelo HPV (86,4%) apresentou número de cópias virais inferior a cinqüenta. Uma pequena carga viral de HPV pode representar uma infecção inicial ou em fase de remissão, enquanto carga viral elevada é indicativa de persistência de infecção por HPV. A persistência do mesmo subtipo viral de alto risco (grupo B) por tempo prolongado pode identificar mulheres com risco de desenvolvimento de câncer cervical (Schlecht, Trevisan et al. 2003). A carga viral do HPV não tem valor preditivo para o surgimento de lesões intraepiteliais de alto grau (Lorincz, Castle et al. 2002). Infecções por HPV podem ser interpretadas equivocadamente como persistentes (persistência do mesmo subtipo viral), em situações em que na realidade houve modificação do tipo viral por outro vírus. A

utilização de técnicas que forneçam os tipos virais específicos descaracterizaria esta persistência (Schlecht, Trevisan et al. 2003).

Em relação às alterações imunes induzidas pela infecção por HTLV-1, não foi possível evidenciar uma associação entre infecção por HPV e a proliferação espontânea dos linfócitos T induzida pelo HTLV-1, à resposta aos antígenos de memória e a carga proviral do HTLV-1. As alterações imunológicas foram freqüentes nas mulheres infectadas pelo HTLV-1 e foram igualmente presentes para ambos os grupos. Além disso, não observamos diferenças na intensidade de linfoproliferação, na proporção de linfócitos T CD4 e T CD8 e na carga proviral entre as mulheres infectadas ou não pelo HPV. Observamos que a maior parte das pacientes já apresentava alterações imunológicas a exemplo da linfoproliferação espontânea, apesar da população ser constituída por mulheres jovens, sugerindo um efeito imunossupressor do HTLV-1. De fato, recentemente foi demonstrado que indivíduos infectados pelo HTLV-1 têm menor freqüência de resposta aos antígenos de memória, mesmo na ausência de proliferação espontânea de linfócitos T (Mascarenhas, Brodskyn et al. 2006), sugerindo que este vírus leve a algum grau de imunossupressão.

Quando comparamos o grupo de mulheres em relação à presença ou ausência de infecção por HPV observamos uma diferença significativa em relação ao uso de preservativos como método contraceptivo. As mulheres não infectadas por HPV utilizavam preservativos mais freqüentemente que as infectadas ($p = 0,01$). O uso de preservativos protege as mulheres da infecção por HPV (Riethmuller, Gay et al. 1999) e é igualmente recomendado como medida preventiva da infecção pelo HTLV (Manns, Miley et al. 1999). Em nosso estudo, observamos que alguns dos parceiros de mulheres infectadas pelo

HTLV-1 não usavam preservativos, mesmo tendo conhecimento que suas companheiras estavam infectadas (dados não mostrados).

Avaliando as possíveis vias de transmissão do HTLV-1, observamos que a maioria das mulheres da população estudada desconhecia o modo pelo qual haviam se contaminado (68%). A transmissão sexual foi referida em apenas 22% das pacientes. O risco de transmissão do vírus do homem para a mulher é de 60% enquanto que da mulher para o homem é de 0,4% em um período de 10 anos (Kajiyama, Kashiwagi et al. 1986; Ferreira, Planelles et al. 1997). Um percentual elevado de mulheres descobriu-se infectada através de triagem para doação de sangue ou exames de pré-natal. A triagem sorológica do HTLV-1 nos bancos de sangue no Brasil tornou-se obrigatória a partir de 1993, após um estudo coordenado pelo Ministério da Saúde, que envolveu doadores de sangue em cinco capitais brasileiras (Galvao-Castro, Loures et al. 1997). Apesar do uso de drogas injetáveis ser um fator de risco importante para a transmissão do HTLV-1 apenas uma paciente referiu ter sido usuária de drogas. Um estudo de base populacional realizado em Salvador indicou que nesta cidade a forma de transmissão mais provável é a sexual (Alcantara Jr, Van Dooren et al. 2003). Em nosso estudo, o grupo mulheres infectadas por HPV referiu maior número de parceiros sexuais durante a vida ($p = 0,03\%$). Está descrito na literatura que o comportamento sexual, especialmente o número de parceiros durante a vida favorece a infecção por HPV (Riethmuller, Gay et al. 1999) (Mougin, Dalstein et al. 2001), assim como para a infecção pelo HTLV-1 (Murphy, Figueroa et al. 1989).

Em conclusão, observamos uma prevalência elevada de infecção por HPV em mulheres infectadas pelo HTLV-1, com maior predomínio dos subtipos oncogênicos. Além disso, observamos alterações imunes importantes induzidas pelo HTLV-1, como

proliferação espontânea dos linfócitos T e diminuição da resposta aos antígenos de memória apontando uma imunossupressão nestas pacientes. Seria necessário estudar um maior número de pacientes infectadas pelo HTLV-1, acompanhando-as por um período prolongado para observar a susceptibilidade destas mulheres à infecção por HPV e o desenvolvimento de neoplasias cervicais.

CONCLUSÕES

1. A prevalência de HPV em mulheres infectadas pelo HTLV-1 foi 44% e os subtipos oncogênicos (grupo B) foram predominantes;
2. As características demográficas das pacientes infectadas pelo HTLV-1 como raça, escolaridade, estado civil, via provável de transmissão do HTLV-1 e sintomatologia, foram semelhantes nos grupos estudados. O uso de preservativos foi superior nas mulheres não infectadas por HPV e o número de parceiros sexuais durante a vida superior nas mulheres infectadas por HPV;
3. A intensidade de proliferação espontânea dos linfócitos T, a diminuição da resposta aos antígenos de memória, a proporção de linfócitos T CD 4 e T CD 8 e a carga proviral do HTLV-1 foram observadas em proporções semelhantes nos grupos de mulheres infectadas ou não pelo HPV.

LIMITAÇÕES

1. Ausência de grupo controle (HTLV -);
2. A captura híbrida não identifica subtipos virais específicos do HPV. O método de maior sensibilidade e especificidade é a PCR;
3. Número pequeno de pacientes estudadas;
4. Estudo de corte transversal. Seria necessário um estudo longitudinal para responder melhor nossas questões.

PERSPECTIVAS

1. Estudo prospectivo controlado (grupos HTLV + / HTLV -);
2. Realizar pesquisa de HTLV e HPV em tecido do colo uterino e de populações celulares presentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcantara Jr, L. C., S. Van Dooren, et al. (2003). "Globin haplotypes of human T-cell lymphotropic virus type I-infected individuals in Salvador, Bahia, Brazil, suggest a post-Columbian African origin of this virus." J Acquir Immune Defic Syndr **33**(4): 536-42.
- Alcantara, L. C., T. de Oliveira, et al. (2006). "Tracing the origin of Brazilian HTLV-1 as determined by analysis of host and viral genes." Aids **20**(5): 780-2.
- Asou, N., T. Kumagai, et al. (1986). "HTLV-I seroprevalence in patients with malignancy." Cancer **58**(4): 903-7.
- Azran, I., Y. Schavinsky-Khrapunsky, et al. (2004). "Role of Tax protein in human T-cell leukemia virus type-I leukemogenicity." Retrovirology **1**(1): 20.
- Baay, M. F., W. A. Tjalma, et al. (2001). "Human papillomavirus infection in the female population of Antwerp, Belgium: prevalence in healthy women, women with premalignant lesions and cervical cancer." Eur J Gynaecol Oncol **22**(3): 204-8.
- Beby-Defaux, A., A. Bourgoin, et al. (2004). "Human papillomavirus infection of the cervix uteri in women attending a Health Examination Center of the French social security." J Med Virol **73**(2): 262-8.
- Bittencourt, A. L., I. Dourado, et al. (2001). "Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil." J Acquir Immune Defic Syndr **26**(5): 490-4.
- Blas, M., F. Bravo, et al. (2005). "Norwegian scabies in Peru: the impact of human T cell lymphotropic virus type I infection." Am J Trop Med Hyg **72**(6): 855-7.
- Brandsma, J., R. D. Burk, et al. (1989). "Inter-laboratory variation as an explanation for varying prevalence estimates of human papillomavirus infection." Int J Cancer **43**(2): 260-2.
- Brites, C., M. Weyll, et al. (2002). "Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil." Aids **16**(9): 1292-3.
- Brito, E. B., S. J. Martins, et al. (2002). "Human papillomaviruses in Amerindian women from Brazilian Amazonia." Epidemiol Infect **128**(3): 485-9.
- Calattini, S., S. A. Chevalier, et al. (2005). "Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa." Retrovirology **2**(1): 30.
- Carneiro-Proietti, A. B., J. G. Ribas, et al. (2002). "[Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil]." Rev Soc Bras Med Trop **35**(5): 499-508.
- Carvalho, E. M., O. Bacellar, et al. (2001). "Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors." J Acquir Immune Defic Syndr **27**(1): 1-6.
- Casseb, J., A. Caterino-de-Araujo, et al. (1997). "Prevalence of HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1-infected asymptomatic individuals in São Paulo, Brazil." Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo **39**(4): 213-215.
- Castle, P. E., C. Escoffery, et al. (2003). "Chlamydia trachomatis, herpes simplex virus 2, and human T-cell lymphotropic virus type 1 are not associated with grade of cervical neoplasia in Jamaican colposcopy patients." Sex Transm Dis **30**(7): 575-80.
- Copeland, K. F., A. G. Haaksma, et al. (1994). "Inhibition of apoptosis in T cells expressing human T cell leukemia virus type I Tax." AIDS Res Hum Retroviruses **10**(10): 1259-68.

- de Sanjose, S. and J. Palefsky (2002). "Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men." Virus Res **89**(2): 201-11.
- Dourado, I., L. C. Alcantara, et al. (2003). "HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics." J Acquir Immune Defic Syndr **34**(5): 527-31.
- Dourado, I., T. Andrade, et al. (1998). "HTLV-I in Northeast Brazil: differences for male and female injecting drug users." J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol **19**(4): 426-9.
- Durst, M., L. Gissmann, et al. (1983). "A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions." Proc Natl Acad Sci U S A **80**(12): 3812-5.
- Farthing, A., P. Masterson, et al. (1994). "Human papillomavirus detection by hybrid capture and its possible clinical use." J Clin Pathol **47**(7): 649-52.
- Ferreira, O. C., Jr., V. Planelles, et al. (1997). "Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis." Blood Rev **11**(2): 91-104.
- Galvao-Castro, B., L. Loures, et al. (1997). "Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study." Transfusion **37**(2): 242-3.
- Gessain, A., F. Barin, et al. (1985). "Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis." Lancet **2**(8452): 407-10.
- Gessain, A., F. Saal, et al. (1990). "High human T-cell lymphotropic virus type I proviral DNA load with polyclonal integration in peripheral blood mononuclear cells of French West Indian, Guianese, and African patients with tropical spastic paraparesis." Blood **75**(2): 428-33.
- Gongora-Biachi, R. A., P. Gonzalez-Martinez, et al. (1997). "[Infection with HTLV virus type I-II in patients with cervico-uterine cancer in the Yucatan peninsula, Mexico]." Ginecol Obstet Mex **65**: 141-4.
- Hollberg, P. and D. A. Hafler (1993). "Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection." N Engl J Med **328**(16): 1173-82.
- Jacobson, S., H. Shida, et al. (1990). "Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurological disease." Nature **348**(6298): 245-8.
- Kajiyama, W., S. Kashiwagi, et al. (1986). "Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus." J Infect Dis **154**(5): 851-7.
- Kalyanaraman, V. S., M. G. Sarngadharan, et al. (1982). "A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia." Science **218**(4572): 571-3.
- Kannagi, M., S. Harada, et al. (1991). "Predominant recognition of human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) pX gene products by human CD8+ cytotoxic T cells directed against HTLV-I-infected cells." Int Immunol **3**(8): 761-7.
- Kaplan, J. E., B. Litchfield, et al. (1991). "HTLV-I-associated myelopathy associated with blood transfusion in the United States: epidemiologic and molecular evidence linking donor and recipient." Neurology **41**(2 (Pt 1)): 192-7.
- Kashala, O., R. Marlink, et al. (1994). "Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T cell lymphotropic viruses among leprosy patients and contacts: correlation between HIV-1 cross-reactivity and antibodies to lipoarabinomannan." J Infect Dis **169**(2): 296-304.
- Kitagawa, T., M. Fujishita, et al. (1986). "Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil." Jama **256**(17): 2342.

- Kitajima, I., I. Maruyama, et al. (1989). "Polyarthritis in human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy." Arthritis Rheum **32**(10): 1342-4.
- Kohtz, D. S., A. Altman, et al. (1988). "Immunological and structural homology between human T-cell leukemia virus type I envelope glycoprotein and a region of human interleukin-2 implicated in binding the beta receptor." J Virol **62**(2): 659-62.
- Kramer, A., S. Jacobson, et al. (1989). "Spontaneous lymphocyte proliferation in symptom-free HTLV-I positive Jamaicans." Lancet **2**(8668): 923-4.
- Kubota, T., K. Ishi, et al. (1998). "Usefulness of hybrid capture HPV DNA assay as a diagnostic tool for human papillomavirus infection." Kansenshogaku Zasshi **72**(11): 1219-24.
- LaGrenade, L., B. Hanchard, et al. (1990). "Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection." Lancet **336**(8727): 1345-7.
- Levi, J. E., B. Kleter, et al. (2002). "High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil." J Clin Microbiol **40**(9): 3341-5.
- Lorincz, A. T., P. E. Castle, et al. (2002). "Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer." Lancet **360**(9328): 228-9.
- Lukic, A., M. Signore, et al. (2002). "Abnormal "low grade" transformation zone: current diagnostic gold standard." Eur J Gynaecol Oncol **23**(1): 45-9.
- Macatonia, S. E., J. K. Cruickshank, et al. (1992). "Dendritic cells from patients with tropical spastic paraparesis are infected with HTLV-1 and stimulate autologous lymphocyte proliferation." AIDS Res Hum Retroviruses **8**(9): 1699-706.
- Manel, N., S. Kinet, et al. (2004). "[GLUT-1 is the receptor of retrovirus HTLV]." Med Sci (Paris) **20**(3): 277-9.
- Manns, A., M. Hisada, et al. (1999). "Human T-lymphotropic virus type I infection." Lancet **353**(9168): 1951-8.
- Manns, A., W. J. Miley, et al. (1999). "Quantitative proviral DNA and antibody levels in the natural history of HTLV-I infection." J Infect Dis **180**(5): 1487-93.
- Marinho, J., B. Galvao-Castro, et al. (2005). "Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study." J Acquir Immune Defic Syndr **40**(5): 625-8.
- Marsh, B. J. (1996). "Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection." Clin Infect Dis **23**(1): 138-45.
- Mascarenhas, R. E., C. Brodskyn, et al. (2006). "Peripheral blood mononuclear cells from individuals infected with human T-cell lymphotropic virus type 1 have a reduced capacity to respond to recall antigens." Clin Vaccine Immunol **13**(5): 547-52.
- Miyazaki, K., K. Yamaguchi, et al. (1991). "Human T-cell leukemia virus type I infection as an oncogenic and prognostic risk factor in cervical and vaginal carcinoma." Obstet Gynecol **77**(1): 107-10.
- Mochizuki, M., K. Yamaguchi, et al. (1992). "HTLV-I and uveitis." Lancet **339**(8801): 1110.
- Moreira, E. D., Jr., T. T. Ribeiro, et al. (1993). "Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil." J Acquir Immune Defic Syndr **6**(8): 959-63.
- Morgan, O. S., P. Rodgers-Johnson, et al. (1989). "HTLV-1 and polymyositis in Jamaica." Lancet **2**(8673): 1184-7.
- Mota, A. C. d. A. (2006). Estudo de caso-controle dos determinantes da infecção pelo HTLV-I/II em doadores de sangue no estado da Bahia. Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana. Salvador, EBMS: 100.

- Mougin, C., V. Dalstein, et al. (2001). "[Epidemiology of cervical papillomavirus infections. Recent knowledge]." Presse Med **30**(20): 1017-23.
- Mueller, N. (1991). "The epidemiology of HTLV-I infection." Cancer Causes Control **2**(1): 37-52.
- Munoz, N., F. X. Bosch, et al. (2003). "Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer." N Engl J Med **348**(6): 518-27.
- Murphy, E. L., J. P. Figueroa, et al. (1989). "Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)." Ann Intern Med **111**(7): 555-60.
- Nakada, K., M. Kohakura, et al. (1984). "High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*." Lancet **1**(8377): 633.
- Nonnenmacher, B., V. Breitenbach, et al. (2002). "[Genital human papillomavirus infection identification by molecular biology among asymptomatic women]." Rev Saude Publica **36**(1): 95-100.
- Olindo, S., A. Lezin, et al. (2005). "HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression." J Neurol Sci **237**(1-2): 53-9.
- Parker, C. E., S. Daenke, et al. (1992). "Activated, HTLV-1-specific cytotoxic T-lymphocytes are found in healthy seropositives as well as in patients with tropical spastic paraparesis." Virology **188**(2): 628-36.
- Pedral-Sampaio, D. B., E. Martins Netto, et al. (1997). "Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: Frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital." Braz J Infect Dis **1**(1): 31-35.
- Poiesz, B. J., F. W. Ruscetti, et al. (1980). "Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma." Proc Natl Acad Sci U S A **77**(12): 7415-9.
- Popovic, M., N. Flomenberg, et al. (1984). "Alteration of T-cell functions by infection with HTLV-I or HTLV-II." Science **226**(4673): 459-62.
- Popovic, M., G. Lange-Wantzin, et al. (1983). "Transformation of human umbilical cord blood T cells by human T-cell leukemia/lymphoma virus." Proc Natl Acad Sci U S A **80**(17): 5402-6.
- Porto, M. A., A. Muniz, et al. (2002). "[Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis]." Rev Soc Bras Med Trop **35**(6): 641-9.
- Prince, H. E., H. Lee, et al. (1991). "Immunologic correlates of spontaneous lymphocyte proliferation in human T-lymphotropic virus infection." Blood **78**(1): 169-74.
- Richardson, J. H., A. J. Edwards, et al. (1990). "In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1." J Virol **64**(11): 5682-7.
- Riethmuller, D., C. Gay, et al. (1999). "Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction." Diagn Mol Pathol **8**(3): 157-64.
- Robinson, R. D., J. F. Lindo, et al. (1994). "Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica." J Infect Dis **169**(3): 692-6.
- Rousseau, M. C., J. S. Pereira, et al. (2001). "Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection." J Infect Dis **184**(12): 1508-17.
- Sailors, J., R. Gander, et al. (2005). "Stability of PreservCyt for Hybrid Capture (HC II) HPV test." Diagn Cytopathol **32**(5): 260-3.

- Saji, F., Y. Tokugawa, et al. (1989). "Vertical transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I): detection of proviral DNA in HTLV-I carrier gravida." J Clin Immunol **9**(5): 409-14.
- Sato, Y. and Y. Shiroma (1989). "Concurrent infections with Strongyloides and T-cell leukemia virus and their possible effect on immune responses of host." Clin Immunol Immunopathol **52**(2): 214-24.
- Schlecht, N. F., A. Trevisan, et al. (2003). "Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia." Int J Cancer **103**(4): 519-24.
- Seiki, M., R. Eddy, et al. (1984). "Nonspecific integration of the HTLV provirus genome into adult T-cell leukaemia cells." Nature **309**(5969): 640-2.
- Setoguchi, Y., S. Takahashi, et al. (1991). "Detection of human T-cell lymphotropic virus type I-related antibodies in patients with lymphocytic interstitial pneumonia." Am Rev Respir Dis **144**(6): 1361-5.
- Shin, H. R., S. Franceschi, et al. (2004). "Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea." J Infect Dis **190**(3): 468-76.
- Spitzer, M. (1998). "Cervical screening adjuncts: recent advances." Am J Obstet Gynecol **179**(2): 544-56.
- Strickler, H. D., C. Rattray, et al. (1995). "Human T-cell lymphotropic virus type I and severe neoplasia of the cervix in Jamaica." Int J Cancer **61**(1): 23-6.
- Stuver, S. O., N. Tachibana, et al. (1993). "Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study." J Infect Dis **167**(1): 57-65.
- Suzuki, M., C. S. Dezzutti, et al. (1999). "Modulation of T-cell responses to a recall antigen in human T-cell leukemia virus type 1-infected individuals." Clin Diagn Lab Immunol **6**(5): 713-7.
- Syrjanen, K., M. Yliskoski, et al. (1990). "Prevalence of genital human papillomavirus infections in a mass-screened Finnish female population aged 20-65 years." Int J STD AIDS **1**(6): 410-5.
- Tachibana, N., A. Okayama, et al. (1988). "Suppression of tuberculin skin reaction in healthy HTLV-I carriers from Japan." Int J Cancer **42**(6): 829-31.
- Takeshita, T. and H. Takeshita (2000). "Crusted (Norwegian) scabies in a patient with smoldering adult T-cell leukemia." J Dermatol **27**(10): 677-9.
- Uchiyama, T., J. Yodoi, et al. (1977). "Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases." Blood **50**(3): 481-92.
- Valdespino-Gomez, V. M. (2005). "[Preventive vaccines and immunotherapy clinical trials against cervical cancer]." Cir Cir **73**(1): 57-69.
- Verdier, M., F. Denis, et al. (1990). "Antibodies to human T lymphotropic virus type 1 in patients with leprosy in tropical areas." J Infect Dis **161**(6): 1309-10.
- Vinatier, D., M. Cosson, et al. (2000). "[Prophylactic and therapeutic vaccine therapy in papillomavirus infections]." Gynecol Obstet Fertil **28**(5): 370-84.
- Wiktor, S. Z., E. J. Pate, et al. (1997). "Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding." J Hum Virol **1**(1): 37-44.
- Wolfe, N. D., W. Heneine, et al. (2005). "Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(22): 7994-9.
- Yakova, M., A. Lezin, et al. (2005). "Increased proviral load in HTLV-1-infected patients with rheumatoid arthritis or connective tissue disease." Retrovirology **2**(1): 4.

LISTA DE ANEXOS

- Anexo I** Ficha Padrão
- Anexo II** Sistema de Bethesda 2001
- Anexo III** Laudo padrão de exame de citologia oncótica e microflora
- Anexo IV** Classificação da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (FIPCC)
- Anexo V** Laudo padrão de exames de colposcopia
- Anexo VI** Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos
- Anexo VII** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

FICHA PADRÃO

CORRELAÇÃO ENTRE INFECCÃO GENITAL POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E IMUNIDADE EM MULHERES INFECTADAS PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV-1)

1. NOME: Idade: Registro:

2. ENDEREÇO:

Telefone para contato:

3. DATA NASCIMENTO:

4. NATURALIDADE:

5. PROFISSÃO:

6. ESCOLARIDADE (anos de estudo):

7. RENDA FAMILIAR (em salários mínimos):

entre 1 e 3 () entre 3 e 5 () maior que 5 ()

8. ESTADO CIVIL

9. ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS:

- Menarca:

- Coitarca:

- Ciclo menstrual:

- Menopausa:

- Paridade: G P A

- História de Doenças Sexualmente Transmissíveis:

- Vida sexual: ativa () passiva ()

- Número de parceiros sexuais (na vida):

- Número de parceiros sexuais (nos últimos 6 meses):

- Contracepção:

**CORRELAÇÃO ENTRE INFECÇÃO GENITAL POR PAPILOMAVÍRUS
HUMANO (HPV) E IMUNIDADE EM MULHERES INFECTADAS PELO VÍRUS
LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV-1)**

10. ANTECEDENTES MÉDICOS

- Infecção pelo HIV: () sim () Não () Não sabe

- Neoplasia:

- Uso de quimioterápicos:

- Diabetes Mellitus:

- Uso de corticóide:

Druga: Dose Duração:

-Infecção pelo HTLV-1 sintomática (HAM/TSP) () assintomática ()

11. ANTECEDENTES CIRÚRGICOS

12. ANTECEDENTES FAMILIARES

13. INTERROGATÓRIO SISTEMÁTICO

-Tabagismo

-Etilismo

-Transfusões sanguíneas

-Uso de drogas – qual?

-Tatuagem

-Acumputura

-Aleitamento (a mesma foi amamentada?)

-Via de transmissão conhecida? Sim() não()

-Quando e em que circunstancia descobriu ser portadora do HTLV-1 ?

INICIAIS :	DN:
-------------------	------------

**CORRELAÇÃO ENTRE INFECÇÃO GENITAL POR PAPILOMAVÍRUS
HUMANO (HPV) E IMUNIDADE EM MULHERES INFECTADAS PELO VÍRUS
LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV-1)**

EXAME GINECOLÓGICO

Mamas:

MD: Presença de nódulos sim () não () Descarga papilar sim () não ()

ME: Presença de nódulos sim () não () Descarga papilar sim () não ()

Abdômen:

Genitais:

Vulva: trófica () atrófica ()

Útero : AVF () RVF ()

Volume: Normal () Aumentado ()

Períneo: Íntegro ()

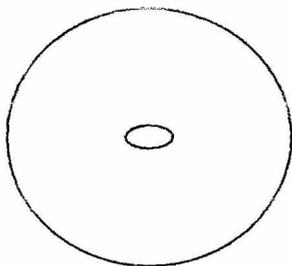
Reparado () suficiente ()

insuficiente ()

Útero : Anterovertido () Retrovertido ()

Volume: Normal () Aumentado ()

Colposcopia:



SISTEMA DE BETHESDA 2001

DE ESPÉCIME: indicar se a amostra foi obtida por método convencional ou em meio líquido

CLASSIFICAÇÃO DO ESPÉCIME

Satisfatória para efeitos de avaliação (descrever a presença ou ausência do componente endocervical/ zona de transformação/endocervical

ou qualquer outro fator que limite a qualidade)

Insatisfatório para avaliação (especificar a razão)

Espécime rejeitado/não processado (especificar a razão)

Espécime processado e examinado mas insatisfatório para avaliação da anormalidade epitelial devido a (especificar a razão)

CLASSIFICAÇÃO GERAL (opcional)

Negativo para lesões intra-epiteliais ou malignidade

Anormalidade de célula epitelial: ver interpretação/resultado (especificar escamosa ou glandular)

Outro: ver interpretação/resultado (por exemplo células endometriais em mulheres > 40 anos de idade)

PREPARAÇÃO/RESULTADO

Indicador para lesão intra-epitelial ou malignidade

Microrganismos:

- *Trichomonas vaginalis*
- Microrganismos fúngicos morfológicamente consistentes com *Candida* spp
- Alterações na flora sugestivas de vaginose bacteriana
- Bactérias morfológicamente consistentes com *Actinomyces* spp.
- Alterações celulares consistentes com *Herpes simplex vírus*

Outros resultados não-neoplásicos (Opcional):

- Mudanças celulares reativas associadas com:
 - inflamação (incluindo reparo típico)
 - radiação
 - dispositivo intra-uterino (DIU)
- Células glandulares pós-histerectomia
- Atrofia

Células endometriais (em mulheres > 40 anos de idade)

CLASSIFICAÇÃO DE LESÕES DE CÉLULAS EPITELIAIS

Lesão de Célula Escamosa

Célula escamosa atípicas – de significado indeterminado (ASC-US)

- não se pode excluir HSIL (ASC-H)

Lesão intra-epitelial de baixo grau (inclui HPV/dislplasia leve/NIC1)

Lesão intra-epitelial de alto grau (inclui displasia moderada e severa, CIS/NIC2 e NIC3)

- com características suspeitas de invasão (se houver suspeita de invasão)

Carcinoma escamoso

Lesão de Célula Glandular

Atípica

- células endocervicais (SOE ou especificar nas observações)
- células endometriais (SOE ou especificar nas observações)
- células glandulares (SOE ou especificar nas observações)

Atípica - células endocervicais ou glandulares, favorecendo neoplasia

Adenocarcinoma endocervical *in situ*

Adenocarcinoma (endocervical, endometrial, extra-uterino, sem outra especificação (SOE))

SUSPEITAS DE NEOPLASIAS MALIGNAS: (especificar)

RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO

TIPO DE AMOSTRA: () Convencional () Em meio líquido

AVLIAÇÃO PRÉ-ANALÍTICA

Amostra rejeitada por:

Falta de presença ou erro na identificação da lâmina, frasco ou formulário
Lâmina danificada ou ausente
Causas alheias ao laboratório; especificar:
Outras causas; especificar: _____

CÉLULAS representadas na amostra:

Escamoso
Glandular
Metaplásico

ADEQUABILIDADE DO MATERIAL

- Satisfatória
- Insatisfatória para avaliação oncótica devido a:
 - Material acelular ou hipocefular em menos de 10% do esfregaço
 - Sangue em mais de 75% do esfregaço
 - Piócitos em mais de 75% do esfregaço
 - Artefatos de dessecação em mais de 75% do esfregaço
 - Contaminantes externos em mais de 75% do esfregaço
 - Intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço.
 - Outros _____

DIAGNÓSTICO DESCRITIVO

DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE,
DO MATERIAL EXAMINADO
ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS REATIVAS
REPARATIVAS

Inflamação
Metaplasia escamosa imatura
Reparação
Trofia com inflamação
Atipia
Outros; especificar: _____

ROBIOLOGIA

Lactobacillus sp
Cocos
Sugestivo de Chlamydia sp
Candida sp
Trichomonas vaginalis
Fungo citopático compatível com vírus do grupo Herpes
Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de Gardnerella / Mobiluncus)
Outros bacilos
Outros; especificar: _____

CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

- Escamosas: Possivelmente não neoplásicas
 Não se pode afastar lesão de alto grau
- Glandulares: Possivelmente não neoplásicas
 Não se pode afastar lesão de alto grau
- De origem indefinida Possivelmente não neoplásicas
 Não se pode afastar lesão de alto grau

ATIPIAS EM CÉLULAS ESCAMOSAS

- Lesão intra-epitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I)
- Lesão intra-epitelial de alto grau (compreendendo neoplasia intra-epitelial cervical graus II e III)
- Lesão intra-epitelial de alto grau não podendo excluir micro-invasão
- Carcinoma epidermóide invasor

ATIPIAS EM CÉLULAS GLANDULARES

- Adenocarcinoma "in situ"
- Adenocarcinoma invasor: Cervical
 Endometrial
 Sem outras especificações

- OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS _____
- PRESENÇA DE CÉLULAS ENDOMETRIAIS (NA PÓS-MENOPAUSA OU ACIMA DE 40 ANOS, FORA DO PERÍODO MENSTRUAL)

Data: ____ / ____ / ____

Responsável pelo resultado

TERMINOLOGIA INTERNACIONAL DE COLPOSCOPIA: ATUALIZAÇÃO DA FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE PATOLOGIA CERVICAL E COLPOSCOPIA

A Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia aprovou classificação colposcópica revisada e terminologia colposcópica básica no 11.º Congresso Mundial em Barcelona (9-13 de junho de 2002).

Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia

Achados colposcópicos normais

Epitélio escamoso original
Epitélio colunar
Zona de transformação

II. Achados colposcópicos anormais

Epitélio acetobranco plano	Pontilhado grosseiro*
Epitélio acetobranco denso*	Iodo-positivo parcialmente
Mosaico fino	Iodo negativo
Mosaico grosseiro*	Vasos atípicos*
Pontilhado fino	

Aspectos colposcópicos sugestivos de câncer invasor

Colposcopia insatisfatória

Junção escamocolunar não visível
Inflamação severa, atrofia severa, trauma
Cérvix não visível

V. Achados vários (miscelânea)

Condilomatose
Queratose
Erosão
Inflamação
Atrofia
Deciduose
Pólipo

Alterações maiores

ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS

Epitélio escamoso original: não existem vestígios identificáveis do epitélio colunar como orifícios glandulares e cistos de Naboth. O epitélio não se torna esbranquiçado após aplicação diluída de ácido acético, corando-se de marrom após aplicação de lugol.

Epitélio colunar: à colposcopia adquire estrutura semelhante a "uva" após aplicação de ácido acético. O epitélio colunar está presente normalmente na endocérvice e pode estar presente na ectocérvice (ectopia) ou, em raras ocasiões, na vagina.

Zona de transformação: é a área entre o epitélio escamoso original e o epitélio colunar, dentro desta área podem ser identificados diversos estágios de maturidade. O epitélio metaplásico pode adquirir coloração esbranquiçada após aplicação de ácido acético e parcialmente marrom após aplicação de lugol. Componentes normais da zona de transformação podem ser ilhas de epitélio glandular circundados por epitélio escamoso metaplásico, orifícios glandulares e cistos de Naboth.

Existem 3 tipos de zona de transformação.

tipo 1 - a zona de transformação é completamente ectocervical e totalmente visível, podendo ser pequena ou grande.

tipo 2 - a zona de transformação tem componente endocervical, é totalmente visível, e pode ter componente ectocervical que pode ser pequeno ou grande.

tipo 3 - a zona de transformação tem componente endocervical que não é totalmente visível e pode ter componente ectocervical que pode ser pequeno ou grande. Em pequeno percentual de mulheres, a zona de transformação pode se estender caudalmente até o terço superior de vagina, geralmente em forma de triângulo ou língua anterior ou posterior. Deve conter padrão de vasos sanguíneos com mosaico regular e fino e corar-se parcialmente ou totalmente após aplicação de Lugol.

ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS

Aspectos colposcópicos sugestivos de doença de baixo grau

Superfície homogênea com borda externa irregular

Acetobranqueamento discreto, demora para aparecer e desaparece rapidamente

Freqüentemente apresenta positividade parcial do iodo

Pontilhado fino e mosaico regular fino

Aspectos colposcópicos sugestivos de doença de alto grau

Superfície homogênea com borda externa abrupta

Acetobranqueamento denso, que aparece rapidamente e demora para desaparecer; pode ter coloração "branco ostra".

Iodo-negativo, o epitélio acetobranco acentuado adquire coloração amarelada

Acetobranqueamento dentro do epitélio colunar (orifícios glandulares espessados) podem indicar doença glandular

COLPOSCOPIA INSATISFATÓRIA

Exame colposcópico insatisfatório ocorre quando a junção escamocolunar não é visibilizada. Também pode ocorrer se trauma, inflamação ou atrofia prejudicam avaliação colposcópica completa, ou quando a cérvix não é visível.

ACHADOS VÁRIOS (MISCELÂNEA)

Condiloma: pode ocorrer dentro ou fora da zona de transformação e indica infecção pelo HPV.

Queratose: padrão colposcópico focal no qual a hiperqueratose está presente e se assemelha à placa branca elevada. A coloração branca está presente antes da aplicação do ácido acético e pode prejudicar a visualização adequada da zona de transformação subjacente.

Erosão: a verdadeira erosão representa área de epitélio desnudo; pode ser ocasionada por trauma como também pode indicar que a superfície epitelial é vulnerável e anormalmente.

Inflamação

Atrofia: alteração epitelial secundária ao baixo nível estrogênico

Deciduose: alteração identificada na gravidez

Pólipos



Fundação Bahiana
para Desenvolvimento
das Ciências

CLÍNICAS INTERLIGADAS DO CENTRO MÉDICO DE BROTAS

clínica geral • cardiologia • angiologia • ginecologia • obstetrícia • mastologia • oftalmologia • dermatologia
• gastroenterologia • pediatria • otorrinolaringologia • pneumologia • medicina do trabalho • cirurgia ambulatorial

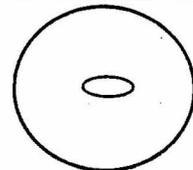
Av. D. João VI, 275 - Brotas - Salvador - Bahia - Tel.: (71) 3276-8215 - Telefax: (71) 3276-8269

E: _____ IDADE: _____ PRONTUÁRIO: _____

ETA: ____/____/____ UM ____/____/____ AMC _____ GESTA: _____ PARA: _____ ABORTO: _____

CAÇÃO (uso): TRH Digitálicos Cirurgia: HTA Total HTA Subtotal QP _____

EXAME COLPOSCÓPICO



AL DE COLETA: () Vagina () Ectocérvix () Endocérvix () Cúpula vaginal

achados Colposcópicos Normais

EPITÉLIO ESCAMOSO ORIGINAL (colo normal)

EPITÉLIO COLUNAR

Endocervical

() Normal (junção escamo-colunar=0)

() Outros _____

Se everte à abertura especular (ectopia especular)

Ectocervical (ectopia)

() Pequena JEC/LA = JEC/LP =

() Extensa JEC/LA = JEC/LP =

UCOSAS Trófica

Gravídica

Atrófica

Leve Moderado Acentuado

Irrradiada

ZONA DE TRANSFORMAÇÃO TÍPICA (ZTT)

Pequena

Extensa

Orifícios glandulares

Ovos de Naboth

Ilhotas de ectopia

Vascularização

() Regular

() Irregular

() Aumentada

() Vasos calibrosos

() Cisto hemático

() Petéquias

() Sequela vascular de eletrocauterização

Tipo I (JEC em zero)

Tipo II (JEC endocervical visível em LA LP

Tipo III (JEC endocervical não visível em LA LP

achados Colposcópicos Anormais

ZONA DE TRANSFORMAÇÃO ATÍPICA (ZTA)

ALTERAÇÕES MENORES

Epitélio acetobranco plano

Mosaico fino

Pontilhado fino

Iodo-positivo parcialmente negativo

ALTERAÇÕES MAIORES

Epitélio acetobranco denso

Mosaico grosseiro

Pontilhado grosseiro

Vasos atípicos

Iodo negativo

Aspecto sugestivo de carcinoma invasor

Tecido atípico carcinomatoso (TAC)

Colposcopia Insatisfatória

JEC não visualizada

Inflamação acentuada

Atrofia intensa

Traumas

Cérvix não visível

Sequela de irradiação

achados Vários (miscelânea)

Endometriose

Leucorreia

Infecção

Inflamação

Colpite difusa

Colpite focal

Polipo

Pequeno

Volumoso

Decidua

Fio de DIU

Visível

Não visível

Orifício externo

Atrésico

Endocérvix acessível

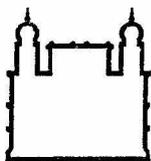
Endocérvix inacessível

Lacerado

Outros _____

Assinatura: _____

Médico - CRM



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

PARECER Nº 63/2005

Protocolo: 153

Projeto de Pesquisa: "Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Infectadas pelo Vírus Linfotrópico Humano de Células T (HTLV-1): Co-Relação entre Infecção Genital e Imunidade"

Pesquisador Responsável: Dra. Maria Fernanda Rios Grassi

Instituição ou Departamento: Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ

Considerações:

Após análise ética do projeto e realização dos esclarecimentos solicitados pelo responsável, o CEP considera que o projeto atende aos princípios éticos de autonomia, beneficência, não maleficiência, equidade e justiça.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM/FIOCRUZ), conforme atribuições conferidas pela CONEP/CNS/MS (Carta Doc.32/04/97), com base na Resolução 196/96, julga **aprovado** o projeto supracitado.

Salvador, 18 de março de 2005

Dra. Marilda de Souza Gonçalves
Coordenadora
CEP – CPqGM/FIOCRUZ

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estudo: Correlação entre infecção genital por Papilomavírus Humano (HPV) e imunidade em mulheres infectadas pelo Vírus Linfotrófico de Células T Humanas (HTLV-1).

Instituições Envolvidas no Estudo: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Fundação para o Desenvolvimento das Ciências e Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Investigadores responsáveis:

Drª Sônia Sampaio Lôpo CRM 9830

Dra Maria Fernanda Rios Grassi CRM 9894

Objetivo do estudo: Avaliar a relação entre infecção por HPV e grau de disfunção imune induzida pelo HTLV-1.

Explicações dos procedimentos a serem utilizados.

A Sra está sendo convidada para participar deste estudo porque é portadora do HTLV-I e é acompanhada no ambulatório de Ginecologia do Centro Referência para HTLV. O objetivo deste estudo é avaliar se mulheres portadoras do HTLV têm maior risco de apresentar o HPV, um outro vírus responsável pelo câncer de colo uterino. Nós pedimos que a Sra responda a um questionário sobre sua saúde e hábitos de vida e doe uma pequena quantidade de sangue (15ml, o equivalente a uma colher de sopa). Nós estudaremos a função das células de defesa. Além disso, realizaremos um exame ginecológico preventivo que compreende o estudo das células da vagina e a visualização do colo uterino. Uma biópsia será realizada, caso seja observada uma lesão do colo uterino. Se houver alguma alteração não relacionada ao estudo, o pesquisador indicará o tratamento adequado.

Nenhum medicamento novo será testado.

O investigador irá responder qualquer dúvida que você tenha sobre este consentimento ou sobre o estudo.

Possíveis riscos e desconfortos.

A coleta de sangue implica em uma dor leve durante a picada e eventualmente no surgimento de um pequeno hematoma no local. A biópsia de colo uterino, que será realizada somente se houver uma lesão do mesmo, poderá levar a um pequeno sangramento que cessa espontaneamente.

Possíveis benefícios deste estudo.

A Sra. estará beneficiando com a sua participação, a obtenção de um melhor conhecimento sobre a co-infecção HPV e HTLV-1, favorecendo a prevenção do câncer de colo uterino.

Caso seus exames apresentem alteração a Sra será orientada quanto ao tratamento e os encaminhamentos necessários.

Participação voluntária

A sua participação neste estudo é voluntária. A decisão de não participar, ou de se retirar do estudo depois do mesmo já ter iniciado, não ocasionará nenhum problema no seu tratamento médico.

Sigilos dos dados obtidos no estudo.

A Sra não será identificada em nenhum relato ou publicação resultante deste estudo e os dados confidenciais serão guardados em sigilo pela equipe dos investigadores.

Pessoa para contato. O pesquisador e seus auxiliares irão responder a todas as suas dúvidas. Se você tiver dúvidas adicionais durante o decorrer do estudo, podem entrar em contato com os pesquisadores:

Drª Sônia Lôpo no telefone 3352-8800

Drª Fernanda Grassi no telefone 3356-8822 Ramal 213

DECLARAÇÃO DO PACIENTE

Eu, _____, voluntariamente concordo em participar do estudo : HPV em mulheres infectadas pelo HTLV-1 : Correlação entre infecção genital e imunidade. Declaro ter lido e compreendido esta declaração, na qual fui informado de todos os dados importantes sobre a conduta deste estudo.

Foi-me oferecida ampla oportunidade de fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram totalmente. Se eu não participar ou se decidir suspender minha participação neste estudo, não serei penalizado e não renunciarei de quaisquer direitos legais.

Recebi uma cópia deste consentimento livre e esclarecido.

Assinatura do paciente _____ Data: ____/____/____

Pessoa que apresentou o Consentimento Informado:

Nome _____

Assinatura _____ Data: ____/____/____