

# HPV de Alto e Baixo Risco para Câncer: Toda Regra Tem sua Exceção

## RESUMO

Os papilomavírus são agentes causadores de hiperproliferações epiteliais, conhecidas como verrugas, em uma grande gama de vertebrados. Na espécie humana, alguns tipos de HPV são etiológicamente relacionados ao câncer cervical em mulheres, câncer de pênis em homens, e carcinomas anais e de orofaringe em ambos os sexos. O uso de métodos moleculares levou à descrição de cerca de 150 tipos de HPV em nossa espécie, e estudos epidemiológicos de larga escala permitiram determinar o risco oncogênico da maioria destes HPV. Na prática clínica, os HPV são hoje divididos em alto e baixo risco oncogênico. Os de baixo risco são causadores de verrugas genitais (condilomas) e displasias de baixo grau, enquanto os de alto risco causam as lesões precursoras (neoplasia intraepitelial cervical) que culminam no câncer de colo de útero. É importante ressaltar que tanto os tipos de baixo quanto os de alto risco estão presentes de forma totalmente assintomática com frequência. Existem descrições raras de HPV de alto risco oncogênico causando lesões benignas, assim como o oposto, ou seja, HPV de baixo risco oncogênico causando lesões malignas. Não está claro o papel do hospedeiro e da variabilidade intratípica viral no desenvolvimento destas lesões atípicas no aspecto virológico. A análise molecular dos HPV isolados destas lesões poderá elucidar mecanismos bioquímicos e celulares responsáveis pela proliferação descontrolada de queratinócitos nas displasias e neoplasias genitais.

**Palavras-chave:** papilomavírus humano, HPV, verrugas genitais, carcinomas, displasias, DST

A infecção por HPV (papilomavírus humano) pode ser totalmente assintomática, ou ainda, causar distúrbios proliferativos benignos, como verrugas cutâneas, papilomas laríngeos e condilomas, mas também neoplasias malignas. Evidências moleculares sugerem que o HPV está implicado etiológicamente em uma parcela dos casos de câncer afetando vagina, vulva, ânus, pênis, além de carcinomas de mucosa oral, orofaríngea e laríngea<sup>(1,2)</sup>, e virtualmente é necessário para a ocorrência de 100% dos casos de câncer cervical<sup>(3,4)</sup>. Cerca de 40 tipos de HPV infectam a região anogenital e podem ser classificados em HPV de baixo risco oncogênico (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 55) e de alto risco oncogênico (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59). Os tipos de HPV 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 e 82 são classificados como genótipos de provável alto risco<sup>(5)</sup>. Esta divisão está baseada em grandes estudos epidemiológicos tipo caso-controle<sup>(6)</sup>. A classificação taxonômica, baseada em dados parciais de sequências da região L1 dos papilomavírus, também reflete esta divisão, embora haja divergências entre a filogenia estabelecida por sequenciamento e aquela estabelecida por similaridade fenotípica/clínica<sup>(7)</sup>. Os HPV de baixo risco oncogênico estão agrupados nas espécies  $\alpha 1$ ,  $\alpha 8$  e  $\alpha 10$ , enquanto os de alto risco se concentram nas espécies  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$ ,  $\alpha 7$  e  $\alpha 9$ <sup>(8)</sup>.

Os HPV 16 e 18 juntos são responsáveis por 70% dos casos de câncer cervical e são os dois tipos de HPV mais frequentes em todas as regiões geográficas, tanto nas infecções assintomáticas<sup>(9,10)</sup> quanto nos casos de câncer cervical<sup>(11,12)</sup>. Em contrapartida, os tipos de HPV de baixo risco oncogênico, isolados em mais de 90% dos condilomas, são os HPV 6 e 11<sup>(13,14)</sup>. No entanto, alguns grupos de pesquisa observaram a presença de tipos de HPV de baixo risco oncogênico em lesões de alto grau<sup>(11,15-17)</sup>, assim como a presença de HPV de alto risco oncogênico em lesões benignas já foi descrita<sup>(13,14)</sup>. Brown *et al.* observaram HPV de alto risco oncogênico em amostras de *condylomata acuminata* provenientes tanto de pacientes HIV-positivo como HIV-negativo, mas sempre em associação a HPV de baixo risco oncogênico<sup>(18)</sup>. O estudo multinacional HIM (*HPV in Men*) observou seis casos em que só foi possível isolar HPV de alto risco oncogênico das lesões verrucosas, sendo, entre estes, o HPV-16 o mais frequente<sup>(14)</sup>. Resultados similares foram encontrados por Chan *et al.*<sup>(13)</sup>, que estudaram condilomas

em homens e identificaram cinco casos em que somente o HPV de alto risco oncogênico foi detectado, sendo o HPV-16 novamente o mais frequente.

Reciprocamente, HPV de baixo risco oncogênico foram encontrados em lesões de alto grau<sup>(19)</sup>, mas sempre em concomitância a HPV de alto risco oncogênico. Nestes casos, é extremamente difícil atribuir causalidade a um determinado genótipo de HPV porque os métodos moleculares utilizados para genotipagem de HPV em geral não preservam a arquitetura tecidual, impedindo-se de determinar quais tipos de HPV encontrados na lesão estão de fato envolvidos no processo de carcinogênese, ou se apenas um determinado genótipo está envolvido no câncer e o(s) outro(s) tipo(s) de HPV está(ão) causando apenas uma infecção genital assintomática. Raríssimos casos de câncer cervical em que o único tipo de HPV isolado era o de baixo risco oncogênico, como os HPV 6 e 11, já foram descritos<sup>(11,15-17)</sup>. Um estudo realizado com pacientes com câncer cervical, no Quênia<sup>(15)</sup>, identificou dois casos, em mulheres não infectadas pelo HIV, nos quais só foi possível isolar HPV 11 e 40. O estudo retrospectivo, realizado por De Sanjosé *et al.*<sup>(11)</sup>, analisou 10.575 amostras de câncer cervical, no período de 1949 a 2009, provenientes dos cinco continentes, e observou a ocorrência de 16 casos positivos somente para HPV de baixo risco oncogênico. Recentemente, nosso grupo descreveu<sup>(17)</sup>, em uma paciente infectada pelo HIV, um caso de câncer cervical metastático associado ao HPV-11, sendo este tipo de HPV identificado tanto na amostra proveniente do tumor primário no colo do útero quanto na amostra proveniente da metástase em linfonodo cervical.

No processo de carcinogênese mediado pelo HPV, as proteínas virais E6 e E7 desempenham papel central. Observações iniciais mostraram que a proteína E7 é capaz de ligar-se à forma subfosforilada da proteína supressora de tumor pRb, inativando-a, enquanto a E6 liga-se à p53, acelerando sua degradação proteolítica. No entanto, a afinidade dessas proteínas virais pelos produtos dos genes supressores de tumor varia de acordo com o potencial oncogênico do HPV<sup>(20,21)</sup>. A capacidade de degradação da p53 pela proteína E6 parece estar presente somente nos HPV pertencentes às espécies 5, 6, 7, 9 e 11 do gênero *Alpha-papillomavirus* e pode estar associada à ausência de aminoácido básico na posição 31 de E6. HPV que

não degradam a p53, como por exemplo, HPV 6 e 11, possuem lisina ou arginina nessa posição<sup>(22)</sup>. No caso reportado recentemente por nosso grupo<sup>(17)</sup>, a transformação maligna associada ao HPV-11 levou-nos a sequenciar o gene E6 do isolado, pois acreditávamos que mutações nesse gene poderiam ter levado a um ganho de função semelhante ao dos HPV de alto risco oncogênico. No entanto, o sequenciamento do gene E6 do isolado mostrou alta similaridade com sequências de referência de HPV-11, e nenhuma mutação que pudesse ser associada a este ganho de função foi encontrada.

Além da diferença na capacidade de inativação dos produtos dos genes supressores de tumores, a persistência e a tendência a progressão das lesões também podem diferir de acordo com a variante do vírus, mesmo para os mesmos tipos HPV de alto risco oncogênico. As variantes de HPV-16 asiática-americana (AA) e africana (Af) apresentam risco de desenvolver câncer cervical três vezes maior do que o apresentado pela variante europeia (E). As variantes não europeias do HPV-18 são identificadas com maior frequência nos tecidos de câncer e lesão de alto grau<sup>(23-25)</sup>. Variantes do HPV-33 (C7732G) e do HPV-58 (C632T e G760A) foram associadas a um risco aumentado para desenvolvimento de câncer cervical<sup>(26,27)</sup> em comparação aos “protótipos” dos mesmos HPV 33 e 58.

Pesquisadores que analisaram a região regulatória (URR) dos PV, que contém os sítios de ligação dos fatores de transcrição (TFBS), ou seja, os elementos responsáveis pelo controle da expressão das proteínas precoces, observaram que parte dos TFBS é comum a todos os PV, e parte é tipo-específica<sup>(28,29)</sup>. Esses estudos levaram à conclusão de que alterações no comportamento replicativo e na capacidade oncogênica de diferentes variantes que pertencem a um mesmo tipo de PV podem ser atribuídas a mutações pontuais na URR<sup>(30,31)</sup>. Na região codificante, a análise de sequências genéticas da ORF5 de HPV mucosotrópicos permitiu a separação destes em quatro famílias filogeneticamente distintas, obedecendo à correlação da capacidade de gerar desordens proliferativas benignas e malignas<sup>(32)</sup>.

Em conclusão, os dados anteriormente citados indicam que variantes de HPV verificadas em diferentes regiões genômicas (aqui mencionamos URR, E5 e E6) apresentam distintas capacidades transformantes. Sabe-se que a manifestação clínica de uma doença infecciosa é o resultado do binômio agente-hospedeiro, e certamente as manifestações atípicas aqui abordadas podem resultar não apenas de isolados do HPV com atividade biológica anômala, mas também de características do hospedeiro, dentre estas a mais óbvia é o estado imunológico, pois estas manifestações atípicas são de fato mais frequentes em pacientes imunossuprimidos. É possível que a conexão entre imunodeficiência e comportamento das lesões induzidas por HPV se dê através de mecanismos de regulação intra e intercelular da atividade dos oncogenes virais. A deficiência em tipos celulares como os macrófagos e outras células apresentadoras de antígeno na mucosa infectada, e a baixa produção de citocinas antiproliferação, como TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ , poderia permitir a transformação celular por oncoproteínas virais de fraca atividade transformante, como E6 e E7, dos HPV 6 e 11<sup>(33)</sup>.

No entanto, mesmo nestes pacientes, os HPV de alto risco oncogênico são os que estão comumente associados às lesões de alto grau, e não há qualquer explicação convincente do porquê um HPV de alto risco levaria à formação de lesões hiperproliferativas verrucosas (condilomas) em imunossuprimidos. O sequenciamento do genoma completo dos HPV envolvidos em séries de casos atípi-

cos (HPV de baixo risco em lesão de alto grau e vice-versa), bem caracterizados, e a comparação com os mesmos tipos isolados de lesões “convencionais” poderão ajudar a responder esta intrigante questão.

## Conflito de interesses

Não há conflito de interesses a declarar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. World Health Organization/International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses. 2007;90.
2. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Kach WM et al. Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944-56.
3. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and Human Papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *JNCI*. 1999;91(6):506-11.
4. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
5. Bouvard V, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens-part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10:321-2.
6. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
7. Bravo IG, De Sanjosé S, Gottschling M. The clinical importance of understanding the evolution of papillomaviruses. *Trends in Microbiology*. 2010;18(10):432-8.
8. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27.
9. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-99.
10. DeSanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-9.
11. De Sanjosé S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048-56.
12. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human Papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128:927-35.
13. Chan PK, Luck AC, Luk TN, Lee KF, Cheung JL, Ho KM et al. Distribution of human papillomavirus types in anogenital warts of men. *J Clin Virol*. 2009;44(2):111-4.
14. Anic GM, Lee J-H, Stockwell H, Rollison DE, Wu Y, Papenfuss MR et al. Incidence and Human Papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men study. *J Infect Dis*. 2011;204:1886-92.
15. De Vuyst H, Gichangi P, Estambale B, Njuguna E, Franceschi S, Temmerman M. Human papillomavirus types in women with invasive cervical carcinoma by HIV status in Kenya. *Int J Cancer*. 2008;122(1):244-246.
16. Clifford GM, Howell-Jones R, Franceschi S. Judging the carcinogenicity of human papillomavirus types by single/multiple infection ratio in cervical cancer. *Int J Cancer*. 2011;129(7):1792-4.
17. Oliveira CM, Aguiar LS, Genta MLN, Alves VAF, Levi JE. HPV-11 associated metastatic cervical cancer. *Gynecologic Oncology Reports*. 2012;2:18-19.
18. Brown DR, Schrieder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions

- from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol.* 1999;37(10):3316-22.
19. Clifford GM, Gonçalves MA, Franceschi S. HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS.* 2006; 20(18):2337-2344.
  20. zur Hausen H. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews.* 2002;2(5):342-50.
  21. Ghittoni R, Accardi R, Hasan U, Gheit T, Sylla B, Tommasino M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes.* 2010;40(1):1-13.
  22. Fu L, Van Doorslaer K, Chen Z, Ristriani T, Masson M, Travé G et al. Degradation of p53 of Human Alpha papillomavirus E6 proteins shows a stronger correlation with phylogeny than oncogenicity. *PLoS One.* 2010;5(9):e12816. doi:10.1371/journal.pone.0012816.
  23. Hildesheim A, Schiffman M, Bromley C, Wacholder S, Herrero R, Rodriguez A et al. Human papillomavirus type 16 variants and risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(4):315-318.
  24. Xi LF, Kiviat NB, Hildesheim A, Galloway DA, Wheeler CM, Ho J et al.. Human papillomavirus type 16 and 18 variants: race-related distribution and persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(15):1045-1052.
  25. Sichero L, Ferreira S, Trottier H, Duarte-Franco E, Ferenczy A, Franco EL et al.. High grade cervical lesions are caused preferentially by non-European variants of HPV 16 and 18. *Int J Cancer.* 2007;120(8):1763-8.
  26. Chan PK, Lam CW, Cheung TH, Li WW, Lo KW, Chan MY et al. Association of human papillomavirus type 58 variant with the risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(16):1249-53.
  27. Khouadri S, Villa LL, Gagnon S, Koushik A, Richardson H, Ferreira S et al. Human papillomavirus type 33 polymorphisms and high-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Infect Dis.* 2006;194(7):886-894.
  28. Villa L, Schlegel R. Differences in transformation activity between HPV-18 and HPV-16 map to the viral LCR-E6-E7 region. *Virology.* 1991;181(1):374-7.
  29. García-Vallvé S, Iglesias-Rozas JR, Alonso A, Bravo IG. Different papillomaviruses have different repertoires of transcription factor binding sites: convergence and divergence in upstream regulatory region. *BMC Evolutionary Biology.* 2006;6:20.
  30. Rose B, Steger G, Dong X, Thompson C, Cossart Y, Tattersall M et al. Point mutations in SP1 motifs in the upstream regulatory region of human papillomavirus type 18 isolates from cervical cancers increase promoter activity. *J Gen Virol.* 1998;79:1659-63.
  31. Hubert WG. Variant upstream regulatory region sequences differentially regulate human papillomavirus type 16 DNA replication throughout the viral life cycle. *J Virol.* 2005;79(10):5914-5922.
  32. Bravo IG, Alonso A. Mucosal Human Papillomaviruses Encode Four Different E5 Proteins Whose Chemistry and Phylogeny Correlate with Malignant or Benign Growth. *J Virol.* 2004;78(24):13613-26.
  33. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *JNCI.* 2000;92:690-8.

**CRISTINA M OLIVEIRA<sup>1</sup> & JOSÉ EDUARDO LEVI<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Doutora em Moléstias Infecciosas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo.

<sup>2</sup> Doutor em Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo.

**Endereço para correspondência:**

**JOSÉ EDUARDO LEVI**

Laboratório de Virologia, LIM 52

Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo

Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 470, 2º andar

São Paulo, SP – CEP: 05403-000

Tel.: (11) 3061-8666 Fax: (11) 3061-8680

E-mail: dudilevi@usp.br

Recebido em: 09.02.2012

Aprovado em: 15.02.2012

# *Low and High-Oncogenic Risk Human Papillomaviruses: Every Rule Has its Exception*

## ABSTRACT

Papillomavirus are causative agents of epithelial hyperproliferation, also known as warts, in a wide range of vertebrates. Some types of human papillomaviruses (HPV) cause cervical cancer in women, cancer of the penis in men, and anal and oropharyngeal cancers in both genders. Molecular methods have shown approximately 150 types of HPV in humans, and large-scale epidemiological studies have aided in identifying the oncogenic risk of most of these HPV. In clinical practice, HPV are classified as high- or low-risk oncogenic HPV. Low-risk oncogenic HPV cause genital warts (condylomata) and low-grade dysplasia, whereas high-risk oncogenic HPV cause high-grade lesions (cervical intraepithelial neoplasia 2+), which are precursors to cervical cancer. Further, both low and high-risk HPV types are frequently present in asymptomatic forms. There are rare descriptions of high-risk oncogenic HPV causing benign lesions, and low-risk oncogenic HPV causing malignant lesions. From a virological point of view, the role of the host and viral intratypic variability in the development of atypical lesions is not clear. We believe that molecular analysis of HPV isolated from atypical lesions may assist in elucidating the biochemical and cellular mechanisms responsible for the uncontrolled proliferation of keratinocytes in genital dysplasia and neoplasia.

**Keywords:** human papillomavirus, HPV, genital warts, carcinomas, dysplasia, STD

Human papillomavirus (HPV) infection may be completely asymptomatic or may induce benign proliferative disorders, such as skin warts, laryngeal papilloma, and condylomas, in addition to malignant neoplasia. Molecular evidence suggests that HPV infection is the cause of several cancers affecting the vagina, vulva, anus, and penis, in addition to carcinomas of the oral mucosa, oropharynx, and larynx<sup>(1,2)</sup>; moreover, it contributes to the occurrence of virtually 100% of cervical cancers<sup>(3,4)</sup>. About 40 different HPV types are known to be capable of infecting the anogenital region, and they have been classified into low-oncogenic risk types (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, and 55) and high-oncogenic risk types (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59). HPV 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, and 82 are recognized as potential high-risk genotypes<sup>(5)</sup>. This subdivision is mainly based on the findings of large case-control epidemiological studies<sup>(6)</sup>. The papillomavirus taxonomic classification, which is based on partial data obtained from their L1 sequences, also reflects the abovementioned division. However, differences have been observed between the phylogeny established using sequence data and the one established using phenotypic/clinical similarity data<sup>(7)</sup>. Low-risk HPV are grouped into  $\alpha 1$ ,  $\alpha 8$ , and  $\alpha 10$  strains, whereas high-risk HPV belong to the  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$ ,  $\alpha 7$ , and  $\alpha 9$  strains<sup>(8)</sup>.

HPV 16 and 18 infections account for 70% of cervical cancers, and these are the two most common HPV types present in all geographic regions, when considering both asymptomatic infections<sup>(9,10)</sup> or cervical cancers<sup>(11,12)</sup>. HPV 6 and 11 are low-risk HPV types that account for more than 90% of cases of condylomata<sup>(13,14)</sup>. However, studies have shown the presence of low-risk HPV in high-grade lesions<sup>(11,15-17)</sup> and high-risk HPV in benign lesions<sup>(13,14)</sup>. Although condylomata acuminata is always associated with low-risk HPV infections, Brown *et al.* showed the presence of high-risk HPV in condylomata acuminata samples obtained from both HIV-positive and -negative patients<sup>(18)</sup>. The multinational study HPV in men (HIM) showed 6 cases where only high-oncogenic HPV were isolated from warty lesions, with HPV 16 being the most frequently isolated virus<sup>(14)</sup>. Similar results were obtained by Chan *et al.*<sup>(13)</sup> who studied condylomata in men and identified five cases, in

which only high-risk HPV were detected with HPV 16 again being the most commonly identified virus.

Conversely, low-risk HPV were isolated from high grade lesions<sup>(19)</sup>, but always concomitant with high-risk HPV. In such cases, it is extremely difficult to assign causality to a specific HPV genotype, because the molecular methods used for HPV genotyping generally do not preserve tissue architecture. Thus, it is difficult to identify whether the HPV types found in high grade lesions are effectively involved in the carcinogenic process or if only one specific genotype is involved in tumor formation and the other type/s causes asymptomatic genital infection. Further, there have been very rare reports of cases of cervical cancer, in which only low-risk HPV was isolated, such as HPV 6 and 11<sup>(11,15-17)</sup>. A study in cervical cancer patients in Kenya<sup>(15)</sup> showed two non-HIV infected women from whom only HPV 11 and 40, also a low-risk type, could be isolated. Further, a retrospective study by De Sanjosé *et al.*<sup>(11)</sup>, in which 10,575 cervical cancer samples from 1949 to 2009 from five continents were analyzed, showed 16 HPV-positive cases with only low-risk HPV. Recently, our group reported<sup>(17)</sup> a case of cervical metastatic cancer associated with HPV 11 in 1 HIV-infected patient, and this type of HPV was identified both in samples from the primary cervix tumor and cervical lymph node metastasis.

In the carcinogenic process mediated by HPV, viral proteins E6 and E7 play a central role. Initial observations showed that the E7 protein could bind underphosphorylated forms of tumor-suppressor retinoblastoma protein (pRb), thus, inactivating it, whereas the E6 protein binds to tumor-suppressor protein 53 (p53), thereby accelerating its proteolytic degradation. However, the affinity of these viral proteins for the products of tumor-suppressor genes varied according to the oncogenic potential of the HPV<sup>(20,21)</sup>. The ability of the E6 protein to degrade p53 seemed to be present only in the species 5, 6, 7, 9, and 11 of the *Alpha-papillomavirus* genus and may be linked to the absence of a basic amino acid in position 31 of the E6 protein. HPV that do not degrade p53, such as HPV 6 and 11, have lysine or arginine in position 31<sup>(22)</sup>. In the single case of HPV 11-associated cervical metastatic cancer re-

cently shown by our group<sup>(17)</sup>, we performed sequencing of the E6 gene to evaluate whether the malignant transformation could be caused by mutations in the gene and in turn resulted in a gain of function similar to that in high-risk oncogenic HPV. However, the E6 gene sequence showed high similarities to the reference HPV 11 sequences, and we found no mutation that may be associated with gain of function.

Besides the differences in ability to inactivate the products of tumor-suppressor genes, the persistence of lesions and their tendency to progress may differ according to the virus variant, even within the same high-risk HPV type. The Asian-American (AA) and African (Af) HPV 16 variants showed a threefold higher risk for development of cervical cancer than the European (E) variant. The non-E HPV 18 variants are more frequently identified in cancer tissues and high-grade lesions<sup>(23-25)</sup>. HPV 33 (C7732G) and HPV 58 (C632T and G760A) variants were associated with a higher risk for cervical cancer<sup>(26,27)</sup> than that observed for infectious with “prototypes” of the same HPV 33 and 58.

Some studies focusing on the upstream regulatory region (URR) of papillomaviruses (PV), that contains transcription factor binding sites (TFBS), showed that some TFBS are common to all PV and some are type-specific<sup>(28,29)</sup>. Thus, it was concluded that alterations in replicative behavior and oncogenic capacity of different variants of the same PV type may be attributed to mutations in the URR<sup>(30,31)</sup>. The analysis of the E5 open reading frame (ORF5) of mucosotropic HPV enabled classifying these HPV into four phylogenetically distinct families, on the basis of their capacity to induce benign and malignant proliferative disorders<sup>(32)</sup>.

In conclusion, the data mentioned above indicate that HPV variants determined from different genomic regions (here we have mentioned URR, E5, and E6) present distinct transforming abilities. It is known that clinical manifestation of an infectious disease is the result of the interaction between agent and host, and certainly the atypical symptoms discussed here can be the result of not only HPV isolates with abnormal biological activity but also of host-dependent features, of which the most obvious is the immune state, since atypical traits are more common in immunosuppressed patients. It is possible that the connection between immunodeficiency and behavior of HPV-induced lesions occurs through intra and intercellular mechanisms controlling the expression of viral oncogenes. Deficiency in certain cell types, such as macrophages and other antigen-presenting cells in the infected mucosa, and low production of anti-proliferative cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and transforming growth factor (TGF)- $\beta$ , could allow cell transformation by viral oncoproteins with weak transforming activity, such as E6 and E7 proteins from HPV 6 and 11<sup>(33)</sup>.

However, even in these patients, high-risk oncogenic HPV are commonly associated with high-grade lesions, and there is no convincing explanation as to why high-risk HPV would cause hyperproliferative warts (condylomata) in immunosuppressed patients. Whole-genome sequencing of HPV that cause well-characterized atypical infections (low-risk HPV in high-grade lesions and high-risk HPV in benign lesions), and their comparison with the same HPV types isolated from “conventional” lesions may aid in explaining this rare and puzzling clinical manifestations.

## Conflict of interest

There is no conflict of interests to declare.

## REFERENCES

1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. World Health Organization/International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses. 2007;90.
2. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Kach WM et al. Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944-56.
3. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and Human Papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *JNCI*. 1999;91(6):506-11.
4. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
5. Bouvard V, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens-part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10:321-2.
6. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
7. Bravo IG, De Sanjosé S, Gotschling M. The clinical importance of understanding the evolution of papillomaviruses. *Trends in Microbiology*. 2010;18(10):432-8.
8. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27.
9. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-99.
10. DeSanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-9.
11. De Sanjosé S, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048-56.
12. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human Papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128:927-35.
13. Chan PK, Luck AC, Luk TN, Lee KF, Cheung JL, Ho KM et al. Distribution of human papillomavirus types in anogenital warts of men. *J Clin Virol*. 2009;44(2):111-4.
14. Anic GM, Lee J-H, Stockwell H, Rollison DE, Wu Y, Papenfuss MR et al. Incidence and Human Papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men study. *J Infect Dis*. 2011;204:1886-92.
15. De Vuyst H, Gichangi P, Estambale B, Njuguna E, Franceschi S, Temmerman M. Human papillomavirus types in women with invasive cervical carcinoma with HIV status in Kenya. *Int J Cancer*. 2008;122(1):244-246.
16. Clifford GM, Howell-Jones R, Franceschi S. Judging the carcinogenicity of human papillomavirus types by single/multiple infection ratio in cervical cancer. *Int J Cancer*. 2011;129(7):1792-4.
17. Oliveira CM, Aguiar LS, Genta MLN, Alves VAF, Levi JE. HPV-11 associated metastatic cervical cancer. *Gynecologic Oncology Reports*. 2012;2:18-19.
18. Brown DR, Schrieder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol*. 1999;37(10):3316-22.
19. Clifford GM, Gonçalves MA, Franceschi S. HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*. 2006;20(18):2337-2344.

20. zur Hausen H. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews*. 2002;2(5):342-50.
21. Ghittoni R, Accardi R, Hasan U, Gheit T, Sylla B, Tommasino M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes*. 2010;40(1):1-13.
22. Fu L, Van Doorslaer K, Chen Z, Ristriani T, Masson M, Travé G et al. Degradation of p53 of Human Alpha papillomavirus E6 proteins shows a stronger correlation with phylogeny than oncogenicity. *PLoS One*. 2010;5(9):e12816.doi:10.1371/journal.pone.0012816.
23. Hildesheim A, Schiffman M, Bromley C, Wacholder S, Herrero R, Rodriguez A et al. Human papillomavirus type 16 variants and risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(4):315-318.
24. Xi LF, Kiviat NB, Hildesheim A, Galloway DA, Wheeler CM, Ho J et al. Human papillomavirus type 16 and 18 variants: race-related distribution and persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(15):1045-1052.
25. Sichero L, Ferreira S, Trottier H, Duarte-Franco E, Ferenczy A, Franco EL et al. High grade cervical lesions are caused preferentially by non-European variants of HPV 16 and 18. *Int J Cancer*. 2007;120(8):1763-8.
26. Chan PK, Lam CW, Cheung TH, Li WW, Lo KW, Chan MY et al. Association of human papillomavirus type 58 variant with the risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(16):1249-53.
27. Khouadri S, Villa LL, Gagnon S, Koushik A, Richardson H, Ferreira S et al. Human papillomavirus type 33 polymorphisms and high-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Infect Dis*. 2006;194(7):886-894.
28. Villa L, Schlegel R. Differences in transformation activity between HPV-18 and HPV-16 map to the viral LCR-E6-E7 region. *Virology*. 1991;181(1):374-7.
29. García-Vallvé S, Iglesias-Rozas JR, Alonso A, Bravo IG. Different papillomaviruses have different repertoires of transcription factor binding sites: convergence and divergence in upstream regulatory region. *BMC Evolutionary Biology*. 2006;6:20.
30. Rose B, Steger G, Dong X, Thompson C, Cossart Y, Tattersall M et al. Point mutations in SP1 motifs in the upstream regulatory region of human papillomavirus type 18 isolates from cervical cancers increase promoter activity. *J Gen Virol*. 1998;79:1659-63.
31. Hubert WG. Variant upstream regulatory region sequences differentially regulate human papillomavirus type 16 DNA replication throughout the viral life cycle. *J Virol*. 2005;79(10):5914-5922.
32. Bravo IG, Alonso A. Mucosal Human Papillomaviruses Encode Four Different E5 Proteins Whose Chemistry and Phylogeny Correlate with Malignant or Benign Growth. *J Virol*. 2004;78(24):13613-26.
33. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *JNCI*. 2000;92:690-8.

**CRISTINA M OLIVEIRA<sup>1</sup> & JOSÉ EDUARDO LEVI<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ph.D in Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Universidade de São Paulo. Laboratory of Virology, Institute of Tropical Medicine, Universidade de São Paulo.  
<sup>2</sup>Ph.D in Microbiology, Institute of Biomedical Sciences, Universidade de São Paulo. Laboratory of Virology, Institute of Tropical Medicine, Universidade de São Paulo..

**Endereço para correspondência:**

**JOSÉ EDUARDO LEVI**

Laboratório de Virologia, LIM 52

Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo

Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 470, 2<sup>a</sup> andar

São Paulo, SP – CEP: 05403-000

Fone: (11) 3061-8666 Fax: (11) 3061-8680

E-mail: dudilevi@usp.br

Recebido em: 09.02.2012

Aprovado em: 15.02.2012

Não há mais dúvida da associação entre o papilomavírus humano (HPV) e o carcinoma de colo uterino. Entretantes, sua associação a outras neoplasias genitais e não genitais também vem sendo descrita há algum tempo, demonstrando que nesta área de estudos não pode haver acomodação e cada vez mais informações surgem através de pesquisas inovadoras. O estudo da biologia molecular foi a grande mola propulsora do nível de conhecimentos que temos agora e das descobertas que ainda estão por vir. Desde as últimas décadas do século passado, a identificação e o sequenciamento do HPV e a associação de tipos específicos e variantes têm elucidado diversas situações HPV-induzidas.

O artigo de Oliveira e Levi, “HPV de alto e baixo risco para câncer: toda regra tem sua exceção”, traz uma revisão atualizada destas considerações, partindo de definições que permitam ao leitor o adequado entendimento da discussão. A complexidade dos conceitos é abordada de forma bastante ditática, dando ênfase aos mais recentes conceitos dentro da biologia molecular e da epidemiologia dos carcinomas de diversas localizações e sua etiologia associada ao HPV, em especial determinados tipos, como 16 e 18, bem como do mecanismo de interferência no ciclo celular da célula infectada. Vale salientar a importância cada vez mais reconhecida para a prática clínica, não só da identificação genérica do vírus, mas sua genotipagem, não apenas para diagnóstico, mas sobretudo para prognóstico.

No entanto, o grande diferencial desta revisão é a questão da exceção. Ou seja, em determinados casos, embora de forma incomum, lesões consideradas pré-invasivas e até invasivas poderão estar associadas a HPV de baixo risco oncogênico, assim como as lesões verrucosas (condilomas) podem estar associadas a HPV de alto risco oncogênico. Os autores abordam esta questão de maneira bastante serena, no sentido de, sem causar alarde, chamar a atenção da comunidade médica para este fato.

Ainda variantes do vírus são abordadas, revelando que as variantes asiática-americana e africana do HPV-16 apresentam um risco de desenvolver câncer cervical três vezes maior do que a variante europeia. Justificativas ainda estão sendo buscadas, mas passam fatalmente por fatores inerentes ao vírus, por sua ação de influência sobre o ciclo celular, mas também, pelo indivíduo infectado, precisamente seu “*status* imune” e suas características genéticas.

Os autores concluem sua revisão fazendo considerações para uma linha de pesquisa específica e com grande potencial, esclarecendo que “o sequenciamento completo do genoma dos HPV envolvidos em séries de casos atípicos (HPV de baixo risco em lesão de alto grau) bem caracterizadas e a comparação com os mesmos tipos isolados de lesões ‘convencionais’, poderão ajudar a responder esta intrigante questão”.

Deste forma, a interação HPV-hospedeiro não foge à regra das exceções. A complexidade dos mecanismos envolvidos, embora bastante estudada, ainda merece aprofundamento, levando-se em conta todo o dinamismo envolvido no processo de oncogênese de diversos tipos de epitélio que podem sofrer a influência da ação do HPV.

**JOSÉ ELEUTÉRIO JR**

Doutor em Tocoginecologia pela Universidade Estadual de Campinas - Professor Adjunto da Universidade Federal do Ceará

There are no more doubts about the association between human papillomavirus (HPV) and cervical carcinoma. Meanwhile, this association with other genital and non-genital neoplasias is also being described for some time, showing that there can be no accommodation in this area, as more information through innovative research increasingly arises. The study of molecular biology was not only the great engine of the knowledge level we have now reached, but also of the discoveries that are yet to come. Since the last decades of the previous century, the HPV identification and sequencing, as well as the association to specific types and variants, have elucidated HPV induced situations.

Oliveira and Levi’s report “High-risk and low-risk HPV for cancer: every rule has its exception”, is an updated revision of these considerations, starting from definitions that allow the reader to properly understand the discussion. The complexity of the concepts is approached in a quite didactic way, emphasizing the latest concepts in the molecular biology and epidemiology of various carcinomas of several locations, and also its etiology associated with HPV, particularly certain types, such as 16 and 18, as well as the mechanism of interference in the cellular cycle of the infected cell. It is worth to note the increasing importance acknowledged to the clinical practice, not only of the generic identification of the virus, but its genotyping, not only for the diagnosis, but mainly for the prognosis.

However, the great differential of this review is the issue of exception. That is, in some cases, although unusual, lesions considered pre-invasive and also invasive can be associated with low oncogenic risk HPV, as well as the warty lesions (condilomas) can be associated with high oncogenic risk HPV. The approach of this issue by the authors was very serene, as their purpose was to draw the attention of the medical community but without alarm.

Virus variants are still being discussed, revealing that the Asian-American and African variants of HPV-16 present a risk of developing cervical cancer three times higher than the European variant. Justifications are still being sought, but necessarily pass through inherent virus factors due to its action of influence on the cellular cycle, and also by the infected individual, precisely his immune status and his genetic traits.

The authors have concluded their revision considering a specific research way with a great potential, clarifying that “the complete sequencing of the HPV genome involved in a series of atypical cases (low-risk HPV in high grade lesion) well characterized, and the comparison with the same isolated virus in ‘conventional’ lesions may help answering this intriguing question”.

Therefore, HPV host interaction is no exception to that rule of exceptions. The complexity of the mechanisms involved, although quite studied, still deserves further depth studies, taking into account all the dynamism involved in the oncogenesis process of the various types of epithelium that may suffer the influence of HPV’s action.

**JOSÉ ELEUTÉRIO JR.**

Doctor in Obstetrics and Gynecology at the University of Campinas - Adjunct Professor, Federal University of Ceará

# O Possível Envolvimento do HPV no Câncer de Mama

## RESUMO

O papel exato que os vírus desempenham na tumorigênese não é claro, mas parece que eles são responsáveis por causar apenas um de uma série de passos necessários para o desenvolvimento do câncer. O primeiro passo para inferir se um câncer é causado por determinado vírus é demonstrar este vírus no tecido afectado. As técnicas moleculares, em comparação com a avaliação de anticorpos na imuno-histoquímica, são os mais definitivos para estabelecer presença viral. O Papilomavírus humano (HPV) e vírus de Epstein Barr (EBV) têm sido sugeridos e encontrados em carcinomas da mama em todo o mundo. Os Papilomavírus humanos de alto risco podem ser fatores de risco importantes para carcinogênese mamária e metástases. O papel do Papilomavírus humano na carcinogênese mamária ainda não está claro e pode vir a ser determinado monitorando a incidência de câncer de mama futuro entre as mulheres vacinadas para os tipos de Papilomavírus humano de alto risco.

**Palavras-chave:** Biologia molecular, câncer de mama, carcinogênese, etiopatogenia, Papilomavírus humano, HPV

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um dos principais problemas de saúde nos países desenvolvidos, ocupando o segundo lugar (15%) em incidência no mundo, depois do pulmonar (25 a 50%), excluindo-se os tumores da pele. No Brasil, o câncer de mama é o que mais causa mortes entre as mulheres. Segundo o Instituto Nacional de Câncer, o risco estimado é de 52 casos a cada 100 mil mulheres. A **deteção precoce** dessa neoplasia ainda não é totalmente possível, devido à variação dos fatores de risco e às características genéticas que estão envolvidas na sua etiologia<sup>(1)</sup>.

É bem conhecido que existem fatores de risco associados ao desenvolvimento de câncer da mama. No entanto, em 50 a 80% dos casos os fatores de risco conhecidos não são identificados, e esta situação gerou a tentativa de identificar novos fatores relacionados com esta neoplasia, como as infecções virais<sup>(2)</sup>.

Apesar de décadas de pesquisa, nenhum fator etiológico para o câncer de mama humano foi identificado. Há mais de 60 anos, foi demonstrado que os tumores da mama em ratos são causados por um oncornavírus, vírus do tumor mamário murino (MMTV ou vírus Bittner)<sup>(3)</sup>. O material genético do MMTV foi identificado em tumores da mama humanos, mas não há nenhuma evidência definitiva se o MMTV é causal, e não meramente uma infecção inócua em seres humanos<sup>(4)</sup>.

Os três vírus mais estudados como possíveis causas de câncer de mama humano são o MMTV, o vírus Epstein-Barr (EBV ou gama-herpesvírus) e o vírus do papiloma humano (HPV)<sup>(5)</sup>. O MMTV e o EBV ocorrem em até 37% e 50% dos casos de câncer de mama, respectivamente<sup>(6)</sup>.

Os HPV são aceitos como carcinogênicos em cânceres de colo uterino e anogenitais humanos. A suspeita de que o HPV pode, também, ter um papel no câncer de mama humano é baseada na identificação de HPV de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33 e 35) nesses tumores e na imortalização de células normais da mama humana. A controvérsia em torno do envolvimento do HPV no câncer de mama pode ser pela dificuldade de se encontrar o vírus nos espécimes, em contraste com a facilidade na deteção no câncer cervical<sup>(7)</sup>.

## Mecanismo potencial de transmissão

O desafio científico é determinar se os HPV são agentes etiológicos e não apenas passageiros ou parasitas. O mecanismo poten-

cial de transmissão do HPV para a mama permanece desconhecido, e as opiniões se dividem entre o contato direto com a região genital e a mama, e a disseminação hematológica. Embora a rota de transmissão do HPV não esteja bem determinada, alguns tipos de HPV são encontrados em ambos os tumores (cervical e mamário)<sup>(8)</sup>.

A conduta sexual variada permite que possa ocorrer transmissão genital-oral do HPV. O HPV tem sido detectado na cavidade oral de lactentes e em tecido de câncer da mama, sugerindo a sua transmissão vertical através do leite materno, porém rara, em torno de 2,5%, segundo Yoshida *et al.* (2011)<sup>(9)</sup>, e de 4%, segundo Sarkola *et al.* (2008)<sup>(10)</sup>. A infecção oral do cônjuge por HPV entre o 6º e 12º mês pós-parto foi estatisticamente associada ao câncer de mama<sup>(10)</sup>.

A sensibilidade e a especificidade do método escolhido são importantes fatores na deteção do HPV. No entanto, a maioria destes estudos utiliza a reação em cadeia da polimerase (PCR) a partir de DNA de controle positivo, mas prejudicada pela vulnerabilidade à contaminação em laboratório e à incapacidade para localizar *in situ* o sinal para um tipo específico de célula. Para superar essas desvantagens, utilizam-se métodos de biologia molecular resistentes à contaminação, como a hibridação *in situ*, com sondas específicas para a identificação do tipo viral na célula positiva na região do capsídeo do tecido mamário maligno. Com base nestes achados, é óbvio que a PCR é mais sensível que a hibridização *in situ* ou o *southern blot*, mas a hibridização *in situ* é mais específica, por mostrar a localização do vírus<sup>(11)</sup>.

De Villiers *et al.* (2005)<sup>(12)</sup> investigaram por PCR e ISH (hibridização *in situ*) a ocorrência de HPV no carcinoma de mama e no mamilo/aréola dessas pacientes, e encontraram 86% e 69%, respectivamente, e postularam um padrão retrógrado ductular de propagação viral. Relatam que o tipo mais prevalente em ambos foi o HPV-11, seguido pelo HPV-6. Outros tipos detectados foram os HPV 16, 23, 27 e 57 (mamílos e carcinomas), HPV 20, 21, 32, 37, 38, 66 e GA3-1 (mamílos apenas) e HPV 3, 15, 24, 87, DL473 (carcinomas apenas), e vários tipos foram demonstrados em sete carcinomas e dez amostras de mamilo.

Qualquer hipótese viral como causa de câncer de mama deve levar em conta a mais marcante característica epidemiológica do câncer de mama humano, cuja mortalidade é três a seis vezes maior que outros cânceres, e sua incidência é até oito vezes maior em algumas populações asiáticas e ocidentais. Estas diferenças dramaticamente diminuem para duas a três vezes, dentro de uma ou



duas gerações, quando os imigrantes de países de baixo para alto risco de câncer da mama alteram seus padrões de consumo de alimentos, o que eleva os níveis de hormônios circulantes, reforçados pelo sexo, promovendo a replicação viral hormônio-dependente de MMTV e HPV, e o início da oncogênese da mama<sup>(13)</sup>.

### Alguns trabalhos sugerem que as infecções por HPV de alto risco estão associadas ao câncer de mama

O primeiro relato de investigação de HPV na mama é de 1992 quando, na Itália, Di Lonardo *et al.*,<sup>(14)</sup> usando PCR, detectaram a sequência do DNA do HPV-16 em 29% de 40 espécimes de câncer de mama emblocados em parafina e em 17% dos linfonodos contendo câncer de mama metastáticos. Poucos estudos convincentemente demonstraram a presença de HPV oncogênico no epitélio mamário humano utilizando mais de um método e metodologia cuidadosa<sup>(11,14-20)</sup>.

Akil *et al.* (2008)<sup>(21)</sup> investigaram 113 cânceres de mama invasivos, e encontraram 69 (61%) casos de HPV de alto risco positivos; sendo HPV-16 (9%), HPV-18 (10%), HPV-31 (77%), HPV-33 (56%) e HPV-35 (37%); e entre estes espécimes, 24 tecidos (34,78%) foram coinfectados com mais de um tipo de HPV.

Uma solução para a detecção dos baixos níveis de cópias ou cargas virais de HPV, como 5,4 cópias por dez células, é usar a técnica da PCR *in situ* (PCR-IS). Antonsson *et al.* (2011)<sup>(22)</sup> relataram a prevalência do DNA do HPV-18 por PCR de 50% (27/54) em pacientes ligeiramente mais jovens, quando comparadas às mais idosas, com menor estadiamento T, menor envolvimento nodal, porém a hibridização *in situ* revelou ser negativa. Já Baltzell *et al.* (2011)<sup>(11)</sup>, utilizando PCR-IS, observaram HPV-16 em 3% (2/70) e por ISH 6% (4/70), justificando a pouca concordância entre os métodos pelos poucos espécimes positivos, diferenças na sensibilidade e os tipos específicos de HPV.

De León *et al.* (2009)<sup>(23)</sup> encontraram 29% (15/51) de HPV-DNA por PCR em carcinomas de mama, com média de idade igual a 53 anos e tamanho médio do tumor de 9 cm, sendo que dez (66,6%) foram positivos para HPV-16, três (20%) para HPV-18, e dois casos (13,4%) foram positivos para ambos os tipos. No grupo de condições benignas (43 casos), todos foram negativos para HPV-DNA.

A revisão sistemática de vários estudos no mundo todo sobre a relação do HPV no câncer de mama, entre 1992 e 2012, mostrou que a prevalência varia entre 4% (3/67) no México a 86% (25/29) no EUA (**Tabela 1**)<sup>(8,11,12-14,19,21,24-36)</sup>. Estas variações baseiam-se em

**Tabela 1** – Lista de autores que detectaram o DNA do HPV no câncer e no tecido normal da mama.

Autores	Ano	HPV-Positivo/Número de Casos (%)		Técnica
		Tumor	Tecido Normal ou Mamilo	
Di Lonardo <i>et al.</i> <sup>(14)</sup>	1992	7/70 (10)	-	PCR/ISH
Hennig <i>et al.</i> <sup>(15)</sup>	1999	19/41 (43)	-	PCR/ISH
Yu <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	1999	19/72 (26)	-	PCR/ Southern blot
Yu <i>et al.</i> <sup>(17)</sup>	2000	14/32 (43)	-	PCR/ Southern blot
Liu <i>et al.</i> <sup>(18)</sup>	2001	6/17 (35)	-	PCR/ Dot blot hybridization
Li <i>et al.</i> <sup>(24)</sup>	2002	19/28 (68)	-	PCR
Damian <i>et al.</i> <sup>(25)</sup>	2004	25/101 (25)	0/41 (0)	PCR
Widschwendter <i>et al.</i> <sup>(8)</sup>	2004	7/11 (64)	-	PCR
De Villiers <i>et al.</i> <sup>(12)</sup>	2005	25/29 (86)	20/29 (69)	PCR
Kan <i>et al.</i> <sup>(26)</sup>	2005	24 (48)	-	PCR
Tsai <i>et al.</i> <sup>(27)</sup>	2005	8/62 (13)	2/44 (5)	PCR
Kroupis <i>et al.</i> <sup>(28)</sup>	2006	17/107 (16)	-	PCR
Gumus <i>et al.</i> <sup>(29)</sup>	2006	37/50 (74)	16/50 (32)	PCR
Choi <i>et al.</i> <sup>(30)</sup>	2007	8/123 (7)	0/31 (0)	PCR
Akil <i>et al.</i> <sup>(21)</sup>	2008	69/113 (61)	-	PCR
Khan <i>et al.</i> <sup>(31)</sup>	2008	26/124 (21)	-	PCR
He <i>et al.</i> <sup>(32)</sup>	2009	20/24 (60)	1/20 (5)	PCR
De León <i>et al.</i> <sup>(23)</sup>	2009	15/51 (29)	0/43 (0)	PCR
Mendizabal-Ruiz <i>et al.</i> <sup>(33)</sup>	2009	3/67 (4)	0/40 (0)	PCR
Heng <i>et al.</i> <sup>(19)</sup>	2009	8/26 (20)	3/17 (18)	PCR
Aceto <i>et al.</i> <sup>(34)</sup>	2010	3/5 (60)	-	PCR
Aguayo <i>et al.</i> <sup>(35)</sup>	2011	4/46 (9)	-	PCR
Antonsson <i>et al.</i> <sup>(22)</sup>	2011	27/50 (50)	-	PCR <i>in situ</i>
Silva & Silva <sup>(20)</sup>	2011	12/90 (13)	-	PCR/ISH
Baltzell <i>et al.</i> <sup>(11)</sup>	2012	4/70 (6)	-	PCR <i>in situ</i> /ISH
Joshi & Buehring <sup>(36)</sup>	2012	3/29 (10)	-	PCR

PCR: reação em cadeia da polimerase; ISH: hibridização *in situ*.

áreas geográficas diferentes, e podem ser atribuídas a distintas suscetibilidades da população aos vários métodos detecção dos tipos de HPV ou ao tipo de *primer* de PCR utilizado (Simões *et al.* 2012)<sup>(37)</sup>. O estudo brasileiro de Damin *et al.* (2004)<sup>(25)</sup> encontrou 25% (25/101) de sequência de DNA do HPV em carcinoma de mama, sendo detectados em 56% (16/25) o HPV-16, 40% (10/25) o HPV-18, e 4% (1/25) os HPV 16 e 18; e não observou o DNA do HPV em tecido mamário benigno. Em alguns estudos, o HPV de alto risco foi detectado no tecido normal e em baixos níveis no câncer<sup>(19,23,25,27,29,30,33)</sup>. A definição de tecido normal é importante porque áreas não malignas podem conter atípicas com alto risco de recorrência para o câncer.

O HPV de alto risco ancora uma série de proteínas, designadas como precoces (E1-E7) ou tardias (L1 e L2)<sup>(38)</sup>. Além disso, os HPV E5 e E6 atuam precocemente na transformação, antes da integração, e são conhecidos por romper a citoqueratina, causando o halo perinuclear marcante no citoplasma e aumento do volume nuclear, os quais levam à aparência conhecida como coilócito<sup>(19,39,40)</sup>. Coilocitose é aceita como patognomônica ou característica da infecção por HPV. O HPV nos coilócitos foi detectado por PCR-IS em 22% (4/18) na pele normal e nos lóbulos da mama em 33% (4/12) dos carcinomas ductais *in situ* (CDIS)<sup>(41)</sup>.

O receptor de CerbB-2 é abundante em cerca de 30% dos cânceres de mama humanos. Recentemente, Yasmeen *et al.* (2007)<sup>(42)</sup> relataram que o CerbB-2 coopera com oncoproteínas E6/E7 de HPV tipo 16 para induzir a tumorigênese de mama via ativação de beta-catenina<sup>(43)</sup>. Discordando disso, as sequências de genes do HPV-18 estavam presentes em DNA extraído por PCR de tumores de mama em 48% (24/50) das amostras de mulheres australianas. Nenhuma correlação com o grau do tumor, a sobrevida do paciente, o estado dos receptores de esteroide, CerbB-2, a expressão da p53 e mutação foi observada<sup>(26)</sup>.

Na **Tabela 2**, os seguintes autores relataram a ausência na detecção do DNA do HPV no câncer de mama, e sugerem que é improvável que o HPV integrado seja etiologicamente associado ao desenvolvimento de carcinomas da mama: Bratthauer *et al.* (1992)<sup>(44)</sup>, Wrede *et al.* (1992)<sup>(45)</sup>, Czerwenka *et al.* (1996)<sup>(46)</sup>, Gopalkrishna *et al.* (1996)<sup>(47)</sup>, Lindel *et al.* (2007)<sup>(7)</sup>, de Cremoux *et al.* (2008)<sup>(48)</sup>, Subhawong *et al.* (2009)<sup>(49)</sup>, Hachana *et al.* (2010)<sup>(50)</sup>, Chang *et al.* (2011)<sup>(51)</sup> e Hedau *et al.* (2011)<sup>(52)</sup>. Destes, seis estudos demonstraram a ausência do HPV oncogênico em seus espécimes (Bratthauer *et al.*, 1992<sup>(44)</sup>; Wrede *et al.*, 1992<sup>(45)</sup>; Czerwenka *et al.*, 1996<sup>(46)</sup>; Gopalkrishna *et al.*,

1996<sup>(47)</sup>; Chang *et al.*, 2011<sup>(51)</sup>; Hedau *et al.*, 2011<sup>(52)</sup>), confirmando com o uso de controles positivos e ISH para evitar contaminação.

O HPV tem sido proposto como um agente causal do câncer de mama, com base em inúmeros relatos de tipos de alto risco oncogênico do HPV nesses tecidos. Embora a expectativa da presença do HPV de alto risco não seja suficiente para a transformação tumorigênica, espera-se que seja um evento precoce e alterações acumulativas, ao longo dos anos, sejam o passo inicial, de modo similar à carcinogênese cervical. Por fim, há a necessidade urgente de obter provas adicionais, a fim de avaliar a possibilidade de prevenção do câncer de mama por meio de vacinas contra o HPV<sup>(53)</sup>.

## Conflito de interesses

Não há conflito de interesses a declarar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INCA (Instituto Nacional de Câncer), 2011. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>. (Acessado em: 01 de março de 2012.)
2. Klug SJ, Hetzer M, Blettner M. Screening for breast and cervical cancer in a large German city: participation, motivation and knowledge of risk factors. *Eur J Public Health*. 2005;15(1):70-77.
3. Amarante MK, Watanabe MA. The possible involvement of virus in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(3):329-337.
4. Lawson JS. Do viruses cause breast cancer? *Methods Mol Biol*. 2009;471:421-438.
5. Lawson JS, Tran D, Rawlinson WD. From Bittner to Barr: a viral, diet and hormone breast cancer aetiology hypothesis. *Breast Cancer Res*. 2001;3(2):81-85.
6. Mant C, Hodgson S, Hobday R, D'Arrigo C, Cason J. A viral aetiology for breast cancer: time to re-examine the postulate. *Intervirol*. 2004;47(1):2-13.
7. Lindel K, Forster A, Altermatt HJ, Greiner R, Gruber G. Breast cancer and human papillomavirus (HPV) infection: no evidence of a viral etiology in a group of Swiss women. *Breast*. 2007;16:172-177.
8. Widschwendter A, Brunhuber T, Wiedemair A, Mueller-Holzner E, Marth C. Detection of human papillomavirus DNA in breast cancer of patients with cervical cancer history. *J Clin Virol*. 2004;31:292-297.
9. Yoshida K, Furumoto H, Abe A, Kato T, Nishimura M, Kuwahara A et al. The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(6):503-506.
10. Sarkola M, Rintala M, Grénman S, Syrjänen S. Human papillomavirus DNA detected in breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(6):557-558.
11. Baltzell K, Buehring GC, Krishnamurthy S, Kuerer H, Shen HM, Sison JD. Limited evidence of human papillomavirus on breast tissue using molecular in situ methods. *Cancer*. 2012;118(5):1212-1220. doi: 10.1002/cncr.26389.
12. de Villiers EM, Sandstrom RE, zur Hausen H, Buck CE. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res*. 2005;7(1):R1-11.
13. Lawson JS, Günzburg WH, Whitaker NJ. Viruses and human breast cancer. *Future Microbiol*. 2006;1(1):33-51.
14. Di Lonardo A, Venuti A, Marcante ML. Human papillomavirus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;21:95-100.
15. Hennig EM, Suo Z, Thoresen S, Holm R, Kvinnsland S, Nesland JM. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Breast Cancer Res Treat*. 1999;53:121-135.
16. Yu Y, Morimoto T, Sasa M, Okazaki K, Harada Y, Fujiwara T et al. HPV33 DNA in premalignant and malignant breast lesions in Chinese and Japanese populations. *Anticancer Res*. 1999;19:5057-5061.
17. Yu Y, Morimoto T, Sasa M, Okazaki K, Harada Y, Fujiwara T et al. Human papillomavirus type 33 DNA in breast cancer in Chinese. *Breast Cancer*. 2000;7:33-36.
18. Liu Y, Klimberg VS, Andrews NR, Hicks CR, Peng H, Chiriva-Internati M et al. Human papillomavirus DNA is present in a subset of unselected breast cancers. *J Hum Virol*. 2001;4:329-334.

**Tabela 2** – Lista de autores que não detectaram o DNA do HPV em câncer de mama

Autores	Ano	Nº Casos	HPV (%)	Técnica
Bratthauer <i>et al.</i> <sup>(44)</sup>	1992	43	0	PCR/ISH
Wrede <i>et al.</i> <sup>(45)</sup>	1992	92	0	PCR
Czerwenka <i>et al.</i> <sup>(46)</sup>	1996	20	0	PCR/ISH
Gopalkrishna <i>et al.</i> <sup>(47)</sup>	1996	30	0	PCR/ISH
Lindel <i>et al.</i> <sup>(7)</sup>	1992	81	0	PCR
de Cremoux <i>et al.</i> <sup>(48)</sup>	2008	50	0	PCR
Subhawong <i>et al.</i> <sup>(49)</sup>	2009	33	0	ISH
Hachana <i>et al.</i> <sup>(50)</sup>	2010	123	0	PCR/ISH
Chang <i>et al.</i> <sup>(51)</sup>	2011	48	0	PCR/ISH
Hedau <i>et al.</i> <sup>(52)</sup>	2011	252	0	PCR/ISH

PCR: reação em cadeia da polimerase; ISH: hibridização *in situ*.

19. Heng B, Glenn WK, Ye Y, Tran B, Delprado W, Lutze-Mann L et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(8):1345-1350.
20. Silva RG, Silva BB. No evidence for an association of human papilloma-virus and breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 125:261-264.
21. Akil N, Yasmeen A, Kassab A, Ghabreau L, Darnel AD, Al Moustafa AE. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression: a tissue microarray study. *Br J Cancer*. 2008;99(3):404-407.
22. Antonsson A, Spurr TP, Chen AC, Francis GD, McMillan NA, Saunders NA et al. High prevalence of human papillomaviruses in fresh frozen breast cancer samples. *J Med Virol*. 2011;83(12):2157-2163. doi: 10.1002/jmv.22223.
23. de León DC, Montiel DP, Nencova J, Mykyskova I, Turcios E, Villavencio V et al. Human papillomavirus (HPV) in breast tumors: prevalence in a group of Mexican patients. *BMC Cancer*. 2009;9:26-32.
24. Li T, Lu ZM, Guo M, Wu QJ, Chen KN, Xing HP et al. p53 codon 72 polymorphism (C/G) and the risk of human papillomavirus-associated carcinomas in China. *Cancer*. 2002;95:2571-2576.
25. Damin AP, Karam R, Zettler CG et al. Evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;84:131-137.
26. Kan CY, Iacopetta BJ, Lawson JS, Whitaker NJ. Identification of human papillomavirus DNA gene sequences in human breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(8):946-948.
27. Tsai JH, Tsai CH, Cheng MH, Lin SJ, Xu FL, Yang CC. Association of viral factors with non-familial breast cancer in Taiwan by comparison with non-cancerous, fibroadenoma, and thyroid tumor tissues. *J Med Virol*. 2005;75:276-281.
28. Kroupis C, Markou A, Vourlidis N et al. Presence of high-risk human papillomavirus sequences in breast cancer tissues and association with histopathological characteristics. *Clin Biochem*. 2006;39:727-731.
29. Gumus M, Yumuk PF, Salepci T, Aliustaoglu M, Dane F, Ekenel M et al. HPV DNA frequency and subset analysis in human breast cancer patients' normal and tumoral tissue samples. *J Exp Clin Cancer Res*. 2006;25: 515-521.
30. Choi YL, Cho EY, Kim JH, Nam SJ, Oh YL, Song SY et al. Detection of human papillomavirus DNA by DNA chip in breast carcinomas of Korean women. *Tumor Biol*. 2007;28:327-332.
31. Khan NA, Castillo A, Koriyama C, Kijima Y, Umekita Y, Ohi Y et al. Human papillomavirus detected in female breast carcinomas in Japan. *Br J Cancer*. 2008;99(3):408-414.
32. He Q, Zhang SQ, Chu YL, Jia XL, Wang XL. The correlations between HPV16 infection and expressions of c-erbB-2 and bcl-2 in breast carcinoma. *Mol Biol Rep*. 2009;36(4):807-812.
33. Mendizabal-Ruiz AP, Morales EJA, Ramirez-Jirano LJ, Padilla-Rosa EM, Mora'n-Moguel MC, Montoya-Fuentes EH. Low frequency of human papillomavirus DNA in breast cancer tissue. *Breast Cancer Res*. 2009;114:189-194.
34. Aceto GM, Solano AR, Neuman MI, Veschi S, Morgano A, Malatesta S et al. High-risk human papilloma virus infection, tumor pathophenotypes, and BRCA1/2 and TP53 status in juvenile breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(3):671-683.
35. Aguayo F, Khan N, Koriyama C, González C, Ampuero S, Padilla O et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infections in breast cancer from Chile. *Infect Agent Cancer*. 2011;6(1):7-14.
36. Joshi D, Buehring GC. Are viruses associated with human breast cancer? Scrutinizing the molecular evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2012. DOI 10.1007/s10549-011-1921-4.
37. Simões PW, Medeiros LR, Pires PDS, Edelweiss MI, Rosa DD, Silva FR et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Breast Cancer: A Systematic Review. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(3):343-347.
38. Peran I, Riegel A, Dai Y, Schlegel R, Liu X. Is HPV-18 present in human breast cancer cell lines? *Br J Cancer*. 2010;102(10):1549-1552.
39. Krawczyk E, Supryniewicz FA, Liu X, Dai Y, Hartmann DP, Hanover J et al. Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papilloma-virus E5 and E6 oncoproteins. *Am J Pathol*. 2008;173:682-688.
40. Thomison J, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Hum Pathol*. 2008;39:154-166.
41. Lawson JS, Glenn WK, Heng B, Ye Y, Tran B, Lutze-Mann L et al. Koilocytes indicate a role for human papilloma virus in breast cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(8):1351-1356.
42. Yasmeen A, Bismar TA, Dekhil H, Ricciardi R, Kassab A, Gambacorti-Passerini C et al. ErbB-2 receptor cooperates with E6/E7 oncoproteins of HPV type 16 in breast tumorigenesis. *Cell Cycle*. 2007;6(23):2939-2943.
43. Ignatoski KMW, Dziubinski ML, Ammerman C, Ethier SP. Cooperative interactions of HER-2 and HPV-16 oncoproteins in the malignant transformation of human mammary epithelial cells. *Neoplasia*. 2005;7(8):788-798.
44. Bratthauer GL, Tavassoli FA, O'Leary TJ. Etiology of breast carcinoma: no apparent role for papillomavirus types 6/11/16/18. *Pathol Res Pract*. 1992;188(3):384-386.
45. Wrede D, Luqmani YA, Coombes RC, Vousden KH. Absence of HPV16 and 18 DNA in breast cancer. *Breast Cancer Research*. 1992;65(6):891-894.
46. Czerwenka K, Heuss F, Hosmann JW, Manavi M, Lu Y, Jelincic D et al. Human papillomavirus DNA: a factor in the pathogenesis of mammary Paget's disease? *Breast Cancer Res Treat*. 1996;41:51-57.
47. Gopalkrishna V, Singh UR, Sodhani P, Sharma JK, Hedau ST, Mandal AK et al. Absence of human papillomavirus DNA in breast cancer as revealed by polymerase chain reaction. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;39(2):197-202.
48. de Cremoux P, Thioux M, Lebigot I, Sigal-Zafrani B, Salmon R, Sastre-Garau X. No evidence of human papillomavirus DNA sequences in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109:55-58.
49. Subhawong AP, Subhawong T, Nassar H, Kouprina N, Begum S, Vang R et al. Most basal-like breast carcinomas demonstrate the same Rb-/p16+ immunophenotype as the HPV-related poorly differentiated squamous cell carcinomas which they resemble morphologically. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(2):163-175.
50. Hachana M, Ziadi S, Amara K et al. No evidence of human papillomavirus DNA in breast carcinoma in Tunisian patients. *Breast*. 2010;19:541-544.
51. Chang P, Wang T, Yao Q, Lv Y, Zhang J, Guo W et al. Absence of human papillomavirus in patients with breast cancer in north-west China. *Med Oncol*. 2011. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s12032-011-9945-5.
52. Hedau S, Kumar U, Hussain S, Shukla S, Pande S, Jain N et al. Breast cancer and human papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. *BMC Cancer*. 2011;11:27-37.
53. Wang T, Chang P, Wang L, Yao Q, Guo W, Chen J et al. The role of human papillomavirus infection in breast cancer. *Med Oncol*. 2012;29(1):48-55.

**FABIANA R RODRIGUES<sup>1</sup> & MAYRA C ROCHAEL<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Mestra e doutoranda em Anatomia Patológica; médica e professora assistente do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói – RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Doutora em Anatomia Patológica; médica e professora associada do Departamento de Patologia da UFF – Niterói – RJ, Brasil.

**Endereço para correspondência:**

**FABIANA RESENDE RODRIGUES**

Hospital Universitário Antonio Pedro

Rua Marques de Paraná, 303

Departamento de Patologia – 4º andar, Centro

Niterói – RJ – Brasil. CEP: 24033-900

E-mail: resendefr@yahoo.com.br

Tel.: 55(21) 2629-9033; 2629-9108

Recebido em: 18.03.2012

Aprovado em: 29.03.2012

# The Possible Involvement of HPV in Breast Cancer

## ABSTRACT

The exact role that viruses play in tumorigenesis is unclear, but it seems they are responsible for causing one of a series of steps required for the development of cancer. The first step for inferring whether a particular cancer is caused by this virus is showing the virus in tissue degradation. Molecular techniques, in comparison with the evaluation of antibodies in immunohistochemistry, are the most effective techniques to establish the presence of the virus. Human papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV) have been found in breast carcinomas worldwide. The high-risk human papillomavirus may be an important risk factor for breast carcinogenesis and metastasis. The role of human papillomavirus in breast carcinogenesis is still unclear and may ultimately be determined by monitoring the incidence of future breast cancer among women vaccinated for human papillomavirus types as high-risk.

**Keywords:** molecular evidence, breast cancer, carcinogenesis, **etiopathogenesis**, human papillomavirus, HPV, STD.

## INTRODUCTION

Breast cancer is one of the main health problems in developed countries, and earned it a ranking of second place (15%) in incidence in the world, after the lung cancer (25% to 50%), with the exception of skin tumours. In Brazil, breast cancer is the most lethal among women. According to the National Institute of Cancer, the estimated risk is of 52 cases per 100 thousand women. Early detection of this neoplasia is still not entirely possible, due to the variations in risk factors and genetic characteristics that are involved in its etiology<sup>(1)</sup>.

It is well-known there are risk factors associated with the development of breast cancer. However, in 50% to 80% of cases, the known risk factors are not identified, and this situation led to the attempt to identify new factors related to this neoplasia as viral infections<sup>(2)</sup>.

Despite decades of research, no etiologic factor for human breast cancer has been identified. More than 60 years ago it was shown that breast tumors in rats are caused by a mammary tumor virus, the oncornavirus (MMTV or Bittner virus)<sup>(3)</sup>. The MMTV genetic material was identified in human breast tumors, but there is no conclusive evidence if MMTV is causal, and not merely an innocuous infection in human beings<sup>(4)</sup>.

The three most studied virus that could possibly cause breast cancer in humans are: MMTV, the Epstein-Barr (EBV or gamma herpes virus), and the human papilloma (HPV)<sup>(5)</sup>. MMTV and EBV occur in 37% and 50% of breast cancer cases, respectively<sup>(6)</sup>.

The HPV are accepted as carcinogenic in human cervical and anogenital cancer. The suspicion that HPV may also play a role in human breast cancer is based on the identification of HPV of high oncogenic risk (16, 18, 31, 33, and 35) in these tumors, and in the immortalization of the human breast normal cells. The controversy surrounding the HPV involvement with breast cancer can occur due to the difficulty to find the virus in the specimens, contrasting with the facility for detecting cervical cancer<sup>(7)</sup>.

## Potential mechanism of transmission

The scientific challenge is to determine if the HPV are etiologic agents and not just passengers or parasites. The potential mechanism of transmission of HPV for the breast remains unknown, and opinions are divided between the direct contact with the genital region and the breast, and the hematological spread. Although HPV transmission route is not yet determined, some types of HPV are found in both tumors (cervical and breast)<sup>(8)</sup>.

The oral-genital HPV transmission can occur in the varied sexual conduct. HPV has been detected in the oral cavity of infants and also in breast cancer tissue, suggesting its vertical transmission through breast milk, however rare, around 2.5% according to Yoshida *et al.* (2011)<sup>(9)</sup>, and 4%, according to Sarkola *et al.* (2008)<sup>(10)</sup>. The oral HPV infection of a partner between the 6th and 12th postpartum months was statistically associated with breast cancer<sup>(10)</sup>.

Sensitivity and specificity of the chosen method are important factors in the HPV detection. However, most studies utilize the polymerase chain reaction (PCR) from the DNA of positive control, but affected by the vulnerability to contamination in the laboratory, and the inability to locate *in situ* the signal to a specific type of cell. To overcome these disadvantages, methods of molecular biology are used, as they are resistant to contamination, like the *in situ* hybridization (ISH) with specific probes for the identification of the viral type in positive cell in the capsid region of the malignant mammary tissue. Based on these findings, it is obvious saying that PCR is more sensitive than the *in situ* hybridization or the *southern blot*, although hybridization *in situ* is more specific, as it shows the virus location<sup>(11)</sup>.

De Villiers *et al.* (2005)<sup>(12)</sup> investigated through PCR and ISH the occurrence of HPV in breast and nipple/areola carcinoma of these patients, finding 69% and 86%, respectively, and postulate a ductular retrograde pattern of viral propagation. The authors relate that HPV-11 was the most prevalent in both, followed by HPV-6. Other types detected were: HPV 16, 23, 27 and 57 (nipples and carcinomas), HPV 20, 21, 32, 37, 38, 66 and GA3-1 (only nipples), HPV 3, 15, 24, 87, DL473 (only carcinomas), and several types were shown in seven carcinomas and ten nipple samples.

Any viral hypothesis as a cause of breast cancer should take into account the most striking epidemiological characteristic of human breast cancer, whose mortality is three to six times greater than other cancers, and its incidence is up to eight times higher in some Asian and Western populations. These differences dramatically decrease two to three times within one or two generations, when immigrants from countries with low-risk to high-risk of breast cancer change their patterns of food consumption, raising the levels of circulating hormones, reinforced by gender, promoting the MMTV and HPV hormone-dependent viral replication, and the beginning of the breast oncogenesis<sup>(13)</sup>.

## Some work suggest that high-risk infections by HPV are associated with breast cancer

The first breast HPV investigation report is from 1992, in Italy, when Di Lonardo *et al.* (14) detected the sequence of HPV-16 DNA through PCR in 29% of the 40 breast cancer specimens embedded in paraffin, and in 17% of lymph nodes containing metastatic breast cancer. Few studies have convincingly demonstrated the presence of oncogenic HPV in the human mammary epithelium using more than one method and careful methodology<sup>(11,14-20)</sup>.

Akil *et al.* (2008)<sup>(21)</sup> investigated 113 invasive breast cancers and found 69 (61%) positive cases of high-risk HPV, as follows: HPV-16 (9%), HPV-18 (10%), HPV-31 (77%), HPV-33 (56%) and HPV-35 (37%); and 24 tissues (34,78%) amongst these specimens have been coinfecting with more than one HPV type.

A solution for the detection of low levels of HPV copies or viral loads, such as 5.4 copies per ten cells, is to use the *in situ* PCR technique. Antonsson *et al.* (2011)<sup>(22)</sup> reported the prevalence of HPV-18 DNA by PCR of 50% (27/54) in slightly younger female patients, when compared to older ones, with less T staging, and less nodal involvement, but *in situ* hybridization revealed nega-

tive. However, Baltzell *et al.* (2011)<sup>(11)</sup> used PCR-IS and observed HPV-16 in 3% (2/70), and 6% by ISH (4/70), justifying the little agreement between the methods due to few positive specimens, sensibility differences, and specific HPV types.

De León *et al.* (2009)<sup>(23)</sup> found 29% (15/51) of HPV DNA by PCR in breast carcinomas within an average age of 53 years and average tumor size of 9 cm, of which ten of the cases (66,6%) were positive to HPV-16, three (20%) to HPV-18, and two cases (13,4%) positive to both of them. In the benign conditions group (43 cases), all were negative to HPV-DNA.

Between 1992 and 2012 the worldwide systematic revision of a number of studies about HPV relation in breast cancer, showed that prevalence varies between 4% (3/67) in Mexico to 86% (25/29) in the USA (Table 1)<sup>(8,11,12-14,19,21,24-36)</sup>. These variations are based in different geographic regions, and can be attributed to distinct susceptibility of the population to the various detection methods of HPV types or to the *primer* type of PCR used (Simões *et al.* 2012)<sup>(37)</sup>. Damin *et al.* (2004)<sup>(25)</sup> Brazilian study found 25% (25/101) of DNA sequence of HPV in breast carcinoma, and detected HPV-16 in 56% (16/25), HPV-18 in 40% (10/25), and HPV-16 and 18 in 4% (1/25). The study did not observe HPV DNA in benign mammary

**Table 1** – Authors who have detected HPV DNA in cancer and in the normal breast tissue.

Authors	Year	HPV-Positive/Number of Cases (%)		Technique
		Tumor	Normal Tissue or Nipple	
Di Lonardo <i>et al.</i> <sup>(14)</sup>	1992	7 / 70 (10)	-	PCR/ISH
Hennig <i>et al.</i> <sup>(15)</sup>	1999	19 / 41 (43)	-	PCR/ISH
Yu <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	1999	19 / 72 (26)	-	PCR/ Southern blot
Yu <i>et al.</i> <sup>(17)</sup>	2000	14 / 32 (43)	-	PCR/ Southern blot
Liu <i>et al.</i> <sup>(18)</sup>	2001	6 / 17 (35)	-	PCR/ Dot blot hybridization
Li <i>et al.</i> <sup>(24)</sup>	2002	19 / 28 (68)	-	PCR
Damian <i>et al.</i> <sup>(25)</sup>	2004	25 / 101 (25)	0 / 41 (0)	PCR
Widschwendter <i>et al.</i> <sup>(8)</sup>	2004	7 / 11 (64)	-	PCR
De Villiers <i>et al.</i> <sup>(12)</sup>	2005	25 / 29 (86)	20 / 29 (69)	PCR
Kan <i>et al.</i> <sup>(26)</sup>	2005	24 (48)	-	PCR
Tsai <i>et al.</i> <sup>(27)</sup>	2005	8 / 62 (13)	2 / 44 (5)	PCR
Kroupis <i>et al.</i> <sup>(28)</sup>	2006	17 / 107 (16)	-	PCR
Gumus <i>et al.</i> <sup>(29)</sup>	2006	37 / 50 (74)	16/50 (32)	PCR
Choi <i>et al.</i> <sup>(30)</sup>	2007	8 / 123 (7)	0 / 31 (0)	PCR
Akil <i>et al.</i> <sup>(21)</sup>	2008	69 / 113 (61)	-	PCR
Khan <i>et al.</i> <sup>(31)</sup>	2008	26 / 124 (21)	-	PCR
He <i>et al.</i> <sup>(32)</sup>	2009	20 / 24 (60)	1/20 (5)	PCR
De León <i>et al.</i> <sup>(23)</sup>	2009	15 / 51 (29)	0/43 (0)	PCR
Mendizabal-Ruiz <i>et al.</i> <sup>(33)</sup>	2009	3 / 67 (4)	0/40 (0)	PCR
Heng <i>et al.</i> <sup>(19)</sup>	2009	8 / 26 (20)	3/17 (18)	PCR
Aceto <i>et al.</i> <sup>(34)</sup>	2010	3 / 5 (60)	-	PCR
Aguayo <i>et al.</i> <sup>(35)</sup>	2011	4 / 46 (9)	-	PCR
Antonsson <i>et al.</i> <sup>(22)</sup>	2011	27 / 50 (50)	-	PCR <i>in situ</i>
Silva & Silva <sup>(20)</sup>	2011	12/90 (13)	-	PCR/ISH
Baltzell <i>et al.</i> <sup>(11)</sup>	2012	4/70 (6)	-	PCR <i>in situ</i> /ISH
Joshi & Buehring <sup>(36)</sup>	2012	3 / 29 (10)	-	PCR

PCR: polymerase chain reaction; ISH: *in situ* hybridization..

tissue. In some studies, high-risk HPV was detected in normal tissue and in low levels of cancer<sup>(19,23,25,27,29,30,33)</sup>. The definition of normal tissue is important, as non-malignant areas can contain atypia with high-risk of cancer recurrence.

High-risk HPV anchors a series of proteins, appointed as early (E1-E7) or late (L1 and L2)<sup>(38)</sup>. Furthermore, HPV E5 and E6 act early in the transformation, before the integration, and are known for breaking cytokeratin, thus causing the remarkable perinuclear halo in the cytoplasm and the increase of nuclear volume, leading to the aspect known as koilocyte<sup>(19,39,40)</sup>. Koilocytosis is accepted as pathognomonic or characteristic of infection by HPV. HPV in koilocytes was detected by PCR-IS in 22% (4/18) in normal skin and breast lobes in 33% (4/12) of ductal carcinomas *in situ* (CDIS)<sup>(41)</sup>.

CerbB-2 receptor is abundant in approximately 30% of human breast cancers. Recently, Yasmeen *et al.* (2007)<sup>(42)</sup> reported that CerbB-2 cooperates with the oncoproteins E6/E7 of HPV type 16 to induce breast tumorigenesis via beta-catenin activation<sup>(43)</sup>. Disagreeing with the authors, HPV-18 genes sequences were present in the DNA extracted by PCR of breast tumors in 48% (24/50) of Australian women samples. Neither correlation with the degree of tumor, nor patient's survival, nor steroid receptor status, nor CerbB-2, nor expression of p53, nor mutation was observed<sup>(26)</sup>.

The following authors reported the absence of detection of HPV DNA in breast cancer and suggested it is improbable that integrated HPV is etiologically associated with the development of breast carcinomas: Bratthauer *et al.* (1992)<sup>(44)</sup>, Wrede *et al.* (1992)<sup>(45)</sup>, Czerwenka *et al.* (1996)<sup>(46)</sup>, Gopalkrishna *et al.* (1996)<sup>(47)</sup>, Lindel *et al.* (2007)<sup>(7)</sup>, de Cremoux *et al.* (2008)<sup>(48)</sup>, Subhawong *et al.* (2009)<sup>(49)</sup>, Hachana *et al.* (2010)<sup>(50)</sup>, Chang *et al.* (2011)<sup>(51)</sup>, and Hedau *et al.* (2011)<sup>(52)</sup>. Among them, six studies showed the absence of oncogenic HPV in its specimens (Bratthauer *et al.*, 1992<sup>(44)</sup>; Wrede *et al.*, 1992<sup>(45)</sup>; Czerwenka *et al.*, 1996<sup>(46)</sup>; Gopalkrishna *et al.*, 1996<sup>(47)</sup>; Chang *et al.*, 2011<sup>(51)</sup>; Hedau *et al.*, 2011<sup>(52)</sup>), confirming the use of positive controls and ISH to avoid contamination (Table 2).

HPV has been proposed as the causal agent of breast cancer based in several reports of oncogenic high-risk of HPV in these tissues. Although the expectation of the presence of high-risk HPV is not enough for the tumorigenic transformation, it is expected to

become an early event, and also that cumulative changes over the years become the starting step, similar to cervical carcinogenesis.

Finally, there is an urgent need for obtaining additional evidences in order to evaluate the possibility of breast cancer prevention with vaccines against HPV<sup>(53)</sup>.

## Conflict of interest

There is no conflict of interest to declare.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INCA (Instituto Nacional de Câncer), 2011. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>. (Acessado em: 01 de março de 2012.)
2. Klug SJ, Hetzer M, Blettner M. Screening for breast and cervical cancer in a large German city: participation, motivation and knowledge of risk factors. *Eur J Public Health*. 2005;15(1):70-77.
3. Amarante MK, Watanabe MA. The possible involvement of virus in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(3):329-337.
4. Lawson JS. Do viruses cause breast cancer? *Methods Mol Biol*. 2009;471:421-438.
5. Lawson JS, Tran D, Rawlinson WD. From Bittner to Barr: a viral, diet and hormone breast cancer aetiology hypothesis. *Breast Cancer Res*. 2001;3(2):81-85.
6. Mant C, Hodgson S, Hobday R, D'Arrigo C, Cason J. A viral aetiology for breast cancer: time to re-examine the postulate. *Intervirol*. 2004;47(1):2-13.
7. Lindel K, Forster A, Altermatt HJ, Greiner R, Gruber G. Breast cancer and human papillomavirus (HPV) infection: no evidence of a viral etiology in a group of Swiss women. *Breast*. 2007;16:172-177.
8. Widschwendter A, Brunhuber T, Wiedemair A, Mueller-Holzner E, Marth C. Detection of human papillomavirus DNA in breast cancer of patients with cervical cancer history. *J Clin Virol*. 2004;31:292-297.
9. Yoshida K, Furumoto H, Abe A, Kato T, Nishimura M, Kuwahara A et al. The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(6):503-506.
10. Sarkola M, Rintala M, Grénman S, Syrjänen S. Human papillomavirus DNA detected in breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(6):557-558.
11. Baltzell K, Buehring GC, Krishnamurthy S, Kuerer H, Shen HM, Sison JD. Limited evidence of human papillomavirus on breast tissue using molecular in situ methods. *Cancer*. 2012;118(5):1212-1220. doi: 10.1002/ncr.26389.
12. de Villiers EM, Sandstrom RE, zur Hausen H, Buck CE. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res*. 2005;7(1):R1-11.
13. Lawson JS, Günzburg WH, Whitaker NJ. Viruses and human breast cancer. *Future Microbiol*. 2006;1(1):33-51.
14. Di Lonardo A, Venuti A, Marcante ML. Human papillomavirus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;21:95-100.
15. Hennig EM, Suo Z, Thoresen S, Holm R, Kvinnsland S, Nesland JM. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Breast Cancer Res Treat*. 1999;53:121-135.
16. Yu Y, Morimoto T, Sasa M, Okazaki K, Harada Y, Fujiwara T et al. HPV33 DNA in premalignant and malignant breast lesions in Chinese and Japanese populations. *Anticancer Res*. 1999;19:5057-5061.
17. Yu Y, Morimoto T, Sasa M, Okazaki K, Harada Y, Fujiwara T et al. Human papillomavirus type 33 DNA in breast cancer in Chinese. *Breast Cancer*. 2000;7:33-36.
18. Liu Y, Klimberg VS, Andrews NR, Hicks CR, Peng H, Chiriva-Internati M et al. Human papillomavirus DNA is present in a subset of unselected breast cancers. *J Hum Virol*. 2001;4:329-334.
19. Heng B, Glenn WK, Ye Y, Tran B, Delprado W, Lutze-Mann L et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(8):1345-1350.
20. Silva RG, Silva BB. No evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125:261-264.

**Table 2** – Authors who did not detect HPV DNA in breast cancer.

Authors	Year	Nº Cases	HPV (%)	Technique
Bratthauer <i>et al.</i> <sup>(44)</sup>	1992	43	0	PCR/ISH
Wrede <i>et al.</i> <sup>(45)</sup>	1992	92	0	PCR
Czerwenka <i>et al.</i> <sup>(46)</sup>	1996	20	0	PCR/ISH
Gopalkrishna <i>et al.</i> <sup>(47)</sup>	1996	30	0	PCR/ISH
Lindel <i>et al.</i> <sup>(7)</sup>	1992	81	0	PCR
de Cremoux <i>et al.</i> <sup>(48)</sup>	2008	50	0	PCR
Subhawong <i>et al.</i> <sup>(49)</sup>	2009	33	0	ISH
Hachana <i>et al.</i> <sup>(50)</sup>	2010	123	0	PCR/ISH
Chang <i>et al.</i> <sup>(51)</sup>	2011	48	0	PCR/ISH
Hedau <i>et al.</i> <sup>(52)</sup>	2011	252	0	PCR/ISH

PCR: polymerase chain reaction; ISH: *in situ* hybridization.

21. Akil N, Yasmeen A, Kassab A, Ghabreau L, Darnel AD, Al Moustafa AE. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression: a tissue microarray study. *Br J Cancer*. 2008;99(3):404-407.
22. Antonsson A, Spurr TP, Chen AC, Francis GD, McMillan NA, Saunders NA et al. High prevalence of human papillomaviruses in fresh frozen breast cancer samples. *J Med Virol*. 2011;83(12):2157-2163. doi: 10.1002/jmv.22223.
23. de León DC, Montiel DP, Nemcova J, Mykyskova I, Turcios E, Villavicencio V et al. Human papillomavirus (HPV) in breast tumors: prevalence in a group of Mexican patients. *BMC Cancer*. 2009;9:26-32.
24. Li T, Lu ZM, Guo M, Wu QJ, Chen KN, Xing HP et al. p53 codon 72 polymorphism (C/G) and the risk of human papillomavirus-associated carcinomas in China. *Cancer*. 2002;95:2571-2576.
25. Damin AP, Karam R, Zettler CG et al. Evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;84:131-137.
26. Kan CY, Iacopetta BJ, Lawson JS, Whitaker NJ. Identification of human papillomavirus DNA gene sequences in human breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(8):946-948.
27. Tsai JH, Tsai CH, Cheng MH, Lin SJ, Xu FL, Yang CC. Association of viral factors with non-familial breast cancer in Taiwan by comparison with non-cancerous, fibroadenoma, and thyroid tumor tissues. *J Med Virol*. 2005;75:276-281.
28. Kroupis C, Markou A, Vourlidis N et al. Presence of high-risk human papillomavirus sequences in breast cancer tissues and association with histopathological characteristics. *Clin Biochem*. 2006;39:727-731.
29. Gumus M, Yumuk PF, Salepci T, Aliustaoglu M, Dane F, Ekenel M et al. HPV DNA frequency and subset analysis in human breast cancer patients' normal and tumoral tissue samples. *J Exp Clin Cancer Res*. 2006;25: 515-521.
30. Choi YL, Cho EY, Kim JH, Nam SJ, Oh YL, Song SY et al. Detection of human papillomavirus DNA by DNA chip in breast carcinomas of Korean women. *Tumor Biol*. 2007;28:327-332.
31. Khan NA, Castillo A, Koriyama C, Kijima Y, Umekita Y, Ohi Y et al. Human papillomavirus detected in female breast carcinomas in Japan. *Br J Cancer*. 2008;99(3):408-414.
32. He Q, Zhang SQ, Chu YL, Jia XL, Wang XL. The correlations between HPV16 infection and expressions of c-erbB-2 and bcl-2 in breast carcinoma. *Mol Biol Rep*. 2009;36(4):807-812.
33. Mendizabal-Ruiz AP, Morales EJA, Ramirez-Jirano LJ, Padilla-Rosa EM, Mora'n-Moguel MC, Montoya-Fuentes EH. Low frequency of human papillomavirus DNA in breast cancer tissue. *Breast Cancer Res*. 2009;114:189-194.
34. Aceto GM, Solano AR, Neuman MI, Veschi S, Morgano A, Malatesta S et al. High-risk human papilloma virus infection, tumor pathophenotypes, and BRCA1/2 and TP53 status in juvenile breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(3):671-683.
35. Aguayo F, Khan N, Koriyama C, González C, Ampuero S, Padilla O et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infections in breast cancer from Chile. *Infect Agent Cancer*. 2011;6(1):7-14.
36. Joshi D, Buehring GC. Are viruses associated with human breast cancer? Scrutinizing the molecular evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2012. DOI 10.1007/s10549-011-1921-4.
37. Simões PW, Medeiros LR, Pires PDS, Edelweiss MI, Rosa DD, Silva FR et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Breast Cancer: A Systematic Review. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(3):343-347.
38. Peran I, Riegel A, Dai Y, Schlegel R, Liu X. Is HPV-18 present in human breast cancer cell lines? *Br J Cancer*. 2010;102(10):1549-1552.
39. Krawczyk E, Supryniewicz FA, Liu X, Dai Y, Hartmann DP, Hanover J et al. Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. *Am J Pathol*. 2008;173:682-688.
40. Thomison J, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Hum Pathol*. 2008;39:154-166.
41. Lawson JS, Glenn WK, Heng B, Ye Y, Tran B, Lutze-Mann L et al. Koilocytes indicate a role for human papilloma virus in breast cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(8):1351-1356.
42. Yasmeen A, Bismar TA, Dekhil H, Ricciardi R, Kassab A, Gambacorti-Passerini C et al. ErbB-2 receptor cooperates with E6/E7 oncoproteins of HPV type 16 in breast tumorigenesis. *Cell Cycle*. 2007;6(23):2939-2943.
43. Ignatoski KMW, Dziubinski ML, Ammerman C, Ethier SP. Cooperative interactions of HER-2 and HPV-16 oncoproteins in the malignant transformation of human mammary epithelial cells. *Neoplasia*. 2005;7(8):788-798.
44. Bratthauer GL, Tavassoli FA, O'Leary TJ. Etiology of breast carcinoma: no apparent role for papillomavirus types 6/11/16/18. *Pathol Res Pract*. 1992;188(3):384-386.
45. Wrede D, Luqmani YA, Coombes RC, Vousden KH. Absence of HPV16 and 18 DNA in breast cancer. *Breast Cancer Research*. 1992;65(6):891-894.
46. Czerwenka K, Heuss F, Hosmann JW, Manavi M, Lu Y, Jelincic D et al. Human papillomavirus DNA: a factor in the pathogenesis of mammary Paget's disease? *Breast Cancer Res Treat*. 1996;41:51-57.
47. Gopalkrishna V, Singh UR, Sodhani P, Sharma JK, Hedau ST, Mandal AK et al. Absence of human papillomavirus DNA in breast cancer as revealed by polymerase chain reaction. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;39(2):197-202.
48. de Cremoux P, Thioux M, Lebigot I, Sigal-Zafrani B, Salmon R, Sastre-Garau X. No evidence of human papillomavirus DNA sequences in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109:55-58.
49. Subhawong AP, Subhawong T, Nassar H, Kouprina N, Begum S, Vang R et al. Most basal-like breast carcinomas demonstrate the same Rb-/p16+ immunophenotype as the HPV-related poorly differentiated squamous cell carcinomas which they resemble morphologically. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(2):163-175.
50. Hachana M, Ziadi S, Amara K et al. No evidence of human papillomavirus DNA in breast carcinoma in Tunisian patients. *Breast*. 2010;19:541-544.
51. Chang P, Wang T, Yao Q, Lv Y, Zhang J, Guo W et al. Absence of human papillomavirus in patients with breast cancer in north-west China. *Med Oncol*. 2011. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s12032-011-9945-5.
52. Hedau S, Kumar U, Hussain S, Shukla S, Pande S, Jain N et al. Breast cancer and human papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. *BMC Cancer*. 2011;11:27-37.
53. Wang T, Chang P, Wang L, Yao Q, Guo W, Chen J et al. The role of human papillomavirus infection in breast cancer. *Med Oncol*. 2012;29(1):48-55.

**FABIANA R RODRIGUES<sup>1</sup> & MAYRA C ROCHAEL<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Master and PhD student in Pathological Anatomy; physician and Assistant Professor to the Department of Pathology of the Fluminense Federal University (UFF) – Niterói – Rio de Janeiro, Brazil.

<sup>2</sup>PhD in Pathological Anatomy; physician and Associate Professor of the Department of Pathology of the Fluminense Federal University (UFF) – Niterói – Rio de Janeiro, Brazil..

**Address to correspondence:**

**FABIANA RESENDE RODRIGUES**

Hospital Universitário Antonio Pedro

Rua Marques de Paraná, 303

Departamento de Patologia – 4º andar, Centro

Niterói – RJ – Brasil. CEP: 24033-900

E-mail: resendefr@yahoo.com.br

Phone.: 55(21) 2629-9033; 2629-9108

Received on: 18.03.2012

Approved in: 29.03.2012

## Comentário de Editorial

### **Câncer de Mama: bases moleculares?**

Nos últimos anos, o tratamento do câncer de mama tem oferecido aumento nas taxas de sobrevivência para pacientes com tumores confinados à mama. Parte disto é fruto do rastreamento mamário, que leva ao diagnóstico precoce e à apropriada seleção de pacientes para o tratamento cirúrgico, radioterápico, quimioterápico e outras terapias mais novas. O rastreamento sistemático é capaz de provocar redução na incidência de câncer mamário ao redor de 15-16%<sup>1,2</sup>. O diagnóstico precoce é capaz de salvar vidas.

Em nosso meio, o rastreamento do câncer de colo uterino se faz concretamente, com redução significativa em sua mortalidade; o rastreamento do câncer de mama esbarra na insuficiência de aparelhos de mamografia disponibilizados para as mulheres; e engatinha, ainda, o rastreamento do câncer colorretal. Acredito que o câncer de pele está quase equacionado, uma vez que depende apenas da intenção do médico a execução de propeleutic adequada.

Recentemente, um estudo dinamarquês avaliou 50.000 pacientes que tiveram verrugas genitais durante um período de 31 anos, e mostrou a associação destas com o aumento do risco de cânceres anal, vulvar, vaginal, peniano, de cabeça e pescoço<sup>3</sup>. Kawaguchi et al. publicaram caso de câncer de bexiga após 8 anos de diagnóstico de condiloma uretral (HPV 6 e 58), embora apenas o HPV-58 tenha sido detectado no carcinoma<sup>4</sup>.

Infecções virais persistentes são a causa de 15-20% de todos os cânceres no homem, o que significa dizer que o câncer não se desenvolverá na ausência da infecção viral<sup>5</sup>. É verdade? Decifrar as bases moleculares da iniciação e progressão do câncer de mama é essencial. Uma alteração no processo de desenvolvimento poderá iniciar o desenvolvimento tumoral? A interferência de agentes endócrinos, fatores de crescimento e carcinogênicos ambientais? O que sabemos? Qual seria a chave?

A arquitetura tecidual. Alguns sinais do controle do crescimento mamário já estão identificados e os diagramas genéticos que fazem a ligação entre estes sinais estão ainda emergindo. Não é claro como estes sinais levam ao alongamento ou à “arborização” ductal a nível celular, ou como pode ser mantida a arquitetura normal de ductos e ácinos. Por exemplo, fibroblastos e macrófagos são requeridos para o crescimento ductal. Os sinais advindos do estroma não são totalmente entendidos, assim como a comunicação recíproca entre o epitélio mamário e o estroma, e os sinais entre as células luminiais e mioepiteliais.

Nosso problema é o entendimento incompleto da biologia do câncer de mama. Nosso conhecimento da maioria dos processos celulares e moleculares no estabelecimento do câncer ainda é incompleto. Atualmente pensamos que para erradicar o câncer nós necessitaríamos de uma estratégia combinando alvejar as células tumorais, seu microambiente e seu suprimento sanguíneo. Passo fundamental no desenvolvimento de estratégia na prevenção do câncer será desvendarmos quando a carcinogênese ocorre.

Os autores, de forma inteligente e atual, apresentaram uma interessante compilação do tema, utilizando publicações de periódicos científicos internacionais envolvendo câncer de mama e HPV, indicando tanto trabalhos que apontam para a associação entre HPV e câncer de mama, quanto trabalhos afirmando que não há esta associação. Souberam explorar a discussão de forma serena e sem tendenciosidade.

Difícilmente teremos, de forma rápida e completa, todas as informações que envolvem as bases moleculares do câncer de mama. Todavia, com discussões como esta, criamos mais opções para investigações e reflexões. Realmente, a ciência é fantástica. E a publicação de conhecimentos e inquietações é essencial ao desenvolvimento humano. O JBDST está de parabéns e cumpre o seu papel de periódico científico indexado, por apresentar revisão de alto nível.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Humphrey LL, Helfand M, Chen BK, Woolf SH. Breastcancerscreening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:347-60. [PubMed]
2. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD001877. [PubMed]
3. Blomberg M, Friis S, Munk C et al. Genital warts and risk of cancer – a Danish study of nearly 50,000 patients with genital warts. *J Infect Dis*. 2012 Mar 15 [Epub ahead of print.]
4. Kawaguchi S, Shigehara K, Sasagawa T et al. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Mar 12. [Epub ahead of print.]
5. Kalland KH, Ke XS, Øyan AM. Tumor virology – history, status and future challenges. *APMIS*, 2009;117:382-399.

**RENATO DE SOUZA BRAVO**

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - UFF  
Chefe do Serviço de Ginecologia do Hospital Universitário  
Antonio Pedro - UFF

#### **Endereço para correspondência:**

Rua da Conceição, 188/1303-C  
Centro – Niterói – RJ  
CEP: 24230-083  
E-mail: rsbravo@predialnet.com.br



### **Breast cancer: molecular basis?**

In recent years, the treatment of breast cancer has given increase in survival rates for patients with tumors confined to the breast. Part of this is the result of breast screening, leading to early diagnosis and appropriate patient selection for surgery, radiotherapy, chemotherapy and other newer therapies. The systematic screening is capable of causing reduction in the incidence of breast cancer is around 15-16%<sup>(1,2)</sup>. Early diagnosis can save lives.

In our setting, screening for cervical cancer is done concretely, with a significant reduction in their mortality, the screening of breast cancer is barred by the lack of mammography equipment available to women, and crawls, although the screening of colorectal cancer. I believe that skin cancer is almost solved, since it depends only on the intention of the practitioner performing appropriate workup.

Recently, a Danish study evaluated 50,000 patients who had genital warts over a period of 31 years, and showed a combination of both with an increased risk of anal cancer, vulvar, vaginal, penile Head and pescoço<sup>(3)</sup>. Kawaguchi et al. had published cases of bladder cancer after eight years of diagnosis of urethral condyloma (HPV 6 and 58), although only the HPV-58 was detected in carcinoma<sup>(4)</sup>.

Persistent viral infections are the cause of 15-20% of all cancers in men, which means that the cancer will not develop in the absence of infection viral<sup>(5)</sup>. Is it true? Deciphering the molecular bases of the initiation and progression of breast cancer is essential. A change in the development process may initiate tumor development? The interference of endocrine agents, growth factors and environmental carcinogens? What do we know? What would be the key?

The tissue architecture. Some signs of the control of mammary growth have already been identified and genetic diagrams that make the connection between these signs are still emerging. It is unclear how these signals lead to stretching or "afforestation" ductal the cellular level, or as may be maintained at normal architecture of ducts and acini. For example, fibroblasts and macrophages are required for growth duct. The signals from the stroma are not fully understood, as well as two-way communication between the mammary epithelium and stroma, and the signals between luminal and myoepithelial cells.

Our problem is the incomplete understanding of the biology of breast cancer. Our knowledge of most cellular and molecular processes in the establishment of cancer is still incomplete. Currently thought to eradicate cancer we would need a strategy combining target tumor cells, their microenvironment and its blood supply. Key step in the development strategy in cancer prevention will unfold when carcinogenesis occurs.

The authors, using a intelligently and present way, had an interesting compilation of the theme, using publications in international scientific journals involving breast cancer and HPV, indicating that both studies show the association between HPV and breast cancer, as saying that there is no work in this association. Able to exploit the discussion calmly and without bias.

Hardly will, quickly and completely, all information involving the molecular basis of breast cancer. However, with discussions like this, create more options for investigations and reflections. Indeed, science is fantastic. And the publication of knowledge and concerns is essential to human development. The JBDST is to be congratulated for fulfills its role as a journal indexed and for presenting high-level review.

### **REFERENCES**

1. Humphrey LL, Helfand M, Chen BK, Woolf SH. Breastcancerscreening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:347-60. [PubMed]
2. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD001877. [PubMed]
3. Blomberg M, Friis S, Munk C et al. Genital warts and risk of cancer – a Danish study of nearly 50,000 patients with genital warts. *J Infect Dis*. 2012 Mar 15 [Epub ahead of print.]
4. Kawaguchi S, Shigehara K, Sasagawa T et al. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Mar 12. [Epub ahead of print.]
5. Kalland KH, Ke XS, Øyan AM. Tumor virology – history, status and future challenges. *APMIS*, 2009;117:382-399.

**RENATO DE SOUZA BRAVO**

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - UFF  
Chefe do Serviço de Ginecologia do Hospital Universitário  
Antonio Pedro - UFF

### **Address correspondence to:**

Rua da Conceição, 188/1303-C  
Centro – Niterói – RJ  
CEP: 24230-083  
E-mail: rsbravo@predialnet.com.br

# CONHECIMENTO DOS ENFERMEIROS ACERCA DO MANEJO DA GESTANTE COM EXAME DE VDRL REAGENTE

## NURSES'S KNOWLEDGE ABOUT THE MANAGEMENT OF PREGNANT WITH POSITIVE VDRL

Roumayne FV Andrade<sup>1</sup>, Nara BG Lima<sup>2</sup>, Maria AL Araújo<sup>3</sup>, Denise MA Silva<sup>4</sup>, Simone P Melo<sup>5</sup>

### RESUMO

**Introdução:** a sífilis se mantém como um grave problema de saúde pública, haja vista as repercussões que podem acarretar no feto quando a gestante não realiza o tratamento ou é inadequadamente tratada. **Objetivo:** analisar o conhecimento dos enfermeiros da Estratégia Saúde da Família de Fortaleza, Ceará, acerca das ações de prevenção, tratamento e controle da sífilis na gestação. **Métodos:** estudo descritivo quantitativo, realizado nos meses de agosto e setembro de 2010, cuja amostra se constituiu de 160 enfermeiros. Utilizou-se um questionário autoaplicado que foi elaborado com base nas recomendações do Ministério da Saúde para o controle de sífilis gestacional e congênita. Foram consideradas corretas as respostas que estavam de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde. Analisaram-se dados sociodemográficos e variáveis relacionadas com diagnóstico, tratamento e seguimento das gestantes com VDRL reagente. **Resultados:** não tinham conhecimento adequado sobre os tipos de testes treponêmicos e não treponêmicos 76,2% dos enfermeiros, 83,7% sobre a conduta diante do VDRL com titulação 1:1, 59,4% com realação ao tratamento para a fase secundária da doença e 66,9% tinham dificuldade de identificar as fases da sífilis recente. **Conclusão:** os enfermeiros da Estratégia Saúde da Família não têm conhecimento adequado acerca das ações que envolvem a prevenção e o controle na gestante.

**Palavras-chave:** sífilis congênita, gestantes, conhecimento, DST

### ABSTRACT

**Introduction:** syphilis remains as a serious public health problem, considering the repercussions that may result in the fetus when the pregnant woman does not receive treatment or is inadequately treated. **Objective:** analyzed the knowledge of the Family Health Strategy nurses from Fortaleza-Ceará about the prevention actions, treatment, and control of syphilis during pregnancy. **Methods:** an evaluative study, performed during the months of August and September 2010, which sample was composed by 160 nurses. It was used a self-applied questionnaire, elaborated based on the Health Office recommendations for the control of syphilis during pregnancy and congenital syphilis. The answers in agreement with Health Office preconizes were considered correct. Socio-demographic data and variables related to diagnosis, treatment and the follow-up of pregnant women with positive VDRL were analyzed. **Results:** they don't have knowledge about treponemic and non-treponemic types of serology 76,2% of the nurses, 83,7% about conduct facing VDRL titles, 59,4% about secondary disease treatment and 66,9% about recent syphilis phases identification. **Conclusion:** the Family Health Strategy nurses don't have the suitable knowledge about preventing and controlling actions on the pregnant woman.

**Keywords:** congenital syphilis, pregnant women, knowledge, STD

## INTRODUÇÃO

A sífilis, atualmente, mostra-se como um grave problema de saúde pública, haja vista as repercussões que podem acarretar no feto quando a gestante não realiza o tratamento ou realiza-o com inadequação<sup>(1)</sup>. O seu controle está relacionado com a qualidade da assistência pré-natal, evidenciando a necessidade de constante monitoramento e avaliação dessa ação.

A notificação da sífilis na gestação foi incluída na relação nacional de doenças de notificação compulsória em 2005<sup>(2)</sup>, no entanto, mesmo diante de uma doença com etiologia bem conhecida, tratamento barato e eficaz e prevenção totalmente factível, o que se percebe é a persistência no número de notificações nos últimos anos, parecendo um problema fora de controle.

Estudo realizado em cinco capitais brasileiras encontrou soroprevalência de 2,6% de sífilis em gestantes e em Fortaleza de 2,3%. Estima-se que no Brasil ocorram 50 mil casos de parturientes com diagnóstico de sífilis e uma média de 12 mil nascidos vivos

com sífilis congênita (SC)<sup>(3)</sup>. Foram notificados 1.224 casos de SC em Fortaleza no período de 2007 a setembro de 2009, sendo 1.061 (86,6%) residentes em Fortaleza<sup>(4)</sup>.

Em Fortaleza, estudo que avaliou o manejo do recém-nascido com diagnóstico de SC encontrou que em 48,8% dos casos o diagnóstico da sífilis da mãe foi realizado durante o pré-natal e nenhuma das gestantes foi tratada adequadamente, conforme as Normas do Ministério da Saúde<sup>(5)</sup>.

Diante da persistência do problema da SC, pode-se afirmar que a sua gênese é multifatorial e possivelmente está relacionada com a falta de conhecimento da equipe de saúde acerca do seu manejo, requerendo maior atenção dos órgãos responsáveis pelas políticas públicas.

Um pré-natal de qualidade requer capacitação técnica dos profissionais que realizam o acompanhamento das gestantes, especialmente na atenção primária em prol da prevenção da SC e consequentemente da melhora dos indicadores de morbimortalidades materna e fetal. O acompanhamento pré-natal na atenção primária é realizado por médico e enfermeiro que devem trabalhar de forma integrada, dividindo a periodicidade das consultas<sup>(6)</sup>. De acordo com o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), o enfermeiro tem autonomia para realizar consultas, podendo solicitar alguns exames e prescrever medicamentos dentro dos Programas de Saúde Pública<sup>(7)</sup>.

É importante a valorização e a aplicação do teste de *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) para a investigação da sífilis na gestante, e o tratamento adequado das gestantes e de seus parceiros sexuais. A triagem sorológica das gestantes por meio de testes não treponêmicos constitui-se como um dos principais meios de controle da SC<sup>(8)</sup>.

A gestante com VDRL reagente requer dos profissionais de saúde habilidades e competências necessárias para o acompanhamento

<sup>1</sup> Enfermeira. Mestranda do Curso de Saúde Coletiva da Universidade de Fortaleza – UNIFOR.

<sup>2</sup> Enfermeira. Graduada em Enfermagem pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR.

<sup>3</sup> Doutora em Enfermagem. Professora do Mestrado em Saúde Coletiva na Universidade de Fortaleza – UNIFOR. alix.araujo@secrel.com.br

<sup>4</sup> Enfermeira. Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Professora da Faculdade Integrada da Grande Fortaleza.

<sup>5</sup> Enfermeira. Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Professora do Curso de Enfermagem da UNIFOR.

\*Projeto financiado pela Fundação Cearense de apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico – FUNCAP.

da gestante durante o pré-natal e a adoção de condutas adequadas e atualizadas, visto que a consulta de enfermagem, segundo o Ministério de Saúde, é garantida pela Lei do Exercício Profissional e Decreto Nº 94.406/87 e o pré-natal de baixo risco pode ser inteiramente acompanhado pelo enfermeiro<sup>(6)</sup>.

Esse estudo justifica-se pelo fato de que a ocorrência de sífilis na gestação pode acarretar intercorrências para a gestante e o conceito, quando não acompanhados de forma adequada<sup>(9)</sup>. Mesmo com o aumento do número de consultas de pré-natal, a SC persiste como um grave problema de saúde pública, e dentre as dificuldades para o seu controle encontra-se a dificuldade do manejo dessa patologia pelos profissionais durante o pré-natal<sup>(10)</sup>.

## OBJETIVO

Analisar o conhecimento dos enfermeiros com relação ao manejo da gestante com exame de VDRL reagente.

## MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa descritiva quantitativa, realizada no município de Fortaleza – Ceará. A cidade de Fortaleza encontra-se dividida geograficamente em seis Secretarias Executivas Regionais (SER), que são territórios delimitados administrativamente visando proporcionar a melhora das condições de vida da população. Nos últimos anos, houve expansão e reorganização da atenção primária e todas as unidades de saúde incorporaram as equipes de saúde da família, aumentando as áreas de abrangência para todo o município, que conta atualmente com 89 unidades de atenção primária com equipes de saúde da família, totalizando 231 equipes.

A população do estudo foi composta por 292 enfermeiros, que atuavam na Estratégia Saúde da Família no ano de 2009. O tamanho da amostra foi calculado utilizando-se uma frequência esperada de respostas corretas de 47%<sup>(11)</sup>, intervalo de confiança de 90% e erro de 5%, perfazendo um total de 140 enfermeiros. Optou-se por aumentar a amostra em aproximadamente 15% para ampliar o poder amostral.

A coleta de dados foi realizada nos meses de agosto e setembro de 2009 por meio de questionário autoaplicado elaborado com base nas recomendações do Ministério da Saúde para o controle de sífilis gestacional e congênita<sup>(9)</sup>. Ressalta-se que o profissional deverá responder e devolver o questionário ao pesquisador na própria unidade, não podendo fazer consulta bibliográfica, nem levar para casa.

O questionário foi submetido a um pré-teste com três enfermeiras escolhidas aleatoriamente. Os questionários utilizados como pré-teste não foram incluídos no estudo. O questionário contemplou as seguintes variáveis: sociodemográficas (sexo, idade), tempo de graduado e atuação na ESF, treinamento realizado na temática de sífilis, conhecimento acerca do diagnóstico e tratamento da gestante e do parceiro sexual, caracterização das fases clínicas da sífilis, controle de cura, notificação do caso e manejo das gestantes alérgicas a penicilina.

Os critérios de inclusão dos enfermeiros foram: atuar na Estratégia Saúde da Família (ESF), realizar atendimento pré-natal e não estar em período de licença ou férias.

Os dados foram digitados e analisados utilizando o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS)<sup>(12)</sup> versão 15.0. Para a apresentação do perfil dos profissionais foram

utilizadas as estatísticas descritivas com frequências absolutas, relativas e medidas de tendência central. Para a análise bivariada aplicou-se o teste do qui-quadrado de Pearson, quando pertinente, para analisar as associações estatísticas entre as variáveis categóricas, estabelecendo um nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. No que diz respeito ao conhecimento dos profissionais sobre o controle da sífilis gestacional, as respostas foram categorizadas como adequadas ou inadequadas e os quesitos não respondidos foram considerados inadequados. Foram consideradas adequadas todas as respostas que estavam de acordo com o Manual do Ministério da Saúde para o controle da transmissão vertical da sífilis<sup>(9)</sup>. As respostas que estavam em desacordo com este documento foram categorizadas como inadequadas.

O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) sob número de parecer 072/2009. Todos os enfermeiros assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## RESULTADOS

Fizeram parte do estudo 160 enfermeiros. A **Tabela 1** mostra idade, faixa etária, tempo de graduado, tempo de atuação na ESF e treinamento realizado pelos mesmos. Houve predominância do sexo feminino, 143 (89,4%) e da faixa etária de 31 a 40 anos, com 102 (63,8%). A maioria dos profissionais, 77 (48,1%), tinha de 6 a 10 anos de graduado e mais da metade atuava na ESF também de 6 a 10 anos. Realizaram treinamento sobre a temática de sífilis, 86 (53,8%) e, destes, em 67 (41,9%) o treinamento ocorreu após ingressarem na ESF.

Com relação ao conhecimento dos enfermeiros acerca do diagnóstico da sífilis em gestantes, 139 (86,9%) responderam que a testagem do VDRL deve ser realizada no primeiro e no terceiro trimestre, 73 (45,6%), que FTA-Abs e VDRL são testes não treponêmicos e apenas 38 (23,8%) afirmaram que VDRL e RPR são testes não treponêmicos. No que diz respeito à notificação compulsória, 13 (8,2%) responderam que a sífilis na gestante e a sífilis congênita não são doenças de notificação compulsória (**Tabela 2**).

**Tabela 1** – Faixa etária, sexo, realização de treinamento em sífilis e período de treinamento. Fortaleza, Ceará. 2009.

Variável	N	(%)
<b>Sexo (n = 160)</b>		
Feminino	143	89,4
Masculino	17	10,6
<b>Faixa etária (n = 158) (em anos)</b>		
≤ 30	31	19,4
31 – 40	102	63,8
> 40	25	15,6
<b>Tempo de graduado em anos (n = 160)</b>		
0 - 5	26	16,3
6 - 10	77	48,1
> 10	57	35,6
<b>Tempo de atuação na ESF em anos (n = 160)</b>		
0 - 5	44	27,5
6 - 10	84	52,5
> 10	32	20
<b>Realizou treinamento em sífilis (n = 160)</b>		
Sim	86	53,8
Não	74	46,3
<b>Período de treinamento (n = 87)</b>		
Antes de ingressar na ESF	20	12,5
Depois de ingressar na ESF	67	41,9

**Tabela 2** – Conhecimento dos enfermeiros da Estratégia Saúde da Família acerca do diagnóstico da sífilis em gestantes e das doenças de notificação compulsória. Fortaleza, Ceará. 2009.

Variável	N	(%)
<b>Testagem do VDRL (em trimestre)</b>		
1º e 3º	139	86,9
1º, 2º e 3º	19	11,9
1º	02	1,3
<b>São testes não treponêmicos</b>		
FTA-Abs e VDRL	73	45,6
VDRL e RPR	38	23,8
Elisa e TPHA	16	10
RPR e FTA-Abs	15	9,4
TPHA, FTA-Abs e ELISA	08	5,0
Não responderam	10	6,3
<b>Não são doenças de notificação compulsória</b>		
Herpes genital	125	78,1
HIV-positivo e criança exposta	19	11,9
Sífilis congênita	07	4,4
Sífilis em gestantes	06	3,8
Não responderam	03	1,9
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>100</b>

Dos 160 profissionais do estudo, o maior número de respostas certas envolveu a questão abordando o manejo da gestante para considerá-la adequadamente tratada, em que 136 (85%) profissionais responderam que este deve ser completo e adequado ao estágio da doença, feito com penicilina e finalizado pelo menos 30 dias antes do parto, tendo sido o parceiro tratado concomitantemente. Diante de uma gestante com VDRL 1:1, 71 (44,4%) dos profissionais afirmaram solicitar o teste confirmatório, e apenas 26 (16,3%) tratariam com penicilina 2.400.000 UI.

Com relação ao tratamento adequado na fase secundária da doença, 82 (51,2%) responderam que tratariam com duas doses de 2.400.000 UI de penicilina benzatina, entretanto apenas 65 (40,6%) responderam acertivamente quanto ao intervalo de 7 dias entre as doses. Quando questionados acerca do tratamento da gestante alérgica à penicilina, 100 (62,5%) responderam que a mesma deveria ser tratada com estearato de eritromicina (**Tabela 3**).

Sobre o conhecimento acerca das etapas da sífilis na fase recente, ocorreu um percentual maior de respostas incorretas, com 78 (48,8%) respondendo que esta fase envolvia as etapas primária e secundária da doença. Apenas 53 (33,1%) profissionais responderam corretamente, que se tratava das etapas primária, secundária e latente recente. O controle de cura da gestante foi relatado como devendo ser mensal por 86 (53,8%). Quando perguntados acerca da conduta diante de uma gestante recentemente tratada com elevação dos títulos do VDRL, 132 (82,5%) profissionais responderam a assertiva correta, correspondendo à realização de novo tratamento da gestante e à avaliação do tratamento do parceiro sexual (**Tabela 4**).

A análise bivariada mostrou associação estatisticamente significativa entre conhecer o tratamento adequado da gestante com sífilis e estar na faixa etária menor que 40 anos ( $p = 0,004$ ). Quando analisada a variável acerca da realização de treinamento que envolveu a temática da sífilis, o maior número de respostas corretas,

**Tabela 3** – Conhecimento dos enfermeiros da Estratégia Saúde da Família acerca do tratamento da sífilis em gestantes e controle de cura. Fortaleza, Ceará. 2009.

Variável	n	(%)
<b>Considera-se tratamento adequado na gestante</b>		
Completo e adequado com penicilina e parceiro tratado	136	85
Completo e adequado, ausência de queda de título	08	5,0
Completo e adequado com penicilina, parceiro não tratado	03	1,9
Com penicilina e ausência de queda de título	01	0,6
Nenhuma das respostas	12	7,5
<b>Procedimento diante do exame de VDRL com titulação 1:1</b>		
Solicita teste confirmatório	71	44,4
Tomaria outra atitude	34	21,3
Não iniciaria o tratamento, é uma cicatriz sorológica	28	17,5
Trataria com penicilina 2.400 UI	26	16,3
Encaminharia para hospital de referência	01	0,6
<b>Tratamento adequado na fase secundária</b>		
Penicilina benzatina 2.400 UI	33	20,6
Penicilina benzatina 4.800 UI 2 doses	82	51,2
Penicilina benzatina 7.200 UI 3 doses, intervalo de 7 dias	37	23,1
Não responderam	08	5,0
<b>Tratamento da gestante alérgica à penicilina</b>		
Estearato de eritromicina	100	62,5
Doxiciclina	28	17,5
Amoxicilina	10	6,3
Tetraciclina	08	5,0
Não responderam	14	8,8
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>100</b>

68 (91,9%), esteve entre os que não receberam treinamento ( $p = 0,024$ ). Houve significância estatística entre ter recebido treinamento sobre temática da sífilis e responder assertivamente sobre o tratamento da gestante com hipersensibilidade ( $p = 0,041$ ) (**Tabela 5**).

## DISCUSSÃO

O perfil sociodemográfico dos enfermeiros neste estudo mostrou que a maioria era do sexo feminino, sendo uma característica comum a enfermagem, com predomínio da faixa etária de 31 a 40 anos, resultado semelhante ao estudo que avaliou a implementação do Programa Saúde da Família em dez grandes centros urbanos no Brasil e encontrou maior prevalência de profissionais jovens<sup>(13)</sup>. Pode-se observar que os profissionais com 6 a 10 anos de atuação na ESF eram maioria, situação semelhante encontrada também em Vitória-ES, que mostrou que a maior parte dos profissionais (86%) da Estratégia Saúde da Família apresentava mais de 5 anos de atuação nesse serviço<sup>(14)</sup>.

**Tabela 4 –** Conhecimento dos profissionais acerca das fases da sífilis, controle de cura e gestante recentemente tratada com elevação da titulação. Fortaleza, Ceará. 2009.

Variável	n	(%)
<b>São fases da sífilis recente</b>		
Primária, secundária e latente recente	53	33,1
Primária e secundária	78	48,8
Primária recente e secundária tardia	06	3,8
Primária, secundária e terciária	21	13,1
Não responderam	02	1,3
<b>Controle de cura da gestante</b>		
A cada 15 dias	09	5,6
Mensal	86	53,8
Bimensal	16	10
Trimestral	47	29,4
Não responderam	02	1,3
<b>Conduta diante da gestante recentemente tratada com elevação da titulação</b>		
Trata e vê se o parceiro foi tratado	132	82,5
Não trata, pois foi tratada recentemente	10	6,3
Trata novamente	09	5,6
Nenhuma das respostas	09	5,6
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>100</b>

Neste estudo, a maioria dos enfermeiros tinha conhecimento sobre o período adequado para a realização da testagem do VDRL em gestantes, entretanto é importante enfatizar que estudos que avaliaram o atendimento pré-natal e a realização dos exames de VDRL mostraram a baixa frequência de realização desse exame em gestantes<sup>(15-17)</sup>. Em municípios pobres das regiões Norte e Nordeste do Brasil<sup>(18)</sup> e no município de Rio Grande, no Rio Grande do Sul<sup>(19)</sup>, o exame de VDRL foi o menos realizado no período do pré-natal. Esse fato aponta que é possível que, mesmo conhecendo o período para a realização dos exames de VDRL, o mesmo não esteja sendo solicitado ou existem questões operacionais nas unidades de saúde que impedem a sua realização.

Os enfermeiros mostraram também dificuldade em identificar os testes de triagem e confirmatórios para o diagnóstico da sífilis. Esse fato pode ser evidência de que o exame de VDRL foi incorporado na rotina da unidade, como um ato mecânico e os profissionais, muitas vezes, limitam-se a preencher a requisição desse exame, sem conhecimento da sua interpretação e as condutas adotadas a partir dos resultados obtidos. A maioria afirmou que o VDRL e o FTA-Abs eram testes não treponêmicos, constatando o desconhecimento dos profissionais acerca das recomendações do Ministério da Saúde para a triagem e o diagnóstico de gestantes com sífilis<sup>(6)</sup>.

A SC foi incluída como uma doença de notificação compulsória em 1986, na tentativa de conhecer a real magnitude do problema e investigar os casos de sífilis em crianças<sup>(20)</sup>. Entretanto, apesar da inclusão da SC como doença de notificação compulsória, per-

**Tabela 5 –** Análise bivariada da conduta correta para o manejo dos casos de sífilis em gestante. Fortaleza, Ceará. 2009.

	Tratamento adequado		Tratamento de gestante alérgica à penicilina		Controle de cura		Conduta com parceiro		Conduta diante da elevação dos títulos	
	n (%)	Valor p	n (%)	Valor p	n (%)	Valor p	n (%)	Valor p	n (%)	Valor p
<b>Faixa etária</b>		0,004		0,449		0,773		0,673		0,230
≤ 40 anos	121 (88,3%)		84 (61,3%)		73 (53,3%)		54 (39,4%)		111 (81,0%)	
> 40 anos	15 (65,2%)		16 (69,6%)		13(56,5%)		8 (34,8%)		21 (91,3%)	
<b>Tempo de graduado</b>		0,589		0,912		0,991		0,684		0,382
≤ 5 anos	23 (88,5%)		16 (61,5%)		14 (53,8%)		11 (42,3%)		23 (88,5%)	
> 5 anos	113 (84,3%)		84 (62,7%)		72 (53,7%)		51 (38,1%)		109 (81,3%)	
<b>Tempo de atuação na ESF</b>		0,083		0,722		0,704		0,244		0,608
≤ 10 anos	120 (87,0%)		87 (63,0%)		75 (54,3%)		51 (37,0%)		113 (81,9%)	
> 10 anos	16 (72,7%)		13 (59,1%)		11 (50,0%)		11 (50,0%)		19 (86,4%)	
<b>Treinamento em sífilis</b>		0,024		0,041		0,943		0,384		0,203
Sim	68 (79,1%)*		60 (69,8%)		46 (53,5%)		36 (41,9%)		74 (86,0%)	
Não	68 (91,9%)		40 (54,1%)		40 (54,1%)		26 (35,1%)		58 (78,4%)	

cebe-se ainda, no Brasil, uma grande subnotificação de casos<sup>(21)</sup>, evidenciando que a real magnitude do problema não se encontra explicitada. No presente estudo, verificou-se que 8,2% dos entrevistados desconheciam que a SC e a sífilis em gestante são doenças de notificação compulsória. Esse talvez seja um dos motivos da problemática da subnotificação no Brasil.

Um alto percentual de profissionais referiu conhecer o tratamento adequado da sífilis na gestação, que deve ser completo e adequado com penicilina benzatina, finalizado 30 dias antes do parto e o parceiro concomitantemente tratado. No entanto, estudos mostram um baixo percentual de gestantes adequadamente tratadas<sup>(22,23,17)</sup>. Neste estudo, 15% dos enfermeiros não sabiam tratar adequadamente a gestante com sífilis, situação que pode comprometer o objetivo do Ministério da Saúde de controle da SC, que tem como meta a ocorrência de um caso para cada mil nascidos vivos.

No que diz respeito ao manejo da gestante com VDRL com titulação 1:1, a maior parte dos enfermeiros respondeu que solicitaria um teste confirmatório para sífilis. O Ministério da Saúde recomenda que diante da impossibilidade de realização do teste confirmatório na atenção básica, o tratamento com penicilina G benzatina deve ser instituído à gestante com teste não treponêmico reativo<sup>(9)</sup>. Entretanto, considerando a possibilidade de resultados falso-positivos para os testes não treponêmicos<sup>(24)</sup>, o ideal seria que as unidades de saúde ofertassem o teste confirmatório a todas as amostras reativas, situação que comumente não ocorre na rotina dos serviços.

Com relação ao tratamento adequado para sífilis, este deve ser realizado com as doses apropriadas na fase da infecção. Observou-se que 59,4% desconheciam algum aspecto do tratamento adequado de gestantes na fase secundária da sífilis. Os motivos das falhas no tratamento foram: intervalo entre as doses, doses excessivas ou insuficientes. É possível que a grande maioria das gestantes identificadas com VDRL reagente esteja entre a fase secundária e terciária da doença, uma vez que o diagnóstico ocorre por meio da realização do exame, e não por queixas referidas de sinais e sintomas relacionados com a sífilis. É possível que essas pacientes estejam sendo inadequadamente tratadas, o que pode trazer como desfecho a sífilis na criança. Em Fortaleza, Ceará, estudo realizado com gestantes com VDRL reagente encontrou, como principal motivo da inadequação do tratamento, o não tratamento da gestante<sup>(17)</sup>. É possível que além dessa falta de tratamento, as gestantes que tiveram prescrição da penicilina benzatina, ainda sejam enquadradas como inadequadamente tratadas, por causa de erro na quantidade e no intervalo das doses.

Outro aspecto avaliado foi o tratamento da gestante com história de hipersensibilidade à penicilina. Percebeu-se que percentuais significativos de enfermeiros (37,6%) não sabiam a droga correta para o tratamento da gestante, referindo que o tratamento deve ser feito com outras drogas que não o estearato de eritromicina. Destaca-se que as outras drogas de escolha citadas podem trazer danos ao conceito, pelo seu potencial teratogênico. É importante enfatizar que em gestante tratada com outra droga que não a penicilina, o conceito não é considerado tratado e deverá ser considerado caso de SC<sup>(25)</sup>. Vale destacar que gestante com hipersensibilidade comprovada à penicilina deve ser encaminhada para o tratamento em serviços de maior complexidade.

Após o tratamento da sífilis, recomenda-se o seguimento sorológico da gestante por teste não treponêmico realizado mensalmente<sup>(23)</sup>. Nesse estudo, pouco mais da metade (53,8%) dos enfermeiros da ESF referiu conhecer que o controle de cura é mensal. Entretanto, estudo em Fortaleza, Ceará, mostrou que nenhuma gestante com VDRL reagente realizou controle de cura<sup>(16)</sup>. A falta de acompanhamento da queda da titulação do VDRL impossibilita avaliar se a gestante cumpriu o tratamento adequadamente e uma possível reinfeção.

O Ministério da Saúde<sup>(8)</sup> recomenda que a gestante tratada para sífilis deve fazer o acompanhamento da titulação do VDRL, se não ocorrer queda dos títulos ou se houver aumento da titulação com relação ao último exame, a gestante deve ser novamente tratada e o profissional deve estar atento ao tratamento do parceiro sexual. Diante de uma gestante recentemente tratada com elevação dos títulos, 17,5% dos profissionais não sabiam a conduta correta, percentual considerável, tratando-se de uma doença constantemente abordada e diante dos investimentos dos órgãos responsáveis para seu controle. A inadequação no tratamento acarreta sérios danos à gestante e principalmente ao conceito.

Esse estudo mostrou que profissionais com menos de 40 anos responderam mais assertivamente sobre o tratamento adequado para a gestante com exame de VDRL reagente. Esse fato pode ter relação com a possibilidade de estes profissionais estarem mais engajados com as atividades da ESF e mais dispostos a atualizarem os seus conhecimentos.

A análise relacionada com os enfermeiros que realizaram treinamento sobre a temática da sífilis mostrou que o maior número de respostas corretas sobre o tratamento da gestante com hipersensibilidade à penicilina (69,8%) esteve entre os que receberam treinamento. Entretanto, naqueles que receberam treinamento, a maior parte respondeu erroneamente sobre o tratamento da gestante com sífilis.

A realização de treinamentos pontuais parece não interferir no desempenho profissional. Estudo realizado com enfermeiros no Recife, com o objetivo de avaliar o impacto de um programa permanente de treinamento em Suporte Básico e Avançado de Vidas no nível de conhecimento dos profissionais, mostrou que os que apresentaram treinamento prévio não tinham desempenho superior àqueles que não se submeteram a qualquer treinamento anterior. Somente após a implantação do sistema de educação continuada houve uma melhora significativa no nível de conhecimento dos enfermeiros<sup>(26)</sup>.

É importante destacar que um programa de educação permanente é indispensável para o desenvolvimento de uma prática baseada nos princípios científicos<sup>(27)</sup>. Contudo, os programas de treinamento devem desenvolver estratégias metodológicas atraentes, pois estudo anterior mostrou que os profissionais da ESF não se sentem motivados em participar dos treinamentos e relatam que não acrescentam nada à sua prática profissional e que os mesmos são predominantemente teóricos<sup>(28)</sup>.

Considera-se que, mesmo diante da impossibilidade de prescrever o tratamento, o(a) enfermeiro(a) atua em equipe, realizando consultas de pré-natal, aconselhamento e seguimento dos casos de gestantes com VDRL reagente. É possível que a falta de conhecimento deste profissional reflita nas condutas adotadas frente ao problema. Para tanto, faz-se imprescindível que os mesmos saibam manejar adequadamente tais casos.

A SC pode ser controlada com sucesso por meio de ações efetivas, visto que se trata de uma causa perinatal evitável, em virtude da existência de testes diagnósticos sensíveis, tratamento efetivo e de baixo custo.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que os enfermeiros tinham conhecimento aquém do desejado sobre o manejo da gestante com exame de VDRL reagente, principalmente sobre os tipos de testes treponêmicos e não treponêmicos, sobre a conduta diante do VDRL com titulação 1:1, com relação ao tratamento para a fase secundária da doença e na identificação das fases da sífilis recente.

É necessária a realização de estudos semelhantes em outras regiões do País, para que se possa avaliar a verdadeira situação da informação e das práticas dos profissionais de saúde na prevenção da transmissão vertical da sífilis, bem como acompanhar a eficácia dos programas de educação e treinamento.

## Conflito de interesses

Não há conflito de interesses para a publicação desse artigo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretrizes para o controle da sífilis congênita. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico – DST e Aids. Brasília: ministério da Saúde; 2005. Portaria nº 33 de 14 de julho de 2005.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Prevalências e Frequências Relativas de DST em populações selecionadas de seis capitais brasileiras. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
4. Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza (CE). Informe epidemiológico DST e Aids. Volume 1, 1. ed. outubro de 2009.
5. Melo SP. Avaliação do manejo do recém-nascido com sífilis congênita em Fortaleza – CE. [Dissertação]. Fortaleza: Universidade de Fortaleza, 2008.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
7. Conselho Federal de Enfermagem (BR). Resolução 271/2002. Regulamenta as ações do enfermeiro na consulta, prescrição de medicamentos e requisição de exames. Rio de Janeiro (RJ): COFEN; 2002.
8. Campos JEB, Passos FDL, Lemos EA, Ferreira AW, Sá CAM, Silva LGP et al. Significado laboratorial dos baixos títulos de VDRL para o diagnóstico da sífilis em gestantes, à luz das provas treponêmicas. *J bras Doenças Sex Transm* 2008;20(1):12-17.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
10. Silva DMA. Conhecimento dos profissionais da Estratégia Saúde da Família acerca da prevenção da Transmissão vertical da sífilis em Fortaleza – CE [Dissertação]. Fortaleza: Universidade de Fortaleza, 2010.
11. Dantas JC. Condutas de profissionais que realizam a consulta pré-natal na Estratégia Saúde da Família quanto a detecção, tratamento e acompanhamento da gestante com sífilis. [Dissertação] Natal: Faculdade de Enfermagem; 2008.
12. Aguiar P. Guia Prático de Estatística em Investigação Epidemiológica. SPSS. 1ª ed. Lisboa: Climepsi; 2007.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação da implementação do Programa Saúde da Família em dez grandes centros urbanos. Série C. Projetos, Programas e Relatórios. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
14. Maciel ELN, Araújo WK, Giacomini SS, Jesus FA, Rodrigues PM, Dietze R. O conhecimento de enfermeiros e médicos que trabalham na Estratégia de Saúde da Família acerca da tuberculose no município de Vitória (ES): um estudo de corte transversal. *Ciênc Saúde Coletiva* 2009; 14:1394-1402.
15. Koffman MD, Bonadio IC. Avaliação da atenção pré-natal em uma instituição filantrópica da cidade de São Paulo. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2005;5:23-32.
16. Succi RCM, Figueiredo EN, Zanatta LC, Peixe MB, Rossi MB, Vianna LAC. Avaliação da assistência pré-natal em unidades básicas do município de São Paulo. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2008;16(6):986-992.
17. Campos ALA, Araújo MAL, Melo SP, Gonçalves MLC. Epidemiologia da sífilis gestacional em Fortaleza, Ceará, Brasil: um agravamento sem controle. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(9):1747-1755.
18. Chrestani MAD, Santos IS, Cesar JA, Winckler LS, Gonçalves TS, Neumann NA. Assistência à gestação e ao parto: resultados de dois estudos transversais em áreas pobres das regiões Norte e Nordeste do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(7):1609-1618.
19. Gonçalves CV, Cesar JA, Mendoza-Sassi RA. Qualidade e equidade na assistência à gestante: um estudo de base populacional no Sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2009;25(11):2507-2516.
20. Brasil. Portaria nº 542/1986. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 24 de Dezembro de 1986, Seção 1.
21. Saraceni V, Gumarães MHFS, Theme Filha MM, Leal MC. Mortalidade perinatal por sífilis congênita: indicador da qualidade da atenção à mulher e à criança. *Cad Saúde Pública*. 2005;21:1244-1250.
22. Saraceni V, Domingues RMSM, Vellozo V, Lauria LM, Dias MAB, Ratto KMN, Durovni B. Vigilância da sífilis na gravidez. *Epidemiol Serv Saúde*. 2007;16:103-11.
23. Macedo VC, Bezerra AFB, Frias PG, Andrade CLT. Avaliação das ações de prevenção da transmissão vertical do HIV e da sífilis em maternidades públicas de quatro municípios do Nordeste Brasileiro. *Cad. Saúde Pública*. 2009;25:1679-92.
24. Abarzúa CF, Belmar JC, Rioseco RA, Parada BJ, Quiroga GT, García CP. Pesquisa de sífilis congênita al momento del parto: ¿Suero materno o sangre de cordón?. *Rev chil infectol* 2008;25(3):155-161.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis/DST – Programa Nacional de DST/ AIDS. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
26. Lima SG, Macedo LA, Vidal ML, Sá MPBO. Educação Permanente em SBV e SAVC: impacto no conhecimento dos profissionais de enfermagem. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(6):630-36.
27. Cordeiro H, Romano VF, Santos EF, Ferrari A, Fernandes E, Pereira TR et al. Avaliação de competências de médicos e enfermeiros das equipes de Saúde da Família da Região Norte do Brasil. *Physis* 2009;19:695-710.
28. Silva ACMA, Villar MAM, Cardoso MHCA, Wuillaume SM. A Estratégia Saúde da Família: motivação, preparo e trabalho segundo médicos que atuam em três distritos do município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil. *Saude Soc* 2010;19:159-69.

### Endereço para correspondência:

**MARIA ALIX LEITE ARAÚJO**

Rua São Gabriel nº 300, aptº 1101  
Parque do Cocó, Fortaleza – Ceará  
CEP: 60135-450  
E-mail: alix.araujo@secrel.com.br  
Tel.: (85) 9984-3349

Recebido em: 27.06.2011

Aprovado em: 28.02.2012

# FATORES ASSOCIADOS À NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL EM ADULTOS ACIMA DE 50 ANOS QUE TÊM HIV/AIDS

*FACTORS ASSOCIATED TO NON ADHERENCE TO ANTIRRETROVIRAL TREATMENT IN ADULTS ABOVE 50 YEARS OLD WHO HAVE HIV/AIDS*

*Stela Maris M Padoin<sup>1</sup>, Cristiane C de Paula<sup>2</sup>, Samuel S Zuge<sup>3</sup>, Marcelo R Primeira<sup>4</sup>, Érika Éberline P Santos<sup>5</sup>, Lidiane C Tolentino<sup>6</sup>*

## RESUMO

**Introdução:** a tecnologia medicamentosa implicou na redução da morbimortalidade das pessoas que têm HIV/aids. Os níveis de adesão ao uso dos antirretrovirais influenciam no sucesso ou não do tratamento. Considera-se a adesão como o maior determinante da resposta terapêutica, entretanto, não está estabelecido um método padronizado para sua avaliação. **Objetivo:** identificar os fatores associados à não adesão ao tratamento antirretroviral em adultos acima de 50 anos que têm aids. **Método:** delineamento transversal com uma população de 72 pacientes. A coleta de dados foi desenvolvida após aprovação do comitê de ética, com entrevista estruturada, no período de abril/2009 a outubro/2010. Foi realizada análise bivariada, cruzando o desfecho (adesão ao TARV) com as variáveis comportamentais de classificação de não aderentes. **Resultados:** a prevalência de não adesão foi de 29,2%. Os fatores associados à não adesão foram: conhecimento sobre carga viral e motivo do tratamento; bebidas alcoólicas; efeitos colaterais; coincidência entre o horário de trabalho e o de ingerir alguma dose do medicamento; tempo de acompanhamento no Serviço; comparecimento nas consultas; e necessidade de que alguém acompanhe o paciente ao Serviço. **Conclusão:** estes fatores implicam na saúde do paciente e estão associados ao cuidado de si, a fim de minimizar possibilidades de adoecimento, e ao cuidado do outro, no que se refere ao potencial de transmissão da infecção em nível coletivo.

**Palavras-chave:** síndrome da imunodeficiência adquirida, HIV, terapia antirretroviral de alta atividade, vulnerabilidade, enfermagem, DST

## ABSTRACT

**Introduction:** drug technology implied on morbidity and mortality reduction of people who have HIV/aids. Levels of adherence to antiretroviral use influences on treatment's success or not. Adherence is considered as the biggest determinant as therapeutic response, however there's not a standard method established for its evaluation. **Objective:** to identify factors associated to the non-adherence to antiretroviral treatment in adults above 50 years old who have aids. **Method:** cross-sectional design with a population of 72 patients. Data collection was developed, after ethics committee approval, with structured interview, from April/2009 to October/2010. It was developed bi-varied analysis, crossing the result (adherence to ARVT) with behavioral varies of non-adherence classifications. **Results:** non-adherence prevalence was of 29,2%. Factors associated to non-adherence were: knowledge about viral load and treatment motive; alcoholic beverage; side effects; coincidence between work time and time to ingest any medicine dose; assistance time in the Service; frequency to consults; and necessity of someone that takes one to the Service. **Conclusion:** these factors imply on patient's health and it's going to be associated on caring for oneself, in order to minimize illness possibilities, and caring for the other, referring to infection transmission potential on collective level.

**Keywords:** acquired immunodeficiency syndrome, HIV, high activity antiretroviral therapy, vulnerability, nursing, STD

## INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) surgiu no início dos anos de 1980, e até 2010 o Brasil totalizava 544.846 notificações da doença. A faixa etária de maior incidência de aids no Brasil é a de 25-49 anos. Contudo, verifica-se um aumento expressivo do nú-

mero de pessoas acima de 50 anos infectadas pelo HIV, passando de 17,5% em 1997 para 33,3% em 2009, com 60.367 casos notificados nesse segmento populacional de 1982 até junho de 2010<sup>(1,2)</sup>.

Desde o surgimento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da notificação de casos de adoecimento pela aids, o Ministério da Saúde do Brasil implementou estratégias para a prevenção de novos casos de infecção e redução dos agravos da epidemia. Dentre elas, destaca-se a política de distribuição universal e gratuita dos medicamentos antirretrovirais aos portadores do HIV e doentes de aids, que implicou na redução da morbimortalidade entre as pessoas que têm aids, reduzindo o número de internações e aumentando sua expectativa de vida.

A adesão à utilização dos medicamentos antirretrovirais influencia significativamente nos resultados do tratamento, garantindo, assim, o sucesso ou não do tratamento antirretroviral (TARV). Considera-se a adesão como o maior determinante da resposta terapêutica<sup>(3)</sup>. O termo adesão relacionado ao TARV está vinculado a um conjunto de fatores, entre eles, a disponibilidade de acesso ao TARV, frequência e realização de exames laboratoriais, consultas, retiradas de medicamentos, tornando-se um processo interativo, dinâmico e contínuo<sup>(4,5)</sup>.

Esta compreensão do conceito de adesão coloca-se como um importante realce no contexto multiprofissional de saúde, pois se

<sup>1</sup> Enfermeira. Doutora em Enfermagem. Professora do Curso de Graduação e do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Santa Maria da UFSM.

<sup>2</sup> Enfermeira. Doutora em Enfermagem. Professora do Curso de Graduação e do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da UFSM.

<sup>3</sup> Enfermeiro. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da UFSM. Bolsista REUNI/CAPEES.

<sup>4</sup> Acadêmico de Enfermagem da UFSM. Bolsista de Iniciação Científica PIBIC/CNPQ.

<sup>5</sup> Acadêmica de Enfermagem da UFSM. Bolsista de Iniciação Científica FAPERGS.

<sup>6</sup> Acadêmica de Enfermagem da UFSM. Bolsista de Iniciação Científica FIEIX. Instituição onde o trabalho foi desenvolvido: Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM/RS/BR).

Auxílios sob a forma de financiamento de recursos nos Programas de Iniciação Científica (IC): Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE-UFSM/RS/BR); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).



evidência a necessidade de investigar as causas dos abandonos do seguimento de saúde ou da frequência irregular ao serviço, bem como as falhas na continuidade do tratamento, especialmente ao TARV. Atualmente, não está estabelecido um método padronizado para a avaliação da adesão. Por isso, o desenvolvimento de estratégias a fim de melhorar a adesão requer investigação e entendimento de fatores que influenciam na sua construção. Nesta perspectiva, vem-se trabalhando com o conceito de vulnerabilidade, a fim de identificar as principais predisposições para a não adesão ao TARV. Estas resultam de um conjunto de aspectos não apenas individuais, mas também do contexto coletivo, acarretando uma maior suscetibilidade e, de modo inseparável, maior ou menor disponibilidade de recursos de todas as ordens para a pessoa se proteger<sup>(6)</sup>.

## OBJETIVO

Para tanto, o presente estudo tem como objetivo identificar os fatores associados à não adesão ao tratamento antirretroviral em adultos acima de 50 anos que têm aids, atendidos em um serviço de referência da metade sul do Rio Grande do Sul.

## MÉTODOS

Esta pesquisa apresenta uma abordagem quantitativa, do tipo descritiva e de delineamento transversal. É um subprojeto da pesquisa intitulada Indicadores de Vulnerabilidade de Adultos e Idosos na Adesão ao Tratamento Antirretroviral em Serviços de Referência na Metade Sul do Rio Grande do Sul.

O campo de coleta de dados foi o ambulatório de infectologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), no Rio Grande do Sul, Brasil. A população deste estudo contemplou os pacientes com idade acima de 50 anos que têm HIV/aids e que estavam em tratamento no HUSM.

Os critérios de inclusão foram: ter idade superior a 50 anos, manter acompanhamento no ambulatório do HUSM há mais de 1 ano, estar cadastrado na Unidade de Dispensação de Medicamentos (UDM) desse serviço e estar em TARV há mais de 3 meses. Os critérios de exclusão foram: óbito e impedimento cognitivo para responder à entrevista. A população de pesquisa totalizou 75 adultos acima de 50 anos, dos quais 72 aceitaram participar da pesquisa.

A coleta de dados foi desenvolvida no período de abril de 2009 até outubro de 2010. Por meio de uma entrevista estruturada, foi aplicado um formulário que contemplava: identificação; perfil socio-demográfico, comportamental e medicamentoso; cotidiano medicamentoso (TARV) e de cuidados (atitudes de adesão); rede social primária e secundária (aporte social); e relação com o serviço de saúde.

Foi realizada a dupla digitação no gerenciador de planilhas *Microsoft® Office Excel® 2007* para composição do banco de dados. Para análise da aderência ao TARV, a adesão ideal foi definida como a ingestão de 100% das doses prescritas, a qual inclui não simplesmente a ingestão dos medicamentos antirretrovirais (ARV), mas o seu uso regular, com a finalidade de diminuir ou suprimir a carga viral, reduzindo a possibilidade do aparecimento de novas cepas virais resistentes, o que compromete o prognóstico do indivíduo<sup>(7,8)</sup>.

Foram realizadas análise univariada (frequência percentual) e análise bivariada, cruzando o desfecho (adesão ao TARV) com as variáveis comportamentais de classificação de não aderentes, por

meio do teste do qui-quadrado. O nível de significância adotado foi igual ou menor que 5%. Para processamento estatístico e análise dos resultados, utilizou-se o *software Statistical Package for Social Science (SPSS)*, versão 17.0.

Os aspectos éticos do estudo foram assegurados, obedecendo à Resolução 196/96, e o protocolo de pesquisa obteve aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFSM), sob o número 23081.008437/2007-19.

## RESULTADOS

Do total de 72 adultos acima de 50 anos em TARV no HUSM/RS/BR, 21 pacientes foram definidos como não aderentes. Da população do estudo, 69,4% tinham idade entre 50 e 59 anos; 70,8% eram do sexo masculino; 73,6%, de cor branca; 63,4% apresentavam ensino fundamental incompleto; 27,8% eram casados; 68,1% possuíam renda fixa; 75,0% possuíam renda *per capita* de até um salário mínimo; e 62,5% relataram ter adquirido o HIV por transmissão sexual (**Tabela 1**).

A partir da análise bivariada foi possível determinar os fatores associados à não adesão: conhecimento do motivo do tratamento; conhecimento sobre carga viral; bebidas alcoólicas; efeitos colaterais; coincidência entre horário de trabalho e horário de ingerir alguma dose do medicamento; tempo de acompanhamento no serviço; comparecimento nas consultas; e necessidade de que alguém acompanhe o paciente ao serviço de saúde (**Tabela 2**).

Com relação aos fatores associados à não adesão, o perfil comportamental dos adultos acima de 50 anos não apresentou diferença entre os classificados como aderentes e como não aderentes. No que se refere ao cotidiano medicamentoso e ao cuidado de si, a variável conhecimento do motivo do tratamento apresentou-se como fator associado à não adesão. Dos pacientes, 91,6% relataram que sabiam por que estavam utilizando os ARVs, sendo que 27,7% foram considerados não aderentes. Do mesmo modo, a variável conhecimento sobre carga viral apontou que 56,9% dos pacientes relataram saber o que é, e dentre eles, 19,4% eram não aderentes.

Outro fator predisponente foi a variável bebidas alcoólicas, uma vez que 29,1% afirmaram que deixaram de tomar os ARVs ao fazer uso de álcool, e destes, 12,5% eram não aderentes. A variável efeitos colaterais mostrou que 24,9% dos pacientes apresentavam efeito na ingestão de algum ARV, e destes, 8,3% eram não aderentes e deixaram de tomar o medicamento, necessitando assim trocar o esquema medicamentoso ou suspender o tratamento.

No que se refere à rede social, 13,8% dos pacientes trabalhavam fora de casa, e destes, 8,3% eram não aderentes. A variável coincidência entre horário de trabalho e horário de ingerir alguma dose do medicamento apontou que, para 80% dos pacientes que trabalham, este fato não influencia na sua saúde. Porém, para 64% dos pacientes, os colegas de trabalho não sabiam do seu diagnóstico.

A variável tempo de acompanhamento apresentou-se como fator associado à adesão, uma vez que 30,4% frequentavam o serviço há mais de 5 anos e 44,4%, entre 3 e 4 anos. A variável comparecimento nas consultas apontou que 88,8% dos pacientes não faltaram nenhuma consulta, sendo que 6,9% eram não aderentes e tiveram faltas nas consultas.

A variável alguém acompanha o paciente ao serviço de saúde indicou que 66,6% dos pacientes não necessitavam de acompanha-

**Tabela 1** – Características demográficas, sociais e de comportamento dos pacientes aderentes e não aderentes (N = 72).

Variáveis	Aderentes		Não Aderentes		p
	N	%	N	%	
<b>Faixa etária</b>					
50 a 59	33	45,8	17	23,6	0,087
60 a 69	14	19,4	1	1,4	
70 a 79	4	5,5	3	4,2	
<b>Sexo</b>					
Feminino	15	20,8	5	6,9	0,630
Masculino	36	50,0	16	22,2	
<b>Cor</b>					
Branca	41	45,8	12	27,8	0,096
Preta	4	5,5	5	6,9	
Parda	6	8,3	4	5,5	
<b>Escolaridade</b>					
Analfabeto	1	1,4	-	-	0,783
Analfabeto funcional	1	1,4	-	-	
Ensino fundamental incompleto	30	41,7	13	18,0	
Ensino fundamental completo	4	5,5	1	1,4	
Ensino médio incompleto	2	2,8	3	4,2	
Ensino médio completo	5	6,9	2	2,8	
Ensino superior incompleto/ completo	7	9,7	2	2,8	
Não respondeu	-	-	1	1,4	
<b>Estado civil</b>					
Casado	16	22,2	4	5,5	0,475
Desquitado/separado	9	12,5	4	5,5	
Divorciado	4	5,5	3	4,2	
Viúvo	7	9,7	3	4,2	
Solteiro	10	13,9	4	5,5	
Vive sozinho	3	4,2	-	-	
Vive junto	-	-	1	1,4	
Tem namorado(a)	2	2,8	1	1,4	
Tem ficante	-	-	1	1,4	
<b>Possui renda fixa</b>					
Sim	38	52,8	11	15,3	0,067
Não	13	18,0	10	13,9	
<b>Renda per capita</b>					
Até um salário	33	45,8	12	16,7	0,716
De um a dois salários	8	11,1	2	2,8	
Mais de dois salários	10	13,9	7	9,7	
<b>Forma de transmissão</b>					
Transfusão sanguínea	4	5,5	1	1,4	0,400
Transmissão sexual	33	45,8	12	16,7	
Desconhece	14	19,4	7	9,7	
Não quis responder	-	-	1	1,4	

mento, sendo que 23,6% eram não aderentes, caracterizando a dependência de um cuidador ou familiar de 5,5% dos não aderentes no seu cotidiano de cuidado, inclusive medicamentoso.

## DISCUSSÃO

A prevalência de não adesão converge com estudos que investigaram a adesão ao TARV em populações de diferentes faixas etárias<sup>(9,10)</sup>. Destaca-se que as taxas de aderentes e não aderentes variam, principalmente segundo o tipo de medida, o desenho do estudo e pelo ponto de corte da adesão.

Os dados obtidos mostraram que, apesar de os pacientes relatarem ter conhecimento sobre a doença e o motivo pelo qual precisavam tomar os medicamentos, não apresentavam adesão ao tratamento.

**Tabela 2** – Fatores associados à adesão ao tratamento antirretroviral dos pacientes aderentes e não aderentes (N = 72).

Fatores Associados à Adesão	Aderentes		Não Aderentes		P
	N	%	N	%	
Saber o motivo pelo qual está em tratamento antirretroviral	46	63,9	20	27,7	0,482
Saber o que é carga viral	27	37,5	14	19,4	0,285
Usar bebida alcoólica	12	16,6	9	12,5	0,101
Tem efeitos colaterais	12	16,6	6	8,3	0,747
Trabalhar fora de casa	4	5,5	6	8,3	0,188
Ter sido acompanhado no serviço no período de 5 a 6 anos	11	15,2	11	15,2	0,074
Ter comparecido em todas as consultas	48	66,6	16	22,2	0,028
Não necessitar de acompanhamento para ir ao serviço	31	43,0	17	23,6	0,245

Destacam-se as informações equivocadas a respeito da terapia<sup>(11)</sup>. Assim, a conscientização sobre a gravidade da doença e a importância do tratamento constitui um importante fator para a adesão<sup>(12)</sup>.

O fato de os pacientes deixarem de fazer uso dos ARVs pela ingestão de bebida alcoólica mostrou-se como fator que predispõe à não adesão ao tratamento, pois no Brasil existe um senso comum de que bebidas e medicamentos não podem ser misturados. Isso contribui para que mesmo pessoas com boa adesão parem de tomar os medicamentos para consumir bebida alcoólica, ainda que socialmente<sup>(13-15)</sup>.

O efeito colateral, como um predisponente à não adesão, pode estar associado a inúmeros fatores, dentre os quais se destaca a necessidade de troca da medicação. Na troca de medicação, o paciente se expõe a uma fase de adaptação ao novo esquema medicamentoso, a qual quase sempre é acompanhada de efeitos colaterais e mudanças na rotina. Esses efeitos deixam os pacientes indispostos, podendo levá-los a interromper o tratamento<sup>(4,7,10,16-18)</sup>.

Dessa forma, observa-se a importância de se instituir medidas dietéticas e farmacológicas que possam reduzir e controlar esses efeitos, uma vez que representam um comportamento indesejável, associando-os a uma experiência dolorosa e desagradável com ocorrências adversas e desconfortáveis, favorecendo a não adesão ao tratamento<sup>(19)</sup>.

O fato de trabalhar fora de casa também se mostrou um fator de não adesão, uma vez que os pacientes deixavam de tomar a medicação no período de trabalho, o que remete ao medo do preconceito dos colegas de trabalho diante da possibilidade de o tratamento revelar sua condição sorológica<sup>(7)</sup>. Essa questão está relacionada aos fatores sociais, como estigma, preconceito e discriminação, que indicam situação de difícil resolatividade, podendo ocorrer variações nos estudos, uma vez que esse fator faz parte de uma dinâmica social mais ampla<sup>(11)</sup>.

O acesso aos serviços de saúde apresentou que, quanto maior o tempo em que realizavam acompanhamento no serviço, menor era a adesão ao TARV. Entretanto, as principais dificuldades re-

lacionadas ao tempo ocorreram com maior intensidade no início do tratamento<sup>(15,19)</sup>. Esse fator pode variar, uma vez que em alguns casos, na medida em que se percebe os ganhos na condição clínica, com o uso do TARV, tende a melhorar a adesão ao tratamento<sup>(19)</sup>. Quanto ao comparecimento ao serviço, este está implicado com situações como falta de transporte, dificuldade financeira, tempo e dependência de outras pessoas<sup>(9)</sup>.

## CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa possibilitaram apontar fatores associados à não adesão ao tratamento antirretroviral em adultos acima de 50 anos que têm HIV/aids. Os fatores conhecimento do motivo do tratamento e do que é carga viral apontaram a necessidade de investir em diferentes possibilidades de as pessoas obterem informações e fazerem uso efetivo delas.

No que se refere à influência dos comportamentos na adesão, o uso de bebidas alcoólicas, os efeitos colaterais e a coincidência entre horário de trabalho e horário de ingerir alguma dose do medicamento se mostraram como fatores predisponentes à não adesão ao TARV. Indicam a necessidade de adaptar a prescrição ao cotidiano de cada pessoa. O uso de bebidas alcoólicas precisa ser incluído nas orientações da equipe de saúde, mediando riscos e benefícios, e a redução de danos.

Quanto ao acesso aos serviços especializados de acompanhamento à saúde, o tempo de acompanhamento, o comparecimento nas consultas e a necessidade de que alguém acompanhe o paciente ao serviço indicaram influência na adesão. Esses fatores precisam ser considerados no agendamento das consultas, bem como nas estratégias de educação em saúde, de cuidado e de busca ativa dos faltosos, o que remete à necessidade de conhecer a rede social dessas pessoas.

Assim, pode-se compreender que os fatores que predisõem à não adesão implicam na saúde do paciente e estão associados ao cuidado de si, a fim de minimizar possibilidades de adoecimento, e ao cuidado do outro, no que se refere ao potencial de transmissão da infecção.

Foi possível identificar a necessidade de ampliar a discussão em torno da temática junto à equipe multiprofissional, no sentido de investir em um modelo de cuidado que considere as demandas individuais e coletivas desse segmento populacional, promovendo, assim, a melhoria da sua assistência e redução da morbimortalidade. Para tanto, além de assegurar o acesso ao tratamento de adultos acima de 50 anos, é necessário melhorar a qualidade do cuidado, propondo políticas públicas em torno dos problemas sociais e culturais que afetam as pessoas que têm HIV/aids.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico Aids/DST. 2010. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/45974/boletim\\_2010\\_pdf\\_14544.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/45974/boletim_2010_pdf_14544.pdf). (Acessado em: 22 de setembro de 2011.)
- Souza ACA, Suassuna DSB, Costa SML. Perfil Clínico-Epidemiológico de Idosos com Aids. DST - J bras Doenças Sex Transm. 2009;21(1):22-6.
- Polejack L, Seidl EMF. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/Aids: desafios e possibilidades. Ciênc saúde colet. 2010;15(supl.1):1201-8.
- Horne R, Cooper V, Gellaity G, Date HL, Fisher M. Patients' perceptions of highly active antiretroviral therapy in relation to treatment uptake and adherence: the utility of the necessity-concerns framework. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;45(3):334-41.
- Padoin SMM, Machiesqui SR, Paula CC, Tronco CS, Marchi MC. Cotidiano terapêutico de adultos portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida. Rev enferm UERJ. 2010;18(3):389-93.
- Calazans GJ, Saletti Filho HC, França Júnior I, Ayres JRCM. O conceito de vulnerabilidade. In: Padoin SMM, Paula CC, Schaurich D, Fontoura VA (org.). Experiências interdisciplinares em AIDS: interfaces de uma epidemia. Santa Maria (RS): UFSM; 2006. p. 43-62.
- Silva NLCN, Waidman MAP, Marcon SS. Adesão e não-adesão à terapia anti-retroviral: as duas faces de uma mesma vivência. Rev Bras Enferm. 2009;62(2):213-20.
- Barroso LMMB, Pereira KKCP, Almeida PPCA, Galvão MMTGG. Adesão ao tratamento com antirretrovirais entre pacientes com Aids. Online Bras J Nurs. [periódico online] 2006;5(2).
- Colombini MRC, Coleta MFD, Lopes MHBM. Fatores de risco para a não adesão ao tratamento com terapia antirretroviral altamente eficaz. Rev Esc Enferm USP. 2008;42(3):490-5.
- Carvalho CV, Merchab-Hamann E, Matsushita R. Determinantes da adesão ao tratamento antirretroviral em Brasília, DF: um estudo de caso-controlado. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(5):555-565.
- Ceccato MGB, Acurcio FA, Bonolo PF, Rocha GM, Guimarães MDC. Compreensão de informações relativas ao tratamento anti-retroviral entre indivíduos infectados pelo HIV. Cad. Saúde Pública. 2004;20(5):1388-97.
- Seidl EMF, Melchíades A, Farias V, Brito A. Pessoas vivendo com HIV/AIDS: variáveis associadas à adesão ao tratamento antirretroviral. Cad Saúde Pública. 2007;23(1):2305-16.
- Rego SEM, Rego DMS. Associação entre uso de álcool em indivíduos com AIDS e adesão ao tratamento antirretroviral: uma revisão de literatura. J Bras Psiquiatr. 2010;59(1):70-3.
- Rego SEM, Oliveira CFA, Rego DMS, Júnior RFS, Silva VB. Estudo do autorrelato de adesão e uso problemático de indivíduos com aids em uso de HAART. J Bras Psiquiatr. 2011;60(1):46-9.
- Melchior R, Nemes MIB, Alencar TMD, Buchalla CM. Desafios da adesão ao tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids no Brasil. Rev Saúde Públ. 2007;41(supl. 2):87-93.
- Olowookere SA, Fatiregun AA, Akinyemi JO, Bamgboye AE, Osagbemi GK. Prevalence and determinants of nonadherence to highly active antiretroviral therapy among people living with HIV/AIDS in Ibadan, Nigeria. J Infect Dev Ctries. 2008;2(5):369-72.
- Colombini MRC, Lopes MHBM, Figueiredo RM. Adesão à terapia antirretroviral para HIV/aids. Rev Esc Enferm USP. 2006;40(4):576-81.
- Guerra CPP, Seidl EMF. Adesão em HIV/Aids: estudo com adolescentes e seus cuidadores primários. Psicol estud. 2010;15(4):781-789.
- Lignani Junior L, Grego DB, Carneiro M. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/AIDS. Rev Saúde Públ. 2001;35(6):495-501.

## Endereço para correspondência:

### STELA MARIS DE MELLO PADOIN

Av. Roraima, s/n, prédio 26, sala 1336  
Cidade Universitária, Bairro Camobi, Santa Maria, RS  
CEP: 97105-900  
E-mail: stelamaris\_padoin@hotmail.com  
Tel.: (55)3220-8938 Celular: (55) 9971-3143

Recebido em: 07.11.2011.

Aprovado em: 26.03.2012

# PERFIL DA POPULAÇÃO IDOSA QUE PROCURA O CENTRO DE REFERÊNCIA EM DST/AIDS DE PASSOS/MG

*PROFILE OF THE AGING POPULATION THAT LOOKS FOR THE DST AND AIDS REFERENCE CENTER IN PASSOS/MG*

*Nilzemar R Souza<sup>2</sup>, Elexandra Helena Bernardes<sup>2</sup>, Tânia Maria D Carmo<sup>2</sup>, Evania Nascimento<sup>2</sup>, Edilaine S Silva<sup>3</sup>, Bruna NA Souza<sup>3</sup>, Patrícia de Fátima Bento<sup>4</sup>*

## RESUMO

**Introdução:** falar sobre a sexualidade e o envelhecimento, nos dias atuais, significa abordar dois temas fascinantes, mas, ao mesmo tempo, ainda repletos de preconceitos e tabus. Sentimentos sexuais, necessidades sexuais e relações sexuais não são só um privilégio de jovens; com o aumento da expectativa de vida, os idosos brasileiros passam a vivenciar este processo com maior intensidade. **Objetivo:** caracterizar a população idosa que procurou o Centro de Testagem e Aconselhamento, referência em Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST)/aids, no período de 1992 a 2009, em Passos/MG. **Métodos:** trata-se de uma pesquisa descritiva, de abordagem quantitativa, que orientou a coleta dos dados a partir de consulta a 113 prontuários dos idosos que procuram o serviço, desde sua abertura, em 1992, até 2009; a organização dos dados se deu em tabelas e gráficos, bem como a análise estatística efetuada. **Resultados:** os dados assinalam predominância de idosos do sexo masculino 74,34%, 51,33% entre a faixa etária de 60 a 65 anos, 35,40% com escolaridade do ensino fundamental e médio, 40,85% casados, 40,70% procuraram o Centro devido à exposição a uma situação de risco, 71,71% são heterossexuais e 66,37% têm relação sexual desprotegida. **Conclusão:** por este perfil, destaca-se a ampliação dos riscos de contágio e evolução epidemiológica do HIV/aids entre os idosos, indicando a necessidade de intensificar ações preventivas em DST/aids junto a esta população, para que tenham uma vida sexual saudável e segura. **Palavras-chave:** DST/aids, CTA, idoso.

## ABSTRACT

**Introduction:** sexuality and aging nowadays mean talking about two fascinating themes, but at the same time, it is still full of prejudice and taboos. Sexual feelings, needs and relationships are not a privilege only of young people, and with the increase of life expectancy, brazilian mature people started living this process with greater intensity. **Objective:** to characterize the profile of the aging population who were assisted in the CTC (Counseling and Testing Center) at a STD/Aids Reference Center from 1992 to 2009 in Passos/MG. **Methods:** it is a descriptive research with quantitative approach, which oriented the data collection from the consultation of 113 files of elderly people who were assisted since the opening of the Reference Center in 1992 until 2009; the organization was shown in graphs and tables as well as the statistics analysis. **Results:** the data have shown a predominance of 74,34% masculine elderly people, between 60 to 65 years old (51,33%), 35,40% have finished high school and junior high school, 40,85% are married, 40,70% needed the Reference Center due to the exposition to a risk situation, 71,71% are heterosexuals, and 66,37% have unprotected sexual intercourse. **Conclusion:** with this profile it is highlighted an increase of risk of contamination and the epidemiological evolution of HIV among the elderly, indicating the necessity of developing preventive actions in STD/aids with this population for a safe and healthy sexual life.

**Keywords:** STD/aids, CTC, elderly population

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um dos maiores desafios da saúde pública contemporânea. Este fenômeno ocorreu de início em países desenvolvidos, no entanto, recentemente vem ocorrendo nos países em desenvolvimento de forma acentuada.

Nos países desenvolvidos o envelhecimento se deu de forma lenta e gradual, apoiado pelo progresso socioeconômico, com consequente melhoria nas condições de vida da população. Fato diferente é vivenciado pelos países em desenvolvimento, em que o retrato do envelhecimento se dá de forma rápida, com pouca ou nenhuma estruturação política, econômica e social que ampare este grupo de pessoas.

No Brasil, os dados estatísticos mostram o aumento da longevidade no país. Atualmente, o número de idosos é de aproximadamente 20,5 milhões, 11% da população nacional. No início do

século XX, o brasileiro vivia em média 33 anos, em 2000 a expectativa de vida dos brasileiros atingiu 68 anos. Estima-se que em 2025 este número chegue a 1,2 bilhão, ou seja, aproximadamente 30% da população brasileira<sup>(1)</sup>.

Observa-se que o envelhecimento acarreta alterações no organismo como um todo e à medida que elas vão se processando, passam a requerer do indivíduo várias adaptações. Neste contexto, as estruturas responsáveis pela resposta sexual também são afetadas, gerando modificações e necessidade de adaptações. Desta forma, falar da sexualidade e do envelhecimento, nos dias atuais, significa falar de dois temas fascinantes, mas, ao mesmo tempo, ainda repletos de preconceitos e tabus. Muitas vezes os sentimentos, as necessidades e as relações sexuais são vistos como privilégios dos mais jovens, contrapondo a perspectiva de que é possível ao idoso manter-se ativo sexualmente e satisfeito com sua vida sexual<sup>(2)</sup>.

Ao não atentar para o idoso enquanto um sujeito com vida sexual ativa, a sociedade não levanta possibilidades também de construção e promoção de medidas preventivas, necessárias para atingir esta faixa etária da população. Diante disto, estudos informam que a visão acerca do idoso como um ser assexuado ou incapaz de produzir desejos em outras pessoas, acrescida do advento do uso de várias medicações, aumenta sua vulnerabilidade frente à exposição às doenças sexualmente transmissíveis (DST) e à aids<sup>(3)</sup>.

Nessa direção, outro estudo, que investigou o comportamento sexual de idosos após os 50 anos, revela que as mulheres, com

<sup>1</sup> Grupo de pesquisa HIV/Aids Processo de cuidar em Saúde da Faculdade de Enfermagem de Passos/FESP/UEMG

<sup>2</sup> Enfermeira. Doutora em Enfermagem. Professor adjunto da Faculdade de Enfermagem/Fundação de Ensino Superior de Passos/FESP/UEMG

<sup>3</sup> Enfermeira. Faculdade de Enfermagem de Passos/FESP/UEMG

<sup>4</sup> Graduanda em Enfermagem. Faculdade de Enfermagem de Passos/FESP/UEMG.

Pesquisa financiada pela FAPEMIG – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais.

o acontecimento da menopausa, que exclui a possibilidade de gravidez de suas vidas, pouco entendem a necessidade de proteção contra as DST/aids. A redução da possibilidade de engravidar a parceira também afeta o comportamento dos homens com 50 anos ou mais, em atividade sexual, ao revelarem que somente 1/6 usa preservativos durante as relações sexuais, quando comparados àqueles de faixa etária menores que 20 anos. Assim, verifica-se que a infecção por HIV tem sido reconhecida como uma causa importante de demência em idosos<sup>(4)</sup>.

Dentre os determinantes nas mudanças do comportamento deste grupo referentes à vivência da própria sexualidade, não só com o ato sexual em si, mas com a proximidade, a satisfação e a sensação do outro, pode-se mencionar a inegável contribuição do acesso às informações e das transformações culturais vigentes.

Tais comportamentos geram mudanças no perfil epidemiológico, caracterizando-o por aumento do número de casos de aids na população acima de 60 anos, bem como gerando urgente necessidade de reestruturar conceitos vigentes, que delineiam a sexualidade dos idosos e formas de abordagens destes por parte dos profissionais de saúde.

Assim, considerando que o envelhecimento da população é uma aspiração natural de qualquer sociedade, mas não basta por si só, fazendo-se necessário viver mais e agregar qualidade aos anos adicionais de vida, desenvolver estudos que contribuam para estruturar uma assistência integral a este grupo torna-se relevante.

## OBJETIVO

Caracterizar a população idosa que procurou o Centro de Testagem e Aconselhamento, referência (CTA) em DST/aids, no período de 1992 a 2009, em Passos/MG.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, de caráter quantitativo, em que se buscou caracterizar a população idosa que procurou o CTA em DST/aids desde sua abertura, em 1992, até o ano de 2009. Este Centro funciona junto ao Ambulatório Escola (AMBES) e está sob a responsabilidade administrativa da Faculdade de Enfermagem de Passos, da Fundação de Ensino Superior de Passos (FAENPA/FESP), a partir de parceria estabelecida com a Secretaria Municipal de Saúde e com a Gerência Regional de Saúde. Nele atua uma equipe composta por duas enfermeiras, um médico, um auxiliar de enfermagem, uma psicóloga, uma assistente social, uma nutricionista, uma recepcionista e acadêmicos dos cursos de enfermagem, nutrição e assistência social, que desenvolve atividades de prevenção e tratamento às DST/aids/hepatites no seu atendimento à população do município de Passos e de mais 23 municípios da região.

A amostra deste estudo foi composta por 113 idosos, considerando estes enquanto indivíduos acima de 60 anos, que haviam procurado os serviços do CTA/AMBES entre os anos de 1992 a 2009 e tiveram seus dados coletados e registrados em prontuários. O estudo foi realizado de acordo com a Resolução 196/96, sobre diretrizes e normas regulatórias de pesquisas envolvendo seres humanos. Não havendo a possibilidade de danos a qualquer dimensão do ser humano, em qualquer fase desta pesquisa, o projeto foi sub-

metido à avaliação e aprovação tanto da coordenadora do AMBES, quanto do Comitê de Ética em Pesquisa da FESP, sob o Parecer de nº 70/2010.

A coleta de dados foi realizada através de pesquisa documental, a partir de consulta aos prontuários de 113 idosos, elaborados e arquivados no AMBES, após terem sido separados manualmente dentre os 1.680 abertos desde 1992 até o ano de 2009. As variáveis trabalhadas neste estudo foram: ano de procura ao serviço, motivos que levaram a procurarem os serviços do CTA, sexo, idade, escolaridade, estado civil, características sexuais, tipo de exposição ao HIV e uso de preservativo. De posse dos dados coletados, estes foram tabulados, apresentados em tabelas e gráficos e analisados por meio de percentuais.

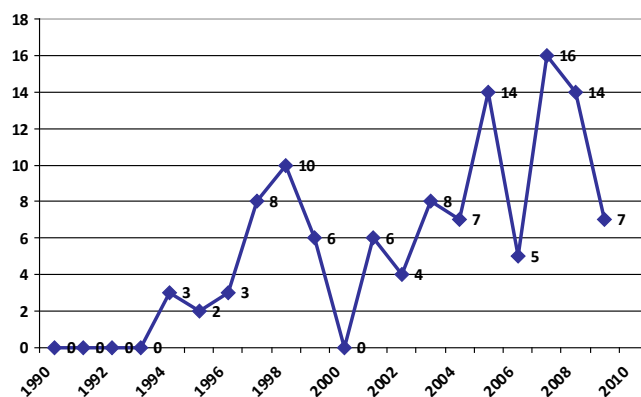
## RESULTADOS

### Informações associadas à procura pelo CTA

Pela **Figura 1**, observa-se que em 1994 ocorreram as primeiras buscas pelos idosos ao AMBES. Seguidamente, nota-se um crescimento gradativo até 1998, acompanhado de uma queda brusca, chegando a nenhuma procura em 2000. A partir deste ano verificam-se tendências oscilatórias entre momentos de picos e quedas, atingindo um pico máximo de 16 atendimentos no ano de 2007. Em média, pode-se dizer que a busca de idosos pelo CTA, no período estudado, foi de 6,7 por ano.

Dentre os motivos que desencadearam esta procura, na **Tabela 1** é possível destacar como causa mais frequente a vivência de situação de risco para o contágio do vírus HIV, responsável por 46 (40,70%) das buscas. Como segunda causa, nota-se que a busca se deu como uma forma de prevenção em 29 (25,70%). Depois apareceram os encaminhamentos de outros serviços em 11 (9,73%) e os acidentes ocupacionais em quatro (3,53%). O prontuário faz menção a outras causas que levaram a procurar os serviços do CTA, tais como: conviver com portador do HIV/aids, compartilhar pertences pessoais, entre outros, com 12 (10,61%), e 11 (9,73%) não informados pelo prontuários.

Dos idosos que procuraram o AMBES, 63 (56,14%) ficaram sabendo do serviço por amigos/usuários ou foram encaminhados por algum tipo de serviço de saúde. Houve ainda oito (7,08%) que tomaram conhecimento através de material de divulgação, três (2,65%), por outras formas diversas, três (2,65%) viram e/ou ouvi-



**Figura 1** – Número de idosos por ano que procurou o CTA em DST/aids de Passos/MG, no período de 1992 a 2009.

**Tabela 1** – Características sociodemográficas da população de idosos que procurou o CTA em DST/aids de Passos/MG, no período de 1992 a 2009

Variável	N = 113	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	84	74,34
Feminino	24	21,24
Não informado	5	4,42
<b>Idade (anos)</b>		
60 a 65	58	51,33
66 a 70	26	23,01
71 a 75	14	12,39
76 a 80	9	7,97
81 e +	6	5,30
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>		
Nenhum	23	20,36
1 a 3	16	14,15
4 a 7	18	15,92
8 a 11	40	35,40
12 ou mais	9	7,97
Não informado	7	6,20
<b>Estado civil</b>		
Solteiro	25	22,23
Casado	46	40,85
Amasiado	11	9,84
Separado	13	11,16
Viúvo	10	8,84
Não informado	8	7,08
<b>Motivos que levaram a procurar o CTA</b>		
Situação de risco	46	40,70
Encaminhado por serviço de saúde	11	9,73
Prevenção	29	25,70
Acidente ocupacional	4	3,53
Outros	12	10,61
Não informado	11	9,73

ram falar do serviço por televisão ou rádio, e um (0,88%), através de campanhas realizadas pelo AMBES. Não houve nenhum relato de encaminhamento por banco de sangue e 34 não informaram o motivo (30,60%).

Nos dados registrados nos prontuários, verifica-se que apenas seis (5,30%) e nove (7,96%) dos idosos, que buscaram o CTA haviam procurado o banco de sangue ou feito uso de algum tipo de droga lícita ou ilícita, respectivamente, no período de 12 meses antes de realizar o exame anti-HIV (ELISA). Dos 113 idosos que realizaram o exame anti-HIV (ELISA), 105 (92,92%) apresentaram resultado negativo, oito (7,08%) apresentaram resultado positivo, dos quais cinco permanecem em tratamento no AMBES e três foram a óbito.

### Caracterização sociodemográfica dos idosos

Pelo conjunto de dados trazidos na **Tabela 1**, constatou-se que a proporção de busca pelo atendimento no CTA por idosos do sexo masculino, de 84 (74,34%), foi bastante superior, quando comparada ao sexo feminino, de 24 (21,24%). Em cinco (4,42%) dos prontuários este dado não foi registrado. Em relação à idade, os dados revelam que quanto menor a idade dos idosos, maior foi a procura pelo atendimento do CTA. Assim, predominou a idade de 60 a 65 anos com 58 (51,33%), acompanhada de uma sequência

decrecente entre 66 a 70 anos com 26 (23,01%), de 71 a 75 anos com 14 (12,39%), de 76 a 80 anos com nove (7,97%), e seis entre 81 ou mais anos (5,30%).

Outros dados que compuseram este grupo foram referentes à escolaridade, onde se nota que a maior porcentagem dos idosos era portadora de oito e mais anos de estudo, 40 (35,40%). No entanto, evidencia-se também a quantidade de idosos com nenhuma escolaridade, 23 (20,36%) ou com poucos anos de estudos, como foi o caso de 16 (14,15%) dos idosos. Ainda se encontraram neste grupo 18 idosos (15,92%) que possuíam de 4 a 7 anos de estudo.

Pelos dados referentes ao estado civil, verifica-se que a busca pelo CTA por idosos casados, 46 (40,85%), foi quase o dobro da busca pelos solteiros, 25 (22,23%), que por sua vez superou a busca pelos separados, 13 (11,16%), amaziados, 11 (9,84%), e viúvos, dez (8,84%).

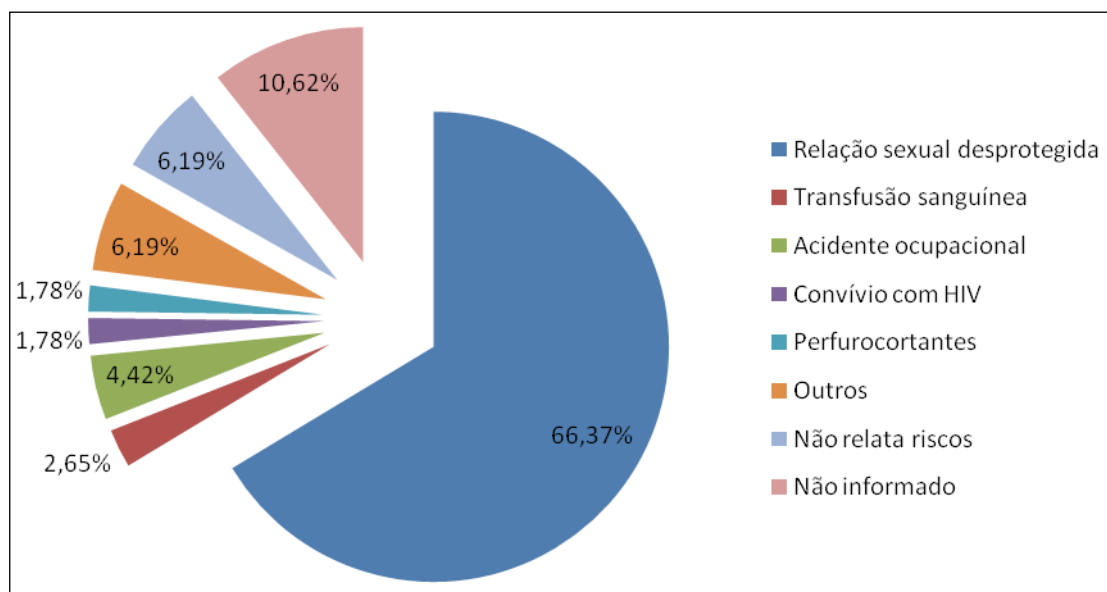
### Características sexuais dos idosos

Dentre os 113 prontuários consultados, conforme a **Tabela 2**, somente 69 continham informações relacionadas ao contágio e manifestação de DST em idosos, nos últimos 12 meses antes da realização do exame anti-HIV. Destes, apenas 12 (10,61%) relataram ter apresentado algum tipo de DST.

Outro item investigado neste grupo de características diz respeito ao tipo de parceiro sexual com o(s) qual(is) os idosos se relacionavam: 81 (71,71%) disseram relacionar-se com pessoas do sexo oposto – heterossexuais, 12 (10,61%), com pessoas do mesmo sexo

**Tabela 2** – Características sexuais da população de idosos que procurou o CTA em DST/aids de Passos/MG, no período de 1992 a 2009

Variável	N	%
<b>Idosos que apresentaram algum tipo de DST nos últimos 12 meses antes de realizar o exame anti-HIV (ELISA)</b>		
Sim	12	10,61
Não	57	50,46
Não informado	44	38,93
<b>Tipo de parceiros sexuais dos idosos que procuraram o CTA</b>		
Heterossexuais	81	71,71
Homossexuais	12	10,61
Bissexuais	6	5,30
Não se aplica/Não informado	14	12,38
<b>Risco do parceiro fixo da população idosa</b>		
Relação com indivíduo HIV-positivo	5	4,42
Usuário de droga injetável	1	0,88
Relações bissexuais	1	0,88
Outros	6	5,30
Não se aplica	35	30,98
Não informado	65	57,54



**Figura 2** – Tipos de exposições que os idosos enfrentaram e levaram-nos a realizar o exame anti-HIV (ELISA) no CTA em DST/aids de Passos/MG, no período de 1992 a 2009.

– homossexuais, seis (5,30%) afirmaram manter relações sexuais com ambos os sexos – bissexuais e para 14 (12,38%) idosos esta questão não se aplicava ou ainda suas respostas não foram informadas pelo prontuário.

Na **Tabela 2** ainda foram apresentadas informações associadas ao risco vivido pelo parceiro fixo dos idosos. Dos 48 (42,46%) que tiveram suas informações registradas nos prontuários, para 35 (30,98%) idosos esta questão não se aplicava. Já cinco (4,42%) declararam que seu parceiro fixo teve relação sexual com pessoa portadora do vírus HIV, um (0,88%) informou que seu parceiro era usuário de drogas injetáveis, outro (0,88%), que seu parceiro teve relação com pessoas de ambos os sexos e seis (5,3%) idosos relataram que seus parceiros se expuseram a outros tipos de risco para contágio do vírus HIV.

A **Figura 2** evidencia o tipo de exposição que os idosos enfrentaram e que os levaram a realizar o exame anti-HIV (ELISA). A relação sexual desprotegida foi a exposição mais frequente, vivida por 75 (66,37%) dos idosos. Entre outros tipos de exposições mencionadas apareceram acidentes ocupacionais em cinco idosos (4,42%), recebimento de transfusão sanguínea em três idosos (2,65%), convívio com pessoas portadoras de HIV em dois idosos (1,78%), uso em comum com outras pessoas de objetos perfurocortantes em dois idosos (1,78%), outros tipos de exposição em sete idosos (6,19%). Ainda sete (6,19%) dos idosos manifestaram não haver risco e 12 (10,62%) não tiveram seus dados informados pelos prontuários.

Este estudo também teve a oportunidade de levantar informações relacionadas ao uso do preservativo pelos idosos (**Figura 3**), considerando esta como uma das formas de prevenção contra o contágio pelo vírus HIV. Assim, verifica-se que apenas sete (5,3%) relataram usar o preservativo em todas as relações sexuais, três (2,65%) informaram ter usado em menos da metade das relações e uma grande parte, 50 (44,24%), refere nunca ter usado. Em 33 (29,23%) dos idosos entrevistados esta pergunta não se aplicava e no prontuário de 20 (18,58%) idosos não foram encontrados registros.

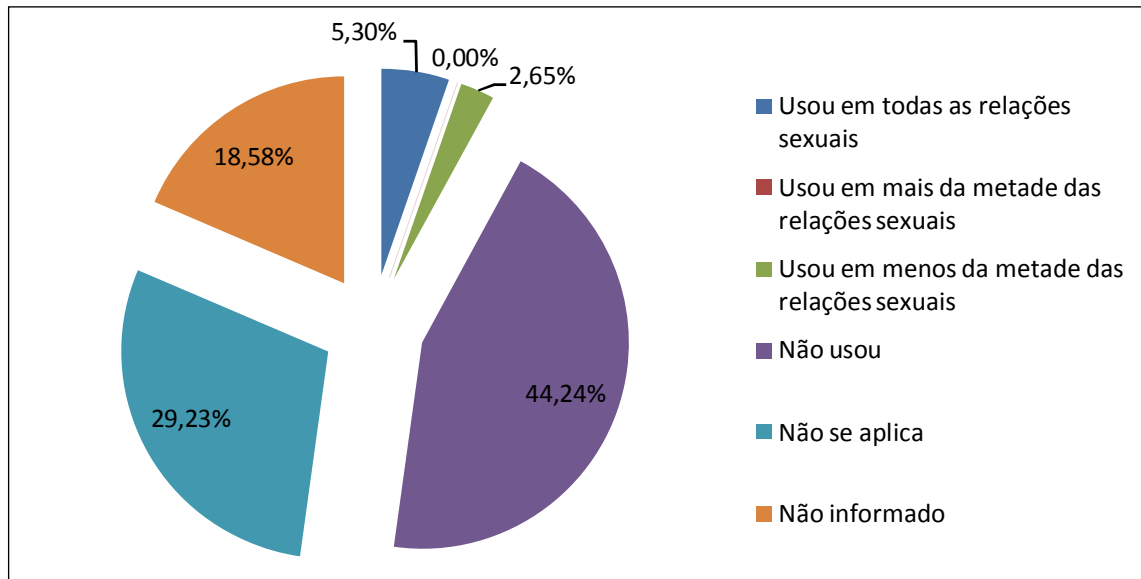
Quanto ao uso do preservativo, 50 (44,3%) desses prontuários não continham informações que justificassem o uso, 34 (30,08%) não tinham parceiro fixo e/ou não sofreram exposição sexual, 11 (9,73%) relataram não usar por confiarem no parceiro, sete (6,19%) não fizeram uso por não gostarem, quatro (3,53%) não usaram por motivos não especificados, três (2,65%) acharam que não iriam se contaminar com o vírus do HIV, um (0,88%) não usou pelo fato de o parceiro não aceitar, um (0,88%) negociou com o parceiro não fazer uso do mesmo, um (0,88%), por falta de informação, um (0,88%) relatou que não fez uso por não dar tempo (excitação) e não houve nenhum relato do não uso do preservativo por: não tê-lo no momento, achar que o parceiro não tinha HIV, não ter condições de comprar, pelo desejo de ter filho, por disfunção sexual, por alergia ao produto, por tamanho inadequado do produto e/ou por violência sexual.

## DISCUSSÃO

Observa-se que houve um relevante aumento na procura dos idosos, no período de 1994 a 2009, pelo CTA, sendo que o ano de maior procura foi o de 2007. Acredita-se que a ocorrência de tal fato se deve à campanha desenvolvida pelo Ministério da Saúde nos meios de comunicação, ao detectar o aumento do número de casos de HIV/aids em pessoas acima de 60 anos.

Aliado a isto, as mudanças na sexualidade e os avanços tecnológicos na saúde (como drogas que atuam no desempenho sexual, reposições hormonais, injeções e próteses penianas) aumentaram a qualidade e a frequência das relações sexuais entre os mais velhos. Este se constitui em outro fator que pode ter contribuído para o aumento do número de idosos procurando pelos serviços oferecidos pelo CTA.

Dos 113 idosos, observa-se que 74,34% (84) são do sexo masculino, 21,24% (24) do feminino e 4,42% (cinco) dos prontuários não obtinham informações sobre o sexo. Estudos informam que os homens com mais de 60 anos são mais afetados com HIV/aids que as mulheres da mesma idade<sup>(5)</sup>.



**Figura 3** – Taxas de prevalências encontradas nos pacientes quanto ao uso de preservativo nas relações sexuais com parceiro fixo pela população idosa atendida no CTA em DST/aids de Passos/MG, no período de 1992 a 2009.

Contudo, outro estudo revela que há uma oscilação do número de casos de aids entre homens e mulheres, considerando que nesta faixa etária as mulheres há alguns anos eram consideradas velhas senhoras, e não se cogitava que tivessem alguma vida sexual. Atualmente, observa-se que exercem mais ativamente a sexualidade, aumentando consideravelmente as chances de exposição a doenças de transmissão sexual<sup>(6)</sup>.

Para o ano de 2010, o Ministério da Saúde revelou que a razão entre os sexos, que era 3,7:1 (37 homens para cada dez mulheres) em 1990, caiu para 1,1:1 (11 homens para cada dez mulheres) em 1998, culminando com a inversão dessa razão no ano de 2000, para 0,9:1 (nove homens para cada dez mulheres). Entretanto, entre 2007 e 2009 a população mais atingida foi a de 13 a 24 anos, e os jovens do sexo masculino voltam a ter maior participação nos casos de aids<sup>(7)</sup>.

Dentre os idosos que procuraram os serviços do CTA, houve um maior índice daqueles com idade entre 60 a 65 anos. Em nosso País, especialmente nos últimos anos, observa-se que a porcentagem dos pacientes com 50 anos ou mais no diagnóstico de aids aumentou progressivamente de 7%, em 1996, para 13%, em 2004. O crescimento do número de infecções por HIV/aids em pessoas com 60 anos ou mais resulta em uma nova característica da epidemia<sup>(5)</sup>.

Em relação às faixas etárias, observa-se que as maiores proporções de casos de aids se encontram entre os 40 a 49 anos de idade. Nos indivíduos com 60 anos ou mais, verifica-se um aumento importante nos casos de aids entre ambos os sexos; no sexo masculino passaram de 394 casos, em 1999, para 938 casos, em 2009; e, no feminino, de 191 casos, em 1999, para 685, em 2009<sup>(7)</sup>.

Atualmente, conforme o Ministério da Saúde, o número de casos de HIV/aids no Brasil tem aumentado entre a população jovem. Desde 1980 até o ano de 2009 foram registrados 66.751 (11,3%) casos, que atingem adolescentes entre 13 a 24 anos. No ano de 2009 foram identificados 3.398 casos novos de aids em jovens nesta mesma faixa etária<sup>(7)</sup>. Contudo, no País há registros de 15.597 de

pessoas na faixa etária dos 50 aos 69 anos vítimas do HIV<sup>(2)</sup>, sendo a via sexual a responsável pela contaminação de aproximadamente 55% das pessoas na terceira idade<sup>(8)</sup>, de acordo com o Ministério da Saúde. Tais dados revelam uma tendência preocupante para o futuro. Nessa direção, faz-se necessário implementar uma assistência integral, com desenvolvimento de atividades enfocando a prevenção às DST/aids direcionadas a esse segmento da população.

Em relação à escolaridade constatou-se, durante a pesquisa, que a maioria dos idosos cursou apenas o ensino fundamental, vindo de encontro aos dados nacionais<sup>(7)</sup>.

No início da década de 1990, no Brasil, a epidemia de aids na faixa de 50 a 70 anos mostrou leve aumento, ao contrário do ocorrido em outras faixas etárias, nas quais houve estabilização. Segundo estudos, isso ocorre devido a mudanças de comportamentos ligados às questões culturais e sociais<sup>(5)</sup>.

Os resultados evidenciam uma prevalência na procura pelo CTA de idosos casados. No Brasil, os casos de infecção pelo HIV na faixa etária de mais de 60 anos acontecem predominantemente por transmissão sexual, em decorrência da estigmatização da terceira idade, tanto pelos familiares como pelos profissionais de saúde, ao negarem que nesta fase a pessoa está ativa sexualmente. Essa falha traz graves consequências, sobretudo quanto à prevenção, pois esta só vai ocorrer se os familiares e profissionais de saúde estiverem atentos para discutir abertamente sobre as formas de prevenção<sup>(5)</sup>.

Quanto à procura dos idosos pelo atendimento no CTA, os dados mostram que a orientação foi oriunda de amigo ou usuário do serviço, e mesmo por encaminhamento de algum outro serviço de saúde. Um estudo feito no Estado de Roraima, em relação aos serviços de CTA, mostrou que 51,5% dos usuários demoram mais de 6 meses para procurarem atendimento, e a televisão e os jornais foram os meios mais utilizados para se obter informações, porém, os usuários ficaram sabendo da existência do serviço por amigos, usuários, profissionais e serviços de saúde, o que vem de encontro com a pesquisa. No mesmo estudo, o autor ressalta que o *marke-*



ting social tem sido pouco usado na divulgação destes serviços; com isso, as campanhas de saúde pública podem enfatizar as qualidades dos CTA, para aumentar a demanda<sup>(9)</sup>.

Neste estudo, 10,61% dos idosos afirmaram ter tido algum tipo de DST. O maior risco para as DST está relacionado aos usuários, que mantêm de forma frequente relações sexuais desprotegidas, e também aos inúmeros obstáculos que eles apresentam para utilizar os serviços de saúde<sup>(10)</sup>.

O envelhecimento acarreta alterações no organismo como um todo. As estruturas responsáveis pela resposta sexual também são afetadas, gerando modificações e necessidades de adaptações. Infelizmente, muitos profissionais desconhecem as alterações quanto à sexualidade no envelhecimento. Quando se fala de sexualidade e envelhecimento, percebe-se que atitudes tomadas junto a pessoas mais jovens, ou não são tomadas, ou são tomadas parcialmente, quando se trata de pessoas mais velhas<sup>(2)</sup>. Com isso, ressalta-se a importância de o profissional, ao atender a população acima de 60 anos, estar familiarizado com as mudanças ocorridas no envelhecimento, e ter possibilidade de desenvolver um acolhimento adequado, que ajude o usuário a desenvolver comportamentos sexuais saudáveis e a prevenir outros, que possam comprometer sua saúde sexual.

Quanto à orientação sexual dos sujeitos, constatou-se que a maioria tinha relações heterossexuais, contudo houve relato também de relações homo e bissexuais. O Ministério da Saúde coloca que no Brasil a via de transmissão heterossexual constitui a mais importante característica da dinâmica da epidemia da aids. Este atributo tem contribuído decisivamente para o aumento de casos em mulheres. Em contrapartida, quanto à forma de contaminação pelo HIV, no sexo masculino, de 1989 a 1993, todos os casos diagnosticados pertenciam à subcategoria homo ou bissexual (100,0%). A partir de 1998, no entanto, verifica-se o aumento e a permanência dos casos entre os sexos na subcategoria heterossexual<sup>(5)</sup>.

Encontram-se 38,93% dos prontuários não preenchidos quanto às características sexuais. A construção e o preenchimento de prontuários utilizados no CTA estão intimamente ligados a profissionais que verticalizam, a nosso ver, sua ação e conduta. Acredita-se que há necessidade de que os profissionais que atendam ao CTA participem na elaboração e testagem de prontuários adotados. Identificou-se que a exposição sexual é a principal situação de risco enfrentada pelo idoso, e que uma relevante parcela da população estudada refere não fazer uso de preservativo. Um dos fatores responsáveis pelo aumento de caso de aids em idosos são as novas drogas contra a disfunção erétil, cujo uso traria efeitos sobre a potência sexual, aumentando assim a frequência de relações sexuais e maior exposição à DST, ao HIV e à aids<sup>(11)</sup>.

O preconceito quanto ao uso do preservativo não é exclusividade dos mais velhos, mas dos homens de modo geral. No caso dos idosos, a função sexual é comprometida devido às mudanças fisiológicas e anatômicas que o envelhecimento produz no organismo. Entre os principais fatores está o aumento das disfunções sexuais, que pode ser devido a causas médicas ou psicológicas. Portanto, uma das razões da recusa do uso do preservativo está na interferência psicológica que este pode causar na resposta sexual, devido à disfunção erétil no homem<sup>(12)</sup>.

Inúmeros foram os motivos encontrados nos prontuários que justificassem o não uso do preservativo pelos idosos durante as

relações sexuais, como ter parceiro fixo em 34 (30,08%), confiar no parceiro em 11 (9,73%), não gostar em sete (6,19%), dentre outros, com menor prevalência. Remete-se que, se procuraram o CTA, dúvidas existiram em relação à confiança depositada no(a) parceiro(a). Os idosos estão tendo relações sexuais desprotegidas e o fato de terem um companheiro(a) após os 60 anos e uma vida sexual ativa mexe com o sentimento de prazer/insegurança. Ou seja, nossa sociedade prioriza que sexo deva ser vivido pelos mais jovens e que o idoso não possui desejos ou prazeres.

Algumas questões socioculturais ainda permanecem, como a prática do sexo desprotegido e a falta do hábito no uso de camisinha, que acabam expondo homens e mulheres idosos sexualmente ativos ao vírus, devido à situação de submissão ao parceiro, que muitas vezes contrai o HIV pela infidelidade e multiplicidade de parceiros(as)<sup>(13)</sup>. Os autores mencionam que situações como o casamento, a dependência econômica, violência doméstica, baixa autoestima ou falta de conhecimento sobre o assunto dificultam a negociação do uso de preservativos pelas mulheres com o parceiro. Deve-se levar em consideração que a fidelidade, muitas vezes, é provada no tocante ao uso do preservativo, o qual historicamente esteve atrelado às DST e à desconfiança na relação psicoafetiva, de modo que dificulta o diálogo acerca da necessidade do uso do preservativo, como se este só devesse ser usado por quem se desconhece e desconfia.

A maioria dos idosos reconhece a camisinha como um meio de prevenção, embora para os mesmos o uso não deva ser frequente quando se trata de sexo numa relação estável com um(a) parceiro(a), de modo que corrobora a premissa do sexo com preservativo apenas nas relações extraconjugais e com pessoas não conhecidas<sup>(13)</sup>.

Já Silva e Vargens<sup>(14)</sup> acreditam que as mulheres que possuem um relacionamento estável podem se tornar vítimas das DST, por acreditarem que existe amor, respeito e confiança, e esta confiança no parceiro constitui o método de prevenção para essas mulheres. Outra questão é sobre a vulnerabilidade em relação a estar ou não em um relacionamento estável. Em seu estudo, comprovaram que as mulheres que mantêm um relacionamento estável são as mais vulneráveis, e concluem que esse grupo não usa preservativo por confiar em seu parceiro.

## CONCLUSÃO

Desde o aparecimento dos primeiros casos de HIV/aids no País e no mundo, sabe-se que o HIV pode alcançar todos os grupos populacionais, independentemente de suas orientações sexuais e condições sociais ou econômicas. Aliado ao aumento do número de casos de HIV/aids, percebe-se a mudança da pirâmide populacional brasileira. Um país que era considerado jovem, hoje caminha para o envelhecimento.

Com o crescente aumento do número de procura pelos idosos ao serviço do CTA, ressalta-se que a valorização do envelhecimento e o respeito a sua sexualidade nos remetem a questionar e modificar muitos conteúdos pejorativos com os quais a sociedade classifica e marginaliza a velhice. Torna-se importante a ampliação do diagnóstico do HIV/aids como medida de prevenção onde os idosos, conhecendo sua sorologia, podem se tratar, evitando novas infecções.

A redução e a alteração na vida sexual dos indivíduos, ao atingirem a maturidade, são, em grande parte, fruto de desinformação, atitudes e expectativas culturais e de doenças. Os tabus oriundos do envelhecimento podem ter levado os profissionais responsáveis pela realização deste estudo a cometerem falhas na elaboração e no preenchimento da ficha de CTA adotada por esta instituição, que apresentou lacunas, não sendo possível obter dados concretos em 100% dos prontuários. Ressalta-se o compromisso que o profissional deva ter mesmo que o paciente tenha acima de 60 anos. Acredita-se que tais profissionais desconheçam as mudanças biopsicossociais do envelhecimento, levando-os a pensarem que o idoso é um ser assexuado.

### Conflito de interesses

Os Autores declaram não haver conflito de interesse.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sinopse do censo 2010 [Internet]. Brasília: 2010 IBGE. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm> (Acessado em: 17 de setembro de 2011).
- Barbosa AC. Sexualidade. In: Saldanha AL, Caldas CP. Saúde do idoso: a arte de cuidar. 2ª ed. Rio de Janeiro: Interciência; 2004. p. 322-333.
- Ribeiro LCC, Jesus MVN. Avaliando A Incidência dos Casos Notificados de Aids em Idosos no Estado de Minas Gerais no Período de 1999 a 2004. Rev Cogitare Enfermagem [Internet]. 2006;(2):113-116. Disponível em: <http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/cogitare/article/view/6852> (Acessado em: 20 de setembro de 2011).
- Gallo JR. Assistência ao idoso: Aspectos Clínicos do Envelhecimento. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- Bassichetto KC, Mesquita F, Zacaro C, Santos EA, Oliveira SM, Veras MASM et al. Perfil epidemiológico dos usuários de um Centro de Testagem e Aconselhamento para DST/HIV da Rede Municipal de São Paulo, com sorologia positiva para o HIV. Rev. Brasileira de Epidemiologia. 2004;3(7):302-310.
- Lisboa MES. Vulnerabilidades da mulher frente as DST/HIV/AIDS [Internet]. In: iv Congresso Virtual HIV/AIDS: a mulher e a infecção pelo HIV/SIDA; 2003. Disponível em: [http://www.aidscongress.net/Modules/WebC\\_AidsCongress/CommunicationHTML.aspx?Mid=33&CommID=239](http://www.aidscongress.net/Modules/WebC_AidsCongress/CommunicationHTML.aspx?Mid=33&CommID=239) (Acessado em: 12 de agosto de 2009).
- Ministério da Saúde (Brasil). Boletim Epidemiológico aids-DST [versão preliminar]. Ano vii, 1, [26ª a 52ª semanas epidemiológicas, 2010 jul – dez; 01ª a 26ª semanas epidemiológicas, 2011 jan-jun]. Brasília; Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, aids e hepatites virais; 2011.
- Ministério da Saúde (Brasil). Rede de ação em doenças sexualmente transmissíveis da América Latina e do Caribe [Internet]. Brasília; 2009. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/redest/dst.htm>. (Acessado em: 10 de novembro de 2009).
- Tibúrcio AAC, Tibúrcio AS. Marketing social para Centros de Testagem e Aconselhamento: estudo de caso na Policlínica Oswaldo Cruz. DST – J Bras Doenças Sex Transm. 2005;17(4):265-280. Disponível em: <http://www.dst.uff.br/revista17-4-2005/Marketing-Social-para-Centros.pdf> (Acessado em: 12 de janeiro de 2012).
- Fernandes MAS, Antonio DG, Bahamondes LG, Cupertino CV. Conhecimento, atitudes e práticas de mulheres brasileiras atendidas pela rede básica de saúde com relação às doenças de transmissão sexual. Cad. de Saúde Pública. 2000;16(1):S103-S112. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2000000700009&lng=pt&nrm=iso&tlang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2000000700009&lng=pt&nrm=iso&tlang=pt) (Acessado em: 13 de dezembro de 2010).
- Silva WA. A experiência de conviver com HIV/AIDS na velhice. [dissertação] [Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47134/tde-16122009-102915/pt-br.php> (Acessado em: 17 de setembro de 2010).
- Souza AC, Suassuma DSB, Costa SML. Perfil clínico epidemiológico de idosos com AIDS. DST J. Bras. Doenças Sex Trans. 2009;21(1):22-26. Disponível em: [http://www.dst.uff.br/revista21-1-2009/5-Perfil%20Clinico-Epidemiologico-%20JBDST%2021\(1\)%202009.pdf](http://www.dst.uff.br/revista21-1-2009/5-Perfil%20Clinico-Epidemiologico-%20JBDST%2021(1)%202009.pdf) (Acessado em: 23 de janeiro de 2010).
- Fontes KS, Saldanha KSL; Araújo, LF. Representações do HIV na terceira idade e a vulnerabilidade do idoso. In: SIDAnet – Associação. VII Congresso Virtual HIV/AIDS. Santarém: Normagrafe Ltda.; 2007 mai. p. 73-83.
- Silva CM, Vargens OMC. A percepção de mulheres, em relacionamentos estável, quanto a vulnerabilidade para contrair DST/AIDS. Rev Esc Enferm USP. 2009;43(2):401-406. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v43n2/a20v43n2.pdf> (Acessado em: 17 de setembro de 2010).

### Endereço para correspondência:

**NILZEMAR RIBEIRO DE SOUZA**

Endereço: Rua dos Operários, nº 750

Bairro Muarama - Passos/MG

CEP: 37.902-368

Tel: 35-3529-6011

Fax: 35-3529-6001

E-mail: [ribeironilzemar@gmail.com](mailto:ribeironilzemar@gmail.com)

Recebido em: 12.12.2011

Aprovado em: 28.02.2012

# INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES HIV-POSITIVO DE FLORIANÓPOLIS, SANTA CATARINA

*HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) INFECTION IN HIV POSITIVE WOMEN OF FLORIANÓPOLIS, SANTA CATARINA*

*Edison N Fedrizzi<sup>1</sup>, Juliana K Laureano<sup>2</sup>, Cristiane Schlup<sup>2</sup>, Maristela O Campos<sup>3</sup>, Maria Elizabeth Menezes<sup>4</sup>*

## RESUMO

**Introdução:** a infecção por HPV é a doença sexualmente transmissível mais prevalente no mundo todo. A doença induzida por este vírus está na dependência de vários outros fatores que afetam o hospedeiro. O principal fator é a imunossupressão, principalmente associada à infecção pelo HIV. **Objetivo:** pesquisar a presença da infecção pelo HPV em um grupo de mulheres HIV-positivo e comparar com as mulheres HIV-negativo, avaliar as prevalências dos grupos virais de alto e baixo risco oncogênico, a relação destes achados com características socioeconômicas, demográficas e comportamentais, além de variáveis relacionadas ao HIV, como níveis de CD4, CV e TARVC. **Métodos:** trata-se de estudo transversal, descritivo, onde foram analisadas amostras genitais de 20 mulheres HIV-positivo e 99 HIV-negativo para o DNA-HPV, através do método da captura híbrida. Foram coletados, ainda, dados de prontuário e de questionário aplicado às participantes. **Resultados:** a prevalência do HPV foi de 70% entre as mulheres HIV-positivo e de 21,2% entre as HIV-negativo. O HPV de alto risco oncogênico esteve presente em 71,4% dos casos HPV-positivo em ambos os grupos, e ambos os tipos virais em 35,7% das mulheres HIV-positivo. A infecção pelo HPV foi associada a idade acima de 35 anos, baixo nível de escolaridade, CD4 entre 200 e 500 células/mm<sup>3</sup> e uso de TARVC entre as mulheres HIV-positivo. As demais variáveis não se mostraram associadas à infecção pelo HPV. **Conclusão:** a prevalência da infecção pelo HPV nas mulheres HIV-positivo foi cerca de 3,3 vezes maior que nas HIV-negativo, sendo a maioria do grupo de alto risco oncogênico.

**Palavras-chave:** infecção por papilomavirus, infecção HIV, captura híbrida, imunossupressão, DST

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo HPV é a doença sexualmente transmissível (DST) mais frequente no mundo<sup>(1)</sup>. A OMS estima cerca de 630 milhões de novos casos/ano em todo o mundo, sendo 30 milhões associados aos condilomas acuminados, 30 milhões às lesões de baixo grau, 10 milhões às de alto grau e 500 mil ao câncer do colo do útero. O desenvolvimento destas lesões está diretamente relacionado com a presença dos diferentes tipos de HPV<sup>(1)</sup>.

O câncer de colo uterino é a causa mais comum de morte por câncer em mulheres adultas nos países em desenvolvimento e o segundo câncer mais comum em mulheres em todo o mundo<sup>(1)</sup>, com uma estimativa de meio milhão de novos casos e 274.000 mortes/ano, segundo a OMS<sup>(2)</sup>. No Brasil, a estimativa para 2010 foi de cerca de 19.603 novos casos e 8.286 mortes em decorrência da doença<sup>(3)</sup>. A imunossupressão, principalmente adquirida, é a principal causa da manifestação da infecção por HPV. Atualmente, a pandemia de infecção pelo HIV, em especial nos países subdesenvolvidos, aumentou a prevalência de infecção pelo HPV, o que torna ainda mais preocupante sua evolução para neoplasia de colo de útero. Em 1993, o câncer cervical invasivo foi adicionado à lista de doenças definidoras do quadro de síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) pelos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos<sup>(4)</sup>.

O papel do HPV na gênese do câncer cervical é bem estabelecido biológica e epidemiologicamente<sup>(5)</sup>, porém a contribuição etiológica da coinfeção pelo HIV na gênese do câncer cervical

permanece incerta<sup>(6)</sup>. Estudos mostram que mulheres HIV-positivo têm uma maior prevalência de infecção pelo HPV<sup>(6-13)</sup> e, frequentemente, estas mulheres estão infectadas com um maior número de tipos do vírus que as HIV-negativo<sup>(7-10,12)</sup>. A presença de múltiplos tipos virais<sup>(1)</sup> e de tipos virais de alto risco oncogênico<sup>(14)</sup> está relacionada a desfechos desfavoráveis, tais como persistência da infecção e aumento na prevalência e na progressão das lesões. Além disso, há evidências de uma maior prevalência de lesões intraepiteliais cervicais entre as mulheres HIV-positivo, quando comparadas às HIV-negativo<sup>(6,12,13)</sup>.

A prevalência do HPV, de um modo geral, aumenta com a diminuição progressiva das células CD4<sup>(6,12,13)</sup> e a presença de múltiplos tipos também pode aumentar com a diminuição progressiva de CD4<sup>(12)</sup>. Além disso, a infecção por este vírus também se mostra mais persistente na população HIV-positivo<sup>(6,12,13)</sup>, o que pode contribuir para a sua maior prevalência e para um risco maior de lesões intraepiteliais do colo uterino. Alguns fatores têm sido associados à progressão de tais lesões, como o uso prolongado de contraceptivos hormonais (por mais de 10 anos), multiparidade, tabagismo, coinfeção com outras DST (como o próprio HIV, o herpes simples 2 e a *Chlamydia trachomatis*) e imunossupressão<sup>(1,5)</sup>.

Não está claro, no entanto, se o HIV aumenta a suscetibilidade para uma infecção genital pelo HPV, independentemente dos padrões epidemiológicos de risco, ou se ele altera as associações entre os tipos específicos de HPV e a doença cervical que tem sido documentada na população em geral<sup>(9)</sup>. É importante também lembrar que fatores relacionados com a coinfeção HPV-HIV como tipos virais, variação no estado imunológico e presença de alterações citopatológicas, quando cruzados com diferentes populações, traduzem resultados conflitantes, o que reflete a importância de características regionais, étnicas, demográficas e desenho dos estudos.

## OBJETIVO

Comparar a positividade da infecção genital pelo HPV nas mulheres HIV-positivo e negativo, avaliando a prevalência dos tipos

<sup>1</sup> Professor Adjunto de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e Chefe do Centro de Pesquisa Clínica "Projeto HPV" do HU/UFSC.

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

<sup>3</sup> Diretora Científica do Instituto de Biotecnologia Aplicada (IBIOTECNO).

<sup>4</sup> Presidente do Instituto de Biotecnologia Aplicada (IBIOTECNO) e Diretora do Laboratório de Análise e Pesquisa do Gene (DNAAnálise).

virais de alto e baixo riscos entre os grupos, a relação com fatores socioeconômicos, demográficos e comportamentais com a presença do HPV, além de variáveis relacionadas à infecção HIV, como nível de células CD4, carga viral (CV) e uso de terapia antirretroviral combinada (TARVC).

## MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional, transversal, realizado na cidade de Florianópolis/SC, nos períodos de dezembro de 2007 a abril 2010. O tamanho amostral foi calculado levando-se em consideração o estudo brasileiro realizado por Campos *et al.* (16), que encontraram uma prevalência de DNA-HPV de 73% entre as mulheres infectadas pelo HIV e de 24% entre as HIV-negativo.

Para um poder estatístico de 80%, nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ) e relação de caso e controle de 1:1, observou-se que uma amostra de 38 mulheres (19 HIV-positivo e 19 HIV-negativo) seria suficiente para este estudo. Para tanto, foram selecionadas duas amostras, sendo uma delas composta por 20 mulheres HIV-positivo acompanhadas no ambulatório de Infectologia do Hospital Nereu Ramos (HNR) e a outra por 99 mulheres HIV-negativo do ambulatório de Ginecologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC). Todas as participantes do estudo foram mulheres que procuraram os serviços de infectologia ou ginecologia para consulta de rotina ou queixa não relacionada a possível doença sexualmente transmissível. Foram excluídas do estudo todas as mulheres sabidamente infectadas pelo HPV.

Após a leitura, discussão e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foram incluídas na pesquisa todas as voluntárias que estiveram de acordo em participar do estudo com coleta de dados por entrevista e prontuários, e amostras genitais. A coleta das amostras (endo e ectocervical) para detecção do DNA HPV e seu tipo de alto ou baixo risco oncogênico foi feita através do *Female Swab Specimen Collection Kit*<sup>TM</sup> (Digene Corporation). As amostras foram obtidas da endocérvice (com movimentos de rotação de 360 graus) e da ectocérvice através do mesmo *swab*. Em seguida, foram armazenadas em meio de transporte específico (azida de sódio 0,05%, 1 mL), devidamente identificada (iniciais e número de identificação) e refrigerada. As amostras coletadas foram submetidas a estudo de biologia molecular pelo método de captura híbrida II<sup>TM</sup> da Digene & Co, pelo Laboratório DNAAnálise, em Florianópolis, para detecção do DNA-HPV. Este método possui uma sensibilidade clínica de 1 pg/mL, equivalente a 0,1 cópia de vírus por célula, e detecta 70% dos tipos virais de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44) e 99% dos de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 60).

O teste foi considerado positivo quando a razão de RLU (Unidades de Luz Relativa) do teste sobre dois controles positivos equivale a 1 pg/mL de DNA-HPV ou mais. De acordo com estudos recentes, esse valor de ponto de corte é o que agrega maior sensibilidade e especificidade ao exame<sup>(15)</sup>. A seguir, foram coletados dados de prontuário e preenchido o formulário de coleta de dados através de perguntas direcionadas à paciente, como escolaridade, raça, paridade, tabagismo, uso de anticoncepcionais e uso de terapia antirretroviral.

Os dados obtidos foram armazenados em banco de dados através do programa de entrada EpiData<sup>®</sup>, versão 3.1, e a análise esta-

tística realizada através dos *softwares* SPSS<sup>®</sup>, versão 17.0, e Stat Calc<sup>®</sup>. Foi conduzida uma análise do tipo caso-controle, em que os casos foram representados pelas 20 mulheres HIV-positivo e os controles, pelas 99 mulheres HIV-negativo. A medida de frequência utilizada foi a prevalência, enquanto as medidas de associação foram a razão de prevalências, o Qui-quadrado ( $X^2$ ) e o teste exato de Fisher, com Intervalo de Confiança de 95%. O resultado foi considerado significativo se a probabilidade de erro foi  $\leq 5\%$  ( $p < 0,05$ ). Os procedimentos realizados estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), conforme aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC. Este estudo foi aprovado por este comitê sob o registro 325/2007 e 330/2009.

## RESULTADOS

A infecção pelo HPV (DNA-HPV) foi encontrada em 70% das mulheres HIV-positivo, enquanto entre as mulheres HIV-negativo, a infecção esteve presente em 21,2% ( $p < 0,001$ ), com uma razão de prevalências de 3,3 (IC 95%: [2,05-5,3]), conforme mostra a **Tabela 1**. Os HPV de alto risco oncogênico foram encontrados em 71,4% das mulheres HIV-positivo, enquanto os de baixo risco, em 64,3%. Ambos os tipos foram encontrados concomitantemente em 35,7% das mulheres HIV-positivo, e em 23,8% das HIV-negativo. Nas pacientes HIV-negativo, os HPV de alto risco também foram responsáveis por 71,4% dos casos (**Tabela 2**).

A média de idade no grupo das mulheres HIV-positivo foi de 44,7 anos (variando de 28 a 56 anos) e no grupo-controle, de 36,3 (variando de 17 a 63 anos). No grupo de mulheres HIV-positivo, o HPV foi significativamente mais frequente em mulheres com mais de 35 anos (78,5%). No grupo-controle, a prevalência da infecção por HPV também foi mais frequente acima dos 35 anos (42,8%), porém foi distribuída de maneira mais uniforme (**Tabela 3**). Com relação à escolaridade, a maioria das mulheres HIV-positivo infectadas pelo HPV apresentavam apenas ensino fundamental (57,1%), enquanto nas HIV-negativo, mesmo percentual (57,1%) foi observado no ensino médio. A prevalência para o DNA-HPV foi significativamente maior (72,7%) entre as mulheres HIV-positivo que no grupo-controle (23,5%), entre aquelas que cursaram apenas o ensino fundamental. Naquelas que cursaram o ensino médio e superior, a prevalência do DNA-HPV foi maior nas mulheres HIV-positivo, porém não significativamente (**Tabela 3**).

Em relação à etnia, a prevalência do DNA-HPV foi maior entre as mulheres brancas do grupo HIV-positivo, com 92,8%, e também nas mulheres brancas HIV-negativo, com 85,7%. Quanto à paridade, o DNA-HPV foi mais frequente em mulheres não nulí-

**Tabela 1** – Prevalência do HPV entre as mulheres HIV-positivo e negativo.

HIV	HPV (+) (n = 35)		RR	95% IC	p*
	n	%†			
Positivo	14	70,0	3,3	2,05-5,30	0,000012
Negativo	21	21,2			

\* teste do qui-quadrado.

† percentual sobre o total de mulheres dos grupos.

paras de ambos os grupos (85,7% das HIV-positivo e 66,6% das HIV-negativo). A infecção por HPV foi mais frequente nas não fumantes em ambos os grupos (64,2% das HIV-positivo e 76,1% das HIV-negativo). No grupo das mulheres HIV-positivo, o HPV foi mais frequente nas não usuárias de anticoncepcional oral (ACO) (85,7%), ao passo que no grupo-controle foi mais frequente nas usuárias do ACO (76,1%), com significância estatística. A **Tabela 3** mostra as prevalências do HPV por categoria entre mulheres HIV-positivo e negativo em relação a estas variáveis discutidas.

Avaliando apenas o grupo das mulheres HIV infectadas, observamos que a maioria dos casos HPV-positivo foi encontrada naquelas com níveis de células CD4 > 500 células/mm<sup>3</sup> (57,1%), porém, entre aquelas com CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>, todas foram positivas para a infecção pelo HPV (100%). Quando comparamos

o HPV entre os grupos, observamos uma associação significativa desta infecção para as mulheres com contagem de células CD4 entre 200 e 500 células/mm<sup>3</sup>. Dentre as mulheres com carga viral indetectável, 66,6% foram positivas para o DNA-HPV.

As demais mulheres HIV-positivo apresentaram cargas virais variáveis (entre 840 e 42.373), sendo que somente em uma delas o HPV não foi encontrado, totalizando uma prevalência de 80%. Entre as mulheres em uso de TARVC, a prevalência de DNA-HPV foi de 87,5%. A pesquisa do DNA-HPV foi negativa entre todas aquelas mulheres que não faziam uso de TARVC, diferença que se mostrou estatisticamente significativa (**Tabela 4**).

**Tabela 2** – Prevalência dos tipos virais de alto e baixo riscos entre os grupos.

HPV	HIV (+) (n = 14)		HIV (-) (n = 21)		p
	n	%*	n	%*	
Alto risco	10	71,4	15	71,4	0,496919†
Baixo risco	09	64,3	11	52,4	0,485667‡
Ambos	05	35,7	05	23,8	0,445008‡

\* percentual sobre o total de mulheres dos grupos.

† teste de Fisher.

‡ teste do qui-quadrado.

**Tabela 3** – Prevalência do HPV em relação às variáveis de interesse entre os grupos.

Variáveis	HPV (+)				p
	HIV (+) (n = 14)		HIV (-) (n = 21)		
	n	%*	n	%*	
<b>Idade</b>					
15-25 anos	-	-	07	36,8	-
26-35 anos	03	100,0	05	15,2	0,602335†
> 35 anos	11	64,7	09	19,1	0,036269‡
<b>Escolaridade</b>					
Fundamental	08	72,7	04	23,5	0,024990†
Médio	05	62,5	12	28,6	0,214005‡
Superior	01	100,0	05	21,2	0,208944†
<b>Etnia</b>					
Branca	13	76,5	18	20,2	0,469919†
Outra	01	33,3	03	30,0	
<b>Paridade</b>					
Nulípara	02	100,0	07	18,4	0,194374†
Não nulípara	12	66,7	14	23,0	
<b>Tabagismo</b>					
Exposta	05	71,4	05	16,1	0,348350†
Não exposta	09	69,2	16	23,5	
<b>ACO</b>					
Sim	02	100,0	16	22,5	0,000330‡
Não	12	66,7	05	17,9	

\* percentual sobre o total de mulheres dos grupos.

† teste de Fisher.

‡ teste do qui-quadrado.

## DISCUSSÃO

Constatamos uma prevalência de infecção pelo HPV (DNA-HPV) significativamente maior em mulheres HIV-positivo (70%) em relação às HIV-negativo (21,2%). A diferença representou um risco 3,3 vezes maior para as HIV-positivo. Dados mundiais demonstram resultados variáveis para a prevalência do HPV entre esses grupos. Entretanto, a tendência a uma maior prevalência entre os grupos HIV-positivo é invariavelmente respeitada. Em estudo realizado por Sun *et al.*<sup>(9)</sup>, o DNA-HPV foi encontrado em 60% das mulheres HIV-positivo, ao passo que, entre as HIV-negativo, a prevalência foi de 36%.

Minkoff *et al.*<sup>(10)</sup> encontraram uma prevalência de 73% *versus* 43%, respectivamente. Em uma metanálise<sup>(13)</sup> que incluiu grandes estudos sobre o HIV, a prevalência foi de 64% *vs.* 28% no estudo HERS (*HIV Epidemiology Research Study*, 1999), e 63 *vs.* 30% no estudo WHIS (*Women's Interagency HIV Study*, 1999) para mulheres HIV-positivo e negativo, respectivamente. Já em estudos brasileiros, Campos *et al.*<sup>(16)</sup> encontraram diferença significativa entre os dois grupos estudados, sendo a prevalência de DNA-HPV de 73,2% entre as mulheres infectadas pelo HIV, e de 23,7% entre as HIV-negativo, resultado muito semelhante ao encontrado em nosso estudo. Levi *et al.*<sup>(17)</sup>, entretanto, mostraram 87% das mulheres HIV-positivo e 100% dos controles positivos para o DNA-HPV. Nesse estudo, as mulheres do grupo-controle foram selecionadas

**Tabela 4** – Prevalência do HPV em relação a contagem de células CD4, carga viral e uso de TARVC entre as mulheres HIV-positivo.

Variáveis	HIV (+)				p†
	HPV (+) (n = 14)		HPV (-) (n = 6)		
	n	%*	n	%*	
<b>CD4</b>					
< 200 células/mm <sup>3</sup>	03	100,0	-	-	0,319298
200-500 células/mm <sup>3</sup>	03	37,5	05	62,5	0,018059
> 500 células/mm <sup>3</sup>	08	88,9	01	11,1	0,119195
<b>CV</b>					
Indetectável	10	66,6	5	33,4	0,516511
Detectável	04	80,0	1	20,0	
<b>TARVC</b>					
Presente	14	87,5	2	12,5	0,003096
Ausente	-	-	4	100,0	

\* percentual sobre o total de mulheres dos grupos.

† teste de Fisher.

em ambulatório de patologia cervical, sendo esperada a alta positividade para o DNA-HPV.

Em outro estudo, realizado na Bahia<sup>(7)</sup>, foi encontrada uma prevalência de 100% do DNA-HPV entre as mulheres HIV-positivo, com predomínio em indivíduos afro-descendentes. Similarmente, uma prevalência de 98% para o HPV foi encontrada em um estudo utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR), que incluiu apenas mulheres HIV-positivo em São Paulo<sup>(11)</sup>. Outro estudo dos mesmos autores<sup>(18)</sup>, porém, utilizando o método da captura híbrida, mostrou uma prevalência do HPV de 64,5% entre mulheres HIV-positivo.

Uma possível razão para a maior prevalência de infecção pelo HPV nas mulheres HIV-positivo poderia ser explicada pelo próprio mecanismo da doença – uma falha no sistema imunológico traria prejuízo à erradicação da infecção pelo HPV, aumentando também a taxa de persistência da infecção. A replicação viral pode ser mais eficiente em indivíduos imunocomprometidos, contribuindo para maiores taxas de detecção e persistência viral. O diferente delineamento dos estudos e o uso de técnicas de identificação do DNA viral de diferentes sensibilidades<sup>(1,19,20)</sup> podem ser responsabilizados, em parte, pela variação nas prevalências encontradas entre diversos estudos. Entretanto, a maior positividade do HPV em mulheres HIV-positivo é observada independentemente do exame realizado.

Os resultados em nossas observações mostraram uma alta prevalência de tipos virais de alto risco oncogênico em ambos os grupos (71,4%), além de uma maior prevalência de ambos os tipos nas mulheres HIV-positivo, com 35,7% contra 23,8% nas HIV-negativo. Nos diversos estudos analisados, a infecção múltipla predominou entre as mulheres HIV-positivo<sup>(7,9,12,16)</sup>, e a prevalência dos tipos virais de alto risco foi significante<sup>7,8,10,12,18</sup>, mostrando concordância dos dados encontrados com os resultados deste estudo. Uma maior infecção por tipos virais de baixo risco também foi encontrada entre as mulheres HIV-positivo, o que reforça a tendência a uma maior prevalência do HPV nesse grupo, independentemente do tipo.

Vários estudos demonstram que mulheres jovens estão sujeitas a maior risco de adquirirem a infecção pelo HPV<sup>(1)</sup> e que, portanto, apresentam uma maior prevalência, com um importante declínio após os 25-30 anos<sup>(1,21)</sup>. Neste trabalho, observamos uma maior prevalência do HPV em mulheres acima de 35 anos em ambos os grupos, sendo significativamente maior nas HIV-positivo (78,5%) que nas HIV-negativo (42,8%). Alguns estudos<sup>(1,19-21)</sup> demonstraram outro padrão de prevalência do HPV, com um segundo pico pós-menopausa (> 50 anos), porém apenas em algumas regiões estudadas. Este novo padrão, bimodal, é explicado por uma diminuição da resposta imune pelas mudanças hormonais na pós-menopausa, que poderia reativar infecções latentes<sup>(19-21)</sup>, além de aumentar a vulnerabilidade ao HPV. Um segundo mecanismo seria a mudança no comportamento sexual entre as mulheres e seus cônjuges, resultando em novas infecções pelo vírus<sup>(19-21)</sup>.

Encontramos altas prevalências do DNA-HPV entre as mulheres HIV-positivo que cursaram apenas o ensino fundamental, de 72,7%, assim como naquelas que cursaram o ensino médio, de 62,5%. Ambos os resultados estão de acordo com o esperado, com uma maior prevalência nos grupos de menor nível socioeconômico. Segundo metanálise que envolveu estudos de todos os continentes (com exceção da Oceania), a prevalência do HPV foi

maior nos países menos desenvolvidos (15,5%) do que naqueles mais desenvolvidos (10%)<sup>(19)</sup>. Cavalcanti *et al.*<sup>(22)</sup>, em um estudo brasileiro com amostra da população em geral, encontraram uma prevalência de 10,7% em mulheres de alto nível socioeconômico (serviço privado), enquanto entre mulheres consideradas de baixo nível socioeconômico (usuárias de serviço público), a prevalência foi de 31,1%, com risco de infecção pelo HPV, 1,72 vez maior. Nós observamos uma associação significativa entre infecção pelo HPV em mulheres HIV-positivo que cursaram apenas o ensino fundamental, esboçando um efeito sinérgico dos riscos de infecção por HPV e HIV, que são maiores em mulheres de baixo nível social.

Alguns estudos demonstram um maior risco de infecção pelo HPV em mulheres negras<sup>(1,22)</sup>, assim como uma associação entre aumento do risco para câncer cervical e multiparidade<sup>(5,23)</sup>, tabagismo<sup>(5,24-26)</sup> e uso de anticoncepcionais<sup>(5,20,27)</sup>. Neste estudo, essas variáveis não estiveram relacionadas com a presença do HPV entre as mulheres HIV-positivo.

Em estudo prospectivo de Palefsky *et al.*<sup>(13)</sup>, com mulheres infectadas pelo HIV e pelo HPV, foi encontrada uma maior incidência de HPV em mulheres com carga viral abaixo de 100.000 cópias/mL ou contagem de CD4 menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, sendo que essas mulheres são sabidamente de maior risco para qualquer tipo de infecção. Em nosso estudo, todas as mulheres com CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> foram positivas para a infecção pelo HPV, o que mostra concordância com estudos anteriores. Hankins *et al.*<sup>(28)</sup> encontraram associação significativa entre HPV e CD4 > 200 células/mm<sup>3</sup>, com OR = 1,9. Nós observamos uma significância estatística entre infecção pelo HPV em mulheres com CD4 entre 200 e 500 células/mm<sup>3</sup>. Além disso, foi observada uma alta prevalência de infecção por HPV naquelas com CD4 > 500 células/mm<sup>3</sup> (88,9%). Em nosso estudo, não observamos associação significativa entre a carga viral e a presença do HPV. A prevalência da infecção pelo HPV foi maior no grupo com carga viral considerada indetectável e menor naquele com carga viral acima de 50 cópias/mL.

Estudos têm mostrado resultados controversos em relação à prevalência e progressão da infecção pelo HPV em mulheres com terapia antirretroviral combinada<sup>(6,12)</sup>. Em nosso estudo, observamos que 80% das mulheres HIV-positivo estavam em uso de TARVC, com uma prevalência significativa de DNA-HPV de 87,5%. A pesquisa do DNA-HPV foi negativa em todas aquelas mulheres que não faziam uso de TARVC e que, provavelmente, possuíam mecanismos imunológicos mais eficazes, visto não precisarem fazer uso dos antirretrovirais.

Vimos que a prevalência da infecção pelo HPV nas mulheres HIV-positivo é significativamente maior que nas mulheres HIV-negativo, sendo os vírus de alto risco oncogênico os mais frequentes. Observamos ainda uma maior positividade do HPV em mulheres HIV-positivo com idade superior a 35 anos, que cursaram apenas ensino fundamental e faziam uso de terapia antirretroviral combinada.

Em nosso estudo, tivemos uma limitação no tamanho da amostra, o que pode ter prejudicado, em parte, nossos resultados. Além disso, a maioria dos dados disponíveis sobre a coinfeção HIV-HPV resulta de grandes estudos multicêntricos envolvendo pacientes infectadas pelo HIV, constatando-se uma escassez de estudos a respeito destas duas infecções. Desta maneira, novos estudos populacionais com um maior número de indivíduos são necessários

para se compreender melhor a associação destas duas infecções virais de transmissão sexual e sua repercussão, principalmente na área genital feminina.

## CONCLUSÃO

A prevalência da infecção pelo HPV foi 3,3 vezes maior nas mulheres HIV-positivo (70%) que nas HIV-negativo (21,2%), e a maioria pelos HPV de alto risco oncogênico.

## Conflito de interesses

Os Autores declaram não haver conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Trottier H, Franco E. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24:4-15.
- World Health Organization [Internet]. WHO; c2007-2010 [atualizada em 2007]. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines - Key points for policy-makers and health professionals; Disponível em: [http://www.rho.org/files/WHO\\_PATH\\_UNFPA\\_xca\\_key\\_points.pdf](http://www.rho.org/files/WHO_PATH_UNFPA_xca_key_points.pdf). (acesso em: 2010 Mai 24).
- World Health Organization. [Internet]. WHO; c2010 [atualizada em 2010 Fev 19]. Human papillomavirus and cervical cancer: Summary report; Disponível em: [http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country\\_pdf/XWX.pdf?CFID=3841794&CFTOKEN=51049719](http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/XWX.pdf?CFID=3841794&CFTOKEN=51049719) (acesso em: 2010 Mai 24).
- CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*. 1993;41:1-20.
- Muñoz N, Castellsagué X, González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(3):1-10.
- Sanjosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus research*. 2002;89:201-11.
- Queiroz C, Travassos AG, Studart E, Filho JBA, Sarno CK, Pinheiro CC. Prevalence of Human Papilloma Virus in HIV-Positive and HIV-negative Patients in the State of Bahia. A Pilot Study. *Br J Infect Dis*. 2004;8(5):356-62.
- Clifford GM, Gonçalves MAG, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006;20:2337-44.
- Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol*. 2005;5:680-6.
- Minkoff H, Feldman J, DeHovitz J, Landesman S, Burk R. A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):982-6.
- Levi JE, Kleter B, Quint WGV, Fink MCS, Canto CLM, Matsubara R et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2002;40(9):3341-5.
- Palefsky JM. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in woman positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Op Oncol*. 2003;15:382-8.
- Palefsky JM. HPV infection and HPV-associated neoplasia in immunocompromised women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;94(1):6-64.
- Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;110:4-7.
- Carvalho MO, Almeida RW, Leite FM, Fellows IB, Teixeira MH, Oliveira LH et al. Detection of human papillomavirus DNA by the hybrid capture assay. *Braz J Infect Dis*. 2003;7(2):121-5.
- Campos RR, Melo VH, Castilho DM et al. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(5):248-56.
- Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J, et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol*. 2004;92:225-31.
- Levi JE, Fink MCS, Canto CLM, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I et al. Human Papillomavirus Prevalence, Viral Load and Cervical Intraepithelial Neoplasia in HIV-infected Women. *Br J Infect Dis*. 2002;6(3):129-34.
- Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;7:453-9.
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005;32:16-24.
- Smith JS, Melendy A, Rana R, Pimenta JM. Age-Specific Prevalence of Infection with Human Papillomavirus in Females: A Global Review. *J Adolesc Health*. 2008;43:5-25.
- Silva KC, Rosa MLG, Moyses N, Afonso LA, Oliveira LHS, Cavalcanti SMB. Risk factors associated with human papillomavirus infection in two populations from Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(6):885-91.
- Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359:1093-101.
- Coker LA, Bond SM, Williams A, Gerasimova T, Pirisi L. Active and passive smoking, high-risk human papillomaviruses and cervical neoplasia. *Cancer Detec Prevent*. 2002;26:121-8.
- Neto AA. Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. *Rev. Saúde Pública*. 1991;25(4):326-33.
- Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CBJ. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: A longitudinal study. *Eur J Cancer*. 2010;46(2):405-11.
- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case control study. *Lancet*. 2002;359:1085-92.
- Hankins C, Coutlée F, Lapointe N, Simard P, Tran T, Samson J et al. Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV. *Cancer Medic Assoc J*. 1999;160(2):185-191.

### Endereço para correspondência:

#### EDISON NATAL FEDRIZZI

Centro de Pesquisa Clínica Projeto HPV  
Hospital Universitário – Universidade Federal de Santa Catarina  
Campus Universitário – Bairro Trindade  
CEP: 88040-970 - Florianópolis – SC  
Fone: 48 3721-9082/Fax: 48 3233-6798  
E-mail: [enfedrizzi@uol.com.br](mailto:enfedrizzi@uol.com.br)

Recebido em: 10.02.2012

Aprovado em: 26.02.2012

# HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) INFECTION IN HIV POSITIVE WOMEN OF FLORIANÓPOLIS, STATE OF SANTA CATARINA, BRAZIL

Edison N Fedrizzi<sup>1</sup>, Juliana K Laureano<sup>2</sup>, Cristiane Schlup<sup>2</sup>, Maristela O Campos<sup>3</sup>, Maria Elizabeth Menezes<sup>4</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** HPV infection is the most prevalent sexually transmitted disease worldwide. The disease induced by this virus is dependent on several other factors that affect the host. The main factor is immunosuppression, mainly associated with HIV infection. **Objective:** research the presence of HPV infection (HPV DNA) in a group of HIV positive women and compare it with the HIV negative women group; analyse the prevalence of viral groups of oncogenic high-risk, low-risk; the relation between these findings to socioeconomic, demographic and behavioural characteristics, as well as variables related to HIV infection, such as CD4 level, viral load and HAART use. **Methods:** a total of 20 HIV positive and 99 HIV negative women were enrolled in a cross-sectional and descriptive study, where genital samples were analysed by the hybrid capture method for detection of HPV DNA. Other data from charts and from a questionnaire have been collected from the patients. **Results:** the prevalence of HPV infection was 70% among the HIV positive group, and 21.2% among the HIV negative group. High-risk HPV was found in 71.4% of HPV positive cases of both groups, and both viral types were found in 35.7% of HIV positive women. HPV infection was associated with age above 35 years, low education level, CD4 between 200 to 500 cells/mm<sup>3</sup>, and HAART use in HIV positive women. Other variables studied did not show any association with HPV infection. **Conclusion:** the prevalence of HPV was about 3.3 times higher among HIV positive women, and high-risk HPV types were the most prevalent virus.

**Keywords:** human papillomavirus infection (HPV), HIV infection, hybrid capture, immunosuppression, STD.

## INTRODUCTION

Infection with HPV is the most frequent sexually transmitted disease (STD) in the world. The World Health Organization (WHO) estimates around 630 million new cases per year, and 30 million of these are associated with *Condyloma acuminatum*, 30 million with low-grade lesions, 10 million with high-grade lesions, and 500 thousand with cervical cancer. The development of these lesions is directly related to the presence of different HPV types<sup>(1)</sup>.

Cervical cancer is the most common death cause of adult women in developing countries, and the second more common cancer in women worldwide<sup>(1)</sup>, with an estimate of half a million new cases and 274,000 deaths/year, according to WHO<sup>(2)</sup>. In Brazil, the estimate for 2010 was 19,603 new cases and 8,286 deaths resulting from the disease<sup>(3)</sup>. Immunosuppression, mainly acquired, is the major cause of the manifestation of HPV infection. Currently, the HIV infection is considered a pandemic problem, especially in developing countries. This disease has increased the prevalence of HPV infection, increasing the risk to cervical neoplasia.

In 1993, invasive cervical cancer was added to the list of defining diseases of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) by the *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in the USA<sup>(4)</sup>. The role of HPV in the genesis of cervical cancer is biologically and epidemiologically well established<sup>(5)</sup>, although HIV aetiological contribution to co-infection in the genesis of cervical cancer remains uncertain<sup>(6)</sup>.

Studies have shown that HIV positive women have a higher prevalence of infection with HPV<sup>(6-13)</sup>, and these women are often infected with a greater number of types of viruses than the HIV negative women<sup>(7-10,12)</sup>. The presence of multiple viral types<sup>(11)</sup> and viral types of high oncogenic risk<sup>(14)</sup> is related to adverse outcomes, such as persistent infection, and increase of both prevalence and lesion progression. In addition, there is evidence of a greater prevalence of intraepithelial neoplasia among HIV positive women when compared with the HIV negative women<sup>(6,12,13)</sup>.

In general, the prevalence of HPV increases with progressive reduction of CD4 cells<sup>(6,12,13)</sup> and the presence of multiple types can also increase with the progressive CD4<sup>(12)</sup> reduction. Furthermore, the infection with this virus is also more persistent in the HIV positive population<sup>(6,12,13)</sup>, which can contribute to its greater prevalence and also to a higher risk of cervical epithelial lesions. Some factors have been associated with the progression of these lesions, such as the prolonged use of hormonal contraceptives (more than 10 years), multiparity, smoking, co-infection with other STD (such as HIV itself, herpes simplex 2, and *Chlamydia trachomatis*), and immunosuppression<sup>(1,5)</sup>.

However, it is unclear if HIV infection increases the susceptibility to a genital HPV infection, no matter the epidemiological risk patterns, or if it modifies the associations with specific types of HPV and the cervical disease documented in general population<sup>(9)</sup>. It is also important to remember that factors related to HPV-HIV co-infection, such as viral types, variation in the immune status, and presence of citopathological changes, when crossed with different populations, show conflicting results, revealing the importance of regional, ethnic, and demographic characteristics, and also studies planning.

## OBJECTIVE

Compare the positivity of HPV genital infection in both HIV positive and negative women, evaluating the prevalence of high-

<sup>1</sup> Gynecology and Obstetrics Associate Professor at Santa Catarina Federal University (UFSC) and Head of the Clinical Research Center "HPV Project" of University Hospital of UFSC.

<sup>2</sup> Medicine student at Santa Catarina Federal University (UFSC).

<sup>3</sup> Scientific Director of the Applied Biotechnology Institute (IBIOTECNO).

<sup>4</sup> President of the Applied Biotechnology Institute (IBIOTECNO) and Director of the Gene Research and Analysis Laboratory (DNAAnálise).



-risk and low-risk viral types among the groups, as well as the relation with socioeconomic, demographic, and behavioural factors, in addition to variables related to HIV infection, such as CD4 cells level, viral load (VL), and use of Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART).

## METHODS

This is an observational and transversal study, performed in the city of Florianópolis, state of Santa Catarina, Brazil, from December, 2007, to April, 2010. The samples size calculation was based on the Brazilian study by Campos *et al.*<sup>(16)</sup>, which found HPV DNA prevalence of 73% among women HIV infected, and 24% among HIV negative women.

Considering a statistics power of 80%, a significance level of 5% ( $p < 0.05$ ), and a 1:1 case-control relation, it was observed that a sample of 38 women (19 HIV positive and 19 HIV negative women) would be enough for this study. Therefore, two samples were selected: the first one was composed of 20 HIV positive women of the Hospital Nereu Ramos (HNR), specialized in infectious diseases hospital; the second sample consisted of 99 HIV negative women of the gynecology clinic at the University Hospital Polydoro Ernani de São Thiago. All subjects of this study have searched for the infectious disease or gynecology services for regular appointments or complaints not related to a possible sexually transmitted disease. All women infected with HPV before starting the study were excluded.

All volunteers who have agreed to participate of this study have read, discussed with investigator and signed the Consent Term, for interview and records, and to collect genital samples. Collection of samples (endocervical and ectocervical region) for HPV DNA detection and its oncogenic risk was performed using the *Female Swab Specimen Collection Kit*<sup>TM</sup> (Digene Corporation). Samples were obtained from endocervix (with 360° rotation movements) and ectocervix as well, using the same swab. They were then stored in specific means of transport (*Sodium azide* 0.05%, 1 mL), properly identified (identification number and initials) and frozen. These Samples were submitted to a molecular biology study by Digene & Co. Hybrid Capture Method II<sup>TM</sup>, in the DNA análise laboratory, in Florianópolis, for the HPV DNA detection. This method has a clinic sensitivity of 1 pg/mL, equivalent to 0.1 copy of virus per cell, and can detect 70% of low-risk HPV types (6, 11, 42, 43, and 44) and 99% of high oncogenic risk types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 60).

The test was considered positive when RLU (Relative Light Units) ratio of two positive controls was equal to 1 pg/mL of HPV DNA or more. According to recent studies, this cutting point value adds greater sensitivity and specificity to the exam<sup>(15)</sup>. After, registered data were collected and charts filled up with the interview with patients, such as schooling level, race, parity, tobacco smoking, oral contraceptives (OC) use, and antirretroviral therapy.

The obtained data were stored in a database EpiData<sup>®</sup> software, version 3.1, and the statistical analysis carried out by SPSS<sup>®</sup>, version 17.0, and StatCalc<sup>®</sup> software programs. A case-control type analysis was performed, where cases were represented by 20 HIV positive women, and controls by 99 HIV negative women. The measure of frequency used was the prevalence, while the me-

asures of association were the ratio of prevalence, the Chi-square ( $X^2$ ), and the Fisher exact test, with a confidence interval of 95%. The result was considered significant if the error probability was  $\leq 5\%$  ( $p < 0.05$ ). The current procedures are in accordance with the ethical principles set out by the National Commission of Ethics in Research and approved by the Ethics Committee in Research with Human Beings from UFSC. This study has been approved by this Committee under registry 325/2007 and 330/2009.

## RESULTS

Infection with HPV (HPV DNA) was found in 70% of HIV positive women, while in HIV negative women the infection was present in 21.2% ( $p < 0.001$ ), with a ratio of prevalence of 3.3 (IC 95%; [2.05-5.3]), as shown in **Table 1**. High oncogenic risk HPV was found in 71.4% of HIV positive women, while the low oncogenic risk were found in 64.3%. Both types were concomitantly found in 35.7% of HIV positive women, and in 23.8% of HIV negative women. The high-risk HPV was observed in 71.4% of HIV negative patients (**Table 2**).

The average age of HIV positive women group was 44.7 years old (varying from 28 to 56 years old), and in the control group was of 36.3 years old (varying from 17 to 63 years old). In the HIV positive women group, HPV was significantly more frequent in women over 35 years old (78.5%). In control group, the prevalence of HPV infection was also more frequent over 35 year old women (42.8%), however, it was distributed in a more uniform way (**Table 3**).

With regard to schooling, most HIV positive women infected with HPV had only elementary school (57.1%), while in the HIV negative women the same percentage (57.1%) was observed on women with high school graduation. Among women with elementary school graduation, the prevalence for HPV DNA was significantly greater (72.7%) among HIV positive women than in the control group (23.5%). Those who attended high school and college showed a HPV DNA greater prevalence in HIV positive women, but not significantly (**Table 3**).

In relation to ethnicity, HPV DNA prevalence was higher among white HIV positive women group (92.8%), and also in white HIV negative women (85.7%). With regard to parity, the HPV DNA was more common in nulliparous women of both groups (85.7% HIV positive, and 66.6% negative). HPV infection was more common in non-smokers of both groups (64.2% HIV positive, and 76.1% HIV negative). In the HIV positive group, HPV was more common in oral contraceptive non-users (85.7%), while in the control group it was more frequent in OC users (76.1%) with statistical

**Table 1** – Prevalence of HPV among HIV positive and negative women.

HIV	HPV (+) (n = 35)		RR	95% IC	p*
	n	%†			
Positive	14	70.0	3.3	2.05-5.30	0.000012
Negative	21	21.2			

\* Chi-square test.

† Percentage of groups' total women.

**Table 2** – Prevalência dos tipos virais de alto e baixo riscos entre os grupos.

HPV	HIV (+) (n = 14)		HIV (-) (n = 21)		p
	n	%*	n	%*	
High-risk	10	71.4	15	71.4	0.496919†
Low-risk	09	64.3	11	52.4	0.485667‡
Both	05	35.7	05	23.8	0.445008‡

\* Percentage of groups' total women.

† Fisher's test.

‡ Chi-square test.

**Table 3** – HPV prevalence in relation to interest variables among groups.

Variables	HPV (+)				p
	HIV (+) (n = 14)		HIV (-) (n = 21)		
	n	%*	n	%*	
<b>Age (years old)</b>					
15-25 anos	–	–	07	36.8	–
26-35 anos	03	100.0	05	15.2	0.602335†
> 35 anos	11	64.7	09	19.1	0.036269‡
<b>Schooling</b>					
Elementary	08	72.7	04	23.5	0.024990†
High school	05	62.5	12	28.6	0.214005‡
College	01	100.0	05	21.2	0.208944†
<b>Ethnic group</b>					
White	13	76.5	18	20.2	0.469919†
Other	01	33.3	03	30.0	
<b>Parity</b>					
Nulliparous	02	100.0	07	18.4	0.194374†
Non-nulliparous	12	66.7	14	23.0	
<b>Smoking</b>					
Yes	05	71.4	05	16.1	0.348350†
No	09	69.2	16	23.5	
<b>Oral contraceptive</b>					
Yes	02	100.0	16	22.5	0.000330‡
No	12	66.7	05	17.9	

\* Percentage of groups' total women.

† Fisher's test.

‡ Chi-square test.

significance. **Table 3** describes the prevalence of HPV per category among both HIV positive and negative women in relation to the discussed variables.

When we analyse the group of women infected with HIV, we verified that most HPV positive cases were found in those with CD4 cell levels > 500 cells/mm<sup>3</sup> (57.1%), however, among women with CD4 < 200 cells/mm<sup>3</sup>, all were positive for HPV infection (100%). When we compared the HPV infection between groups, a significant association with this infection was observed for women with CD4 cells counting between 200 and 500 cells/mm<sup>3</sup>. Among women with undetectable viral load, 66.6% were HPV DNA positive.

The remaining HIV positive women showed variable viral loads (between 840 and 42,373), and only one of them did not present HPV, totalling a prevalence of 80%. Among women receiving HAART, the HPV DNA prevalence was 87.5%. The HPV DNA was

negative among all women who were not in use of HAART, which were a statistically significant difference (**Table 4**).

## DISCUSSION

It was found a significantly higher prevalence of HPV infection (HPV DNA) in HIV positive women (70%) when we compare with the HIV negative women (21.2%). This difference represents a 3.3 times higher risk for the HIV positive women. World data demonstrate different results for HPV prevalence among these groups. However, the tendency to a greater prevalence among HIV positive groups is invariably observed.

In Sun *et al.*<sup>(9)</sup> study, HPV DNA was found in 60% of HIV positive women, while among the HIV negative women the prevalence was 36%. Minkoff *et al.*<sup>(10)</sup> found a prevalence of 73% versus 43%, respectively.

A meta-analysis<sup>(11)</sup> that included important studies about HIV showed a prevalence of 64% versus 28% in HERS (HIV Epidemiology Research Study, 1999) study, and 63% versus 30% in WHIS (Women's Interagency HIV Study, 1999) study for both HIV positive and negative women, respectively. Brazilian studies, however, such as Campos *et al.*<sup>(16)</sup>, found significant differences between both groups, showing a HPV DNA prevalence in 73.2% of HIV infected women, and 23.7% among HIV negative women, a result very similar to our study.

Nevertheless, Levi *et al.*<sup>(17)</sup> showed 87% of HIV positive women and 100% of HIV negative women positive to HPV DNA. In this study, control group women were selected in a cervical pathology clinic, and a high positivity was expected to HPV DNA.

The investigators of a study from the specific region of Brazil (state of Bahia<sup>(7)</sup>) found a prevalence of 100% of HPV DNA among HIV positive women, predominantly in Afro-descendants' individuals. Similarly, a prevalence of 98% for HPV was found in a study using the polymerase chain reaction (PCR), which included only HIV positive women in São Paulo<sup>(11)</sup>. However, another study of the same authors using the hybrid capture method showed the HPV prevalence of 64.5% among positive HIV women.

**Table 4** – Prevalence of HPV in relation to CD4 cells counting, viral load (VL), and use of HAART among HIV positive women.

Variables	HIV (+)				p†
	HPV (+) (n = 14)		HPV (-) (n = 6)		
	n	%*	n	%*	
<b>CD4 (cell/mm<sup>3</sup>)</b>					
< 200	03	100.0	–	–	0.319298
200-500	03	37.5	05	62.5	0.018059
> 500	08	88.9	01	11.1	0.119195
<b>VL (copies/mL)</b>					
Undetectable	10	66.6	5	33.4	0.516511
Detectable	04	80.0	1	20.0	
<b>HAART</b>					
Yes	14	87.5	2	12.5	0.003096
No	–	–	4	100.0	

\* Percentage of groups' total women.

† Fisher's test.

A possible reason for the higher prevalence of HPV infection in HIV positive women could be explained by the mechanism of the disease: an immune system failure would bring prejudice to the eradication of the HPV infection, increasing the persistent infection rate. Viral replication can be more efficient in immunocompromised individuals, contributing to higher rates of both viral persistence and detection. The different design of the studies and the use of viral DNA identification techniques of different sensitivities<sup>(1,19,20)</sup> can be partially blamed for the variation in prevalences found in several studies. However, the greater HPV positivity in HIV women is observed regardless of the test performed.

The results in our observations showed a high prevalence of high oncogenic risk viral types in both groups (71.4%), besides a greater prevalence of both types in HIV positive women, with 35.7% versus 23.8% in the HIV negative women.

In several studies, the multiple infection was predominant among HIV positive women<sup>(7,9,12,16)</sup>, and the prevalence of high-risk viral types was significant<sup>(7,8,10,12,18)</sup>, revealing a correlation with the data found in the results of this study. Greater infection with low-risk viral types was also found among HIV positive women, reinforcing the tendency to a higher prevalence of HPV in this group, regardless of type.

Some studies verified that young women are exposed to a greater risk of infection with HPV<sup>(1)</sup> and thus have a higher prevalence, with an important decline after the 25-30 years of age<sup>(1,21)</sup>. In this study, a greater HPV prevalence in women above 35 years old was observed in both groups, and significantly higher in the HIV positive (78.5%) than in the HIV negative (42.8%). Other studies<sup>(1,19,21)</sup> showed another HPV prevalence, with a second peak in postmenopausal age (> 50 years old), but only in some regions studied. This new pattern, bimodal, is explained by a decrease in the immune response by postmenopausal hormonal changes that could reactivate latent infections<sup>(19,21)</sup>, and also increase the vulnerability to HPV. A second mechanism would be the change in sexual behavior among women and their partners, resulting in new infections with the virus<sup>(19)</sup>.

High HPV DNA prevalences were found among HIV positive women who received only elementary education, (72.7%), as well as in those who attended high school (62.5%). Both results agree with the expectation of a higher prevalence in lower socioeconomic status groups. According to meta-analysis involving studies of all continents (except Oceania), HPV prevalence was higher in developing countries (15.5%) than in developed ones (10%)<sup>(19)</sup>. Cavalcanti *et al.*<sup>(22)</sup>, in a Brazilian study of samples of population in general, they found a prevalence of 10.7% among high socioeconomic status women (private service users), while among low socioeconomic status women (public service users) the prevalence was 31.1%. The risk of HPV infection increased 1.72 time in this group. A significant association of HPV infection was observed among HIV positive women who attended only elementary school, outlining a synergistic effect of HPV and HIV infection risks, which are higher in low social status women.

Some studies showed a greater risk of HPV infection in Afro-descendants' women<sup>(1,22)</sup>, as well as an association between the increase of cervical cancer risk and multiparity<sup>(5,23)</sup>, tobacco

smoking<sup>(5,24-26)</sup>, and oral contraceptive use<sup>(5,20,27)</sup>. In this study, these variables were not related to HPV presence among HIV positive women.

In the Palefsky *et al.*<sup>(13)</sup> prospective study involving women infected with both HIV and HPV, a higher incidence of HPV was found in women with a viral load below than 100.000 copies/mL or CD4 counting less than 200 cells/mm<sup>3</sup>, and it is known that these women are at greater risk for any type of infection.

In our study, all women with CD4 < 200 cells/mm<sup>3</sup> were positive for HPV infection, showing the correlation with previous studies. Hankins *et al.*<sup>(28)</sup> verified a significant association among HPV and CD4 > 200 cells/mm<sup>3</sup>, with OR = 1.9. We observed a statistical significance among HPV infection in women with CD4 between 200 and 500 cells/mm<sup>3</sup>. Furthermore, a high prevalence of HPV infection was observed in those with CD4 > 500 cells/mm<sup>3</sup> (88.9%). No significant association between viral load and presence of HPV was observed in our study. The prevalence of HPV infection was higher in the group with viral load undetected, and lower in the group with a viral load above 50 copies/mL.

Studies have shown controversial results regarding prevalence and progression of HPV infection in women with combined antiretroviral therapy<sup>(6,12)</sup>. In our study, we observed 80% of HIV positive women were using HAART, with a significant prevalence of 87.5% of HPV infection. The HPV DNA research was negative for all women who not were using HAART, who probably had more efficient immunological mechanisms, since they did not need antiretroviral use.

We observed that the prevalence of HPV infection in HIV positive women is significantly higher than in the HIV negative women, and that high oncogenic risk viruses are the most common. We have also verified a greater HPV positivity in HIV positive women with age above 35 years old who had only attended elementary school and had used combined antiretroviral therapy.

In our study, we were limited by the size of the sample, which may have hindered, in part, our results. In addition, most of the available data on the HIV and HPV co-infection are consequence of large multicentre studies involving HIV infected patients, resulting in a shortage of studies concerning these two infections.

Therefore, new population studies with an increased number of individuals are needed to better understand the association of these two sexual transmitted viral infections and their repercussion, mainly on the female genital area.

## CONCLUSION

The prevalence of HPV infection was 3.3 times greater in HIV positive women (70%) than in HIV negative women (21.2%), and most of them with the high oncogenic risk HPV.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## BIBLIOGRAPHY

1. Trottier H, Franco E. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24:4-15.
2. World Health Organization [Internet]. WHO; c2007-2010 [atualizada em 2007]. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines

- Key points for policy-makers and health professionals; Disponível em: [http://www.rho.org/files/WHO\\_PATH\\_UNFPA\\_cxca\\_key\\_points.pdf](http://www.rho.org/files/WHO_PATH_UNFPA_cxca_key_points.pdf). (acesso em: 2010 Mai 24).
3. World Health Organization. [Internet]. WHO; c2010 [atualizada em 2010 Fev 19]. Human papillomavirus and cervical cancer: Summary report; Disponível em: [http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country\\_pdf/XWX.pdf?CFID=3841794&CFTOKEN=51049719](http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/XWX.pdf?CFID=3841794&CFTOKEN=51049719) (acesso em: 2010 Mai 24).
  4. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*. 1993;41:1-20.
  5. Muñoz N, Castellsagué X, González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(3):1-10.
  6. Sanjosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus research*. 2002;89:201-11.
  7. Queiroz C, Travassos AG, Studart E, Filho JBA, Sarno CK, Pinheiro CC. Prevalence of Human Papilloma Virus in HIV-Positive and HIV-negative Patients in the State of Bahia. A Pilot Study. *Br J Infec Dis*. 2004;8(5):356-62.
  8. Clifford GM, Gonçalves MAG, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006;20:2337-44.
  9. Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol*. 2005;5:680-6.
  10. Minkoff H, Feldman J, DeHovitz J, Landesman S, Burk R. A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):982-6.
  11. Levi JE, Kleter B, Quint WGV, Fink MCS, Canto CLM, Matsubara R et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2002;40(9):3341-5.
  12. Palefsky JM. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in woman positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Op Oncol*. 2003;15:382-8.
  13. Palefsky JM. HPV infection and HPV-associated neoplasia in immunocompromised women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;94(1):6-64.
  14. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;110:4-7.
  15. Carvalho MO, Almeida RW, Leite FM, Fellows IB, Teixeira MH, Oliveira LH et al. Detection of human papillomavirus DNA by the hybrid capture assay. *Braz J Infect Dis*. 2003;7(2):121-5.
  16. Campos RR, Melo VH, Castilho DM et al. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(5):248-56.
  17. Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J, et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol*. 2004;92:225-31.
  18. Levi JE, Fink MCS, Canto CLM, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I et al. Human Papillomavirus Prevalence, Viral Load and Cervical Intraepithelial Neoplasia in HIV-infected Women. *Br J Infec Dis*. 2002;6(3):129-34.
  19. Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;7:453-9.
  20. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005;32:16-24.
  21. Smith JS, Melendy A, Rana R, Pimenta JM. Age-Specific Prevalence of Infection with Human Papillomavirus in Females: A Global Review. *J Adolesc Health*. 2008;43:5-25.
  22. Silva KC, Rosa MLG, Moyses N, Afonso LA, Oliveira LHS, Cavalcanti SMB. Risk factors associated with human papillomavirus infection in two populations from Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(6):885-91.
  23. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359:1093-101.
  24. Coker LA, Bond SM, Williams A, Gerasimova T, Pirisi L. Active and passive smoking, high-risk human papillomaviruses and cervical neoplasia. *Cancer Detec Prevent*. 2002;26:121-8.
  25. Neto AA. Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. *Rev. Saúde Pública*. 1991;25(4):326-33.
  26. Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CBJ. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: A longitudinal study. *Eur J Cancer*. 2010;46(2):405-11.
  27. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case control study. *Lancet*. 2002;359:1085-92.
  28. Hankins C, Coutlée F, Lapointe N, Simard P, Tran T, Samson J et al. Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV. *Cancer Medic Assoc J*. 1999;160(2):185-191.

**Address to correspondence:**

**EDISON NATAL FEDRIZZI**

Centro de Pesquisa Clínica Projeto HPV  
Hospital Universitário – Universidade Federal de Santa Catarina  
Campus Universitário - Bairro Trindade  
CEP: 88040-970 - Florianópolis – SC  
Fone: 48 3721-9082/Fax: 48 3233-6798

Received on: 10.02.2012

Approved in: 26.02.2012

# FACTORS ASSOCIATED WITH ADHERENCE TO HAART IN PATIENTS WITH HIV/AIDS

## FATORES ASSOCIADOS À ADESÃO AO HAART EM PACIENTES COM HIV/AIDS

Janaina Aparecida S Casotti<sup>1,2</sup>, Amanda Aparecida S Mendes<sup>3</sup>, Blenda N Endlich<sup>3</sup>, Murillo D Queiroz<sup>3</sup>, Rafael S Tartaglia<sup>3</sup>, Tânia QR Motta<sup>1,4</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** the need for optimal adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) is essential for successful treatment in Acquired immune deficiency syndrome (Aids). **Objective:** assess HAART's adherence and related socio-demographic, clinical and laboratory variables. **Methods:** cross-sectional study. Sample calculation: 81 among 870 patients using HAART. Data collected between 14/09/2009 and 20/10/2009 at HIV/AIDS Outpatient Clinic of Federal University of Espírito Santo, Vitória – ES. Standardized forms and CEAT-VIH questionnaire translated and adapted to Brazilian language were used to access data and adherence, respectively. Considering the strict adherence outcomes ( $\geq 85\%$  in the CEAT-VIH) and the presence or absence of possibly associated factor, univariate and multivariate analysis (binary logistic regression) were used and odds ratio (OR) was the association measure assessed. **Results:** strict adherence was found in 42% of patients and mean adherence was 81.1%. Medication use failure was reported by 76.5% of interviewed and main reasons were: forgetfulness (37%) and being away from home (30.9%). Strict adherence was significantly associated with a higher number of completed years of study and a longer duration of undetectable viral load. **Conclusion:** despite an acceptable mean adherence, strict adherence was poor. Better adherence was associated with a higher educational level and longer virological suppression.

**Keywords:** aids, adherence, antiretroviral therapy, DST

### RESUMO

**Introdução:** uma ótima adesão ao esquema antirretroviral de alta eficácia (HAART) é imprescindível para o sucesso terapêutico na síndrome da imunodeficiência adquirida humana (Aids). **Objetivo:** verificar a adesão ao HAART e identificar variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais relacionadas a esta. **Métodos:** estudo de inquérito simples com cálculo amostral de 81 pacientes dentre os 870 usando HAART no Serviço Especializado em HIV/AIDS da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória – ES. Os dados foram coletados entre 14/09/2009 a 20/10/2009. Formulário padronizado e a versão traduzida e adaptada à realidade brasileira do questionário CEAT-VIH foram utilizados para acessar os dados e a adesão, respectivamente. Os desfechos foram adesão estrita ( $\geq 85\%$  no CEAT-VIH) ou não, e presença ou ausência de fator possivelmente associado, utilizaram-se análises uni e multivariada (regressão logística binária) e cálculo da *Odds Ratio* (OR) como medida de associação. **Resultados:** adesão estrita foi encontrada em 42% dos pacientes, com a média de adesão de 81,1%. Falha no uso da medicação ocorreu em 76,5% dos entrevistados, cujos principais motivos foram: esquecimento (37%) e estar longe de casa (30,9%). Adesão estrita esteve estatisticamente associada a um maior número de anos completos de estudo e a um maior tempo de carga viral indetectável. **Conclusão:** apesar de uma média de adesão aceitável, a adesão estrita foi insatisfatória. Melhor adesão esteve associada a um maior grau de escolaridade e maior tempo de supressão virológica.

**Palavras-chave:** aids, adesão, terapia antirretroviral, DST

## INTRODUCTION

Acquired Immune Deficiency Syndrome (Aids) pandemic has a great impact in Brazil and worldwide, with an estimated 33.4 million people infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) and 2.7 million new cases in 2008 in the world. Latin America accounts for 1.6 million people infected, a third of these in Brazil<sup>(1)</sup>.

The improved survival of patients after the introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) may be evidenced by the increasing decline of Aids mortality worldwide. In Brazil, HAART was introduced in Unified Health System (SUS) in 1996 by Ministry of Health, but the free distribution of zidovudine (AZT), didanosine (ddI) and zalcitabine (DDC) has occurred since 1991<sup>(2)</sup>. Improvement in survival leads to increase of treatment's resistance, caused by poor treatment adherence or virologic and/or immunologic failure<sup>(3,4)</sup>.

In recent years, several studies have emphasized the importance of adherence to antiretroviral treatment as a tool for drugs sustainability, where poor compliance is a major cause of treatment failure<sup>(5-7)</sup>. The adherence failures are founded mainly on ignorance about their disease and the benefits of treatment by patients; in fact by, start HAART in clinically asymptomatic patients, unfavorable doctor-patient relationship, inadequacy of treatment regimen and patient daily routine, psychological aspects of patient regarding disease and drug treatment; and its side effects, make the strict adherence a challenge<sup>(7)</sup>.

There are four main ways of assessing adherence to antiretroviral therapy: the use of questionnaires, pill count techniques, dosage of drugs in plasma and electronic monitoring of medication boxes, each with advantages and limitations<sup>(8)</sup>. It is noteworthy, however, that there is still no gold standard for adherence assessment, being the most used and most cost-effective the use of questionnaires<sup>(8)</sup>.

Given the many ways of measuring patient adherence to HAART and non-standardization of the questionnaires used in the studies it is complicated to compare them, so that, identification of main predictors of noncompliance as well as the development of intervention strategies to improve adherence, also become difficult<sup>(9)</sup>.

Thus, it is essential to know the pattern of HAART's adherence in different clinical settings, and check socio-demographic, clinical and laboratory findings that may be associated or not with a good adherence to treatment. Thus, this study aims to check the status of adherence to

<sup>1</sup> Infectious diseases specialist at HIV/AIDS Outpatient Clinic at University Hospital Cassiano Antonio Moraes (HUCAM), Federal University of Espírito Santo (UFES), Vitória, Espírito Santo, Brazil.

<sup>2</sup> Professor of Department of Medicine, Brazilian Faculty (UNIVIX), Vitória, Espírito Santo, Brazil.

<sup>3</sup> Medical Student, Federal University of Espírito Santo (UFES), Vitória, ES.

<sup>4</sup> Assistant Professor, Infectious Disease Division, Federal University of Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brazil.

Financial support: There is no.

antiretroviral treatment and factors associated with this in a specialized care service for HIV/aids in Vitória, Espírito Santo, Brazil.

## METHODS

### Location and study population

The HIV/Aids Outpatient Clinic is located at University Hospital Cassiano Antonio Moraes (HUCAM) in Federal University of Espírito Santo (UFES), Vitória city, Espírito Santo (ES) state, Brazil. During the study period the service was account for about 30% of 2,700 patients receiving HAART in ES. The study population was 870 patients living with HIV/aids receiving HAART.

This Outpatient Clinic had a team made up of eleven HIV specialists, two nurses, a social worker, three nurse technicians and a pharmacist. Each patient is assisted by the same infectious disease specialist at each visit.

### Study design

The study is a cross-sectional survey using simple enquire. The sample size calculation was performed using EpiInfo 3.3.2 considering a power of 80% for the test and an estimate of effect for confidence interval of 95%. It was considered that the number of patients on HAART at HUCAM in April 2009 was 870 patients, and the literature data showing that the frequency of non-compliance of around 30%<sup>(5,6,10,11)</sup>. The sample size was 81 patients.

Data was collected during 28 business days between 14/09/2009 and 20/10/2009. Interviews were performed between 14/09/2009 and 20/10/2009, data was collected during 28 business days, with a mean of three patients selected every day by simple random between eligible patients of the day. HAART has been considered the use of three or more antiretroviral drugs from at least two different classes.

All randomized patients who agreed to participate signed an informed consent form. Data collection was conducted through a questionnaire entitled "Cuestionario para la Evaluación de la Adhesion in Antiretroviral al Tratamiento con personas y infected by HIV aids" (CEAT-VIH)<sup>(8,12)</sup> and a form prepared by the investigators including socio-demographic, clinical and laboratory characteristics of patients. CEAT-VIH questionnaire is an instrument to measure the degree of adherence to treatment for people living with HIV/aids using antiretroviral drugs. It includes 20 items with the following dimensions:

- treatment adherence, which includes the following variables: adherence during last week, general adherence since principle of treatment, adherence to the time of taking the medications, assessment of the patient's level of commitment, remembering the names of drugs included in your treatment.
- factors that modulate treatment adherence, which included: history of noncompliance (frequency in sense of feeling better before the omission of the medication, frequency with sensation of feeling worse after the ingestion of drugs and frequency of sadness or depression precede non-compliance); doctor-patient relationship; patient's beliefs about his effort and time required for adherence and difficulties in maintaining adherence and expectations for treatment outcomes; intensity of side effects; degree of drug information; degree of satisfaction with treatment; improved perception of health from the start of treatment; use of strategies to remember the schedules of drugs.

Total score of CEAT-VIH questionnaire allows us to identify an overall rate of adherence to antiretroviral therapy, which facilitates

the classification of subjects according to degree of compliance ("strict adherence", "insufficient membership (regular)" and "low or inadequate"). Strict adherence is defined by an adherence rate  $\geq 85\%$  compared to the total questionnaire score<sup>(12)</sup>.

After providing a written informed consent form, participants answered to CEAT-VIH questionnaire individually and then a interview was performed with trained researchers to fill the form data. CEAT-VIH questionnaire was used in Portuguese, Brazilian version; it was translated, adapted and validated for the Brazilian reality from the questionnaire proposed by Remor *et al.* 2007<sup>(8)</sup>. This data collection instrument was used under the author's express permission.

### Eligibility criteria

Inclusion criteria were age greater than or equal to 18 years, positive serology for HIV, use of HAART for at least 6 months prior to study, be enrolled at HIV/Aids Outpatient Clinic – HUCAM.

Exclusion criteria were: illiterate, those who did not agree to participate and did not sign the consent form, pregnant women.

Characterization of variables used in the study. Socio-demographic variables were: age, marital status, occupation, gender, race/color, education level, employment status, per capita income, family status. Clinical variables were: time of diagnosis of HIV infection in years, duration of HAART in years, aids diagnosis criterion (Caracas Criterion/Rio de Janeiro or adapted "Centers of Disease Control" criteria), the way of HIV acquisition, number of tablets per day of HAART, number of doses per day of HAART, presence of concomitant diseases, use of concomitant medications, number of pills per day of concomitant medications, reason of failure in drugs administration, smoking, alcohol. Laboratory variables were: last count of CD4 + T-lymphocytes (CD4 count), HIV viral load, lower CD4 count, prior to HAART CD4 count and HIV viral load and time of undetectable HIV viral load in weeks.

### Statistical analysis

The descriptive analysis of continuous quantitative variables was represented by its central location and measures of variability, mean and standard deviation if Gaussian model, otherwise median and interquartile range. Categorical variables were represented by their absolute and relative frequencies. The outcomes were presence of strict adherence ( $\geq 85\%$  by the score of transformed questionnaire CEAT-VIH) or its absence, and presence or absence of associated factor (variable).

The chi-square or Fisher's exact test was used to compare categorical variables. For continuous variables, T-Student test was used for comparison of normal distributions between the two groups (strict adherence or not). For non-normal distributions it was used the Mann-Whitney test.

Multivariate analysis was performed by binary logistic regression model using the "Enter" method. Variables that have adjusted well to the model were those with requirements for logistic regression: be independent, with  $p < 0.1$  in univariate analysis, cells have a value greater than or equal to one in crosstabs and not have more than 20% of cells with values below five.

Variables independency was tested to check whether there was an association or correlation between them. It was used Pearson's correlation test or chi-square test, as appropriate. When variables

were correlated or associated, it was chosen to enter the multivariate model those most significant in the univariate analysis or the one most relevant in clinical practice.

Adjustment Hosmer-Lemeshow test model was used in this study. The association measure calculated from logistic model was “odds ratio” (OR). All data were analyzed using SPSS Inc, version 18.0.

## Ethical considerations

Study was approved by local Ethics Committee under registration number 147/09 in august 26<sup>th</sup> 2009. CEAT/HIV questionnaire was used with prior permission from author<sup>(8)</sup>.

## RESULTS

### Descriptive analysis

Eligibility criteria were applied among patients admitted in HIV/Aids Outpatient Clinic-HUCAM-UFES during the study period (09/14/2009 to 20/10/2009). All these patients agreed to participate and signed the informed consent form.

Of eighty-one patients studied 50 (61.7%) were male; mean age was 43.96 years with standard deviation (SD) of 9.92 years. Most of them (85.19%) lived in Vitória Metropolitan Region (ES). About race/color, brown represented 50.6% (41), whites 27.2% (22) and blacks 22.2% (18). About marital status, 49.4% (40) were single, 32.1% (26) were married and 18.5 (15%) were separated or widowed, and only 19.8% of patients lived alone. Nine (11.1%) patients had kept their diagnosis of HIV infection in confidence (**Table 1**).

Regarding education, the average of years of study was 9.35 (SD  $\pm$  4.74). The median of per capita mensal income was R\$ 750 reais with interquartile range (IQR) of R\$ 82.00 to R\$ 30,000.00 and mean of R\$ 1,596.00 (SD  $\pm$  R\$ 4,418.55). Unemployed amounted 18.5% (15); others were employed, pensioners or received some sickness support (**Table 1**).

All patients had a diagnosis of Acquired Immune Deficiency Syndrome (aids) based on Caracas/Rio de Janeiro (25%) or CDC-adapted (75%) Criterion (**Table 1**), the most frequent criterion was CD4 < 350 cel/mm<sup>3</sup> (68.9%) (Data not shown in table). Time of HIV diagnosis had a mean of 8.77 years (SD  $\pm$  5.09) and a median of 8 years (IQR 0 to 20.7). The time of HAART was 6.61 years (SD  $\pm$  4.41), with median of 5.7 years (IQR 0.5 to 20.7) (**Table 1**).

Thirty-two (39.5%) patients had some comorbidities, with hepatitis C in 13.6% of cases, hypertension in 12.3%, dyslipidemia in 8.6%, diabetes in 4.9% and hepatitis B in 3.7% (data not shown in table). HAART used in by 45.6% of patients contained nucleoside or nucleotide analogues combined with protease inhibitor with or without ritonavir booster, 46.9% used combined regimen with non-nucleoside analogue and 7.4% an association of protease inhibitor and non nucleoside analogue. In addition, twenty-eight (34.6%) were using concomitant medications to HAART (**Table 1**).

Sixty-two (76.5%) patients declared failure to take the antiretroviral medications and cited as major causes forgetfulness (37%), the fact of being away from home (30.9%) or occupied (16%), adverse effects (12.3%), change in routine (6.2%), and depression, lack of interest and “drug holidays” with 4% each (**Table 1**); 37 were smokers (45.7%) and 11 alcoholics (13.6%) respondents (Data not shown in table).

Regarding laboratory data, the last CD4 count had a mean of 491 cells/mm<sup>3</sup> (SD  $\pm$  309) with a median of 434 cells/mm<sup>3</sup> (IQR

**Table 1** – Demographic, socioeconomic, clinical and laboratorial characteristics of patients attended at HIV/aids outpatient clinic of Federal University of Espírito Santo, Vitoria, ES, 2009 (n = 81).

Characteristics of people interviewed	Descriptive analysis
<b>Age (years)<sup>a</sup></b>	43.96 ( $\pm$ 9.92 SD)
<b>Gender</b>	
Male	61.7%
Female	38.3%
<b>Race/color</b>	
White	27.2%
Black	22.2%
Brown	50.6%
<b>Marital status</b>	
Single	49.4%
Married	32.1%
Separated/divorced/widowed	18.5%
<b>Lives in Vitoria metropolitan area</b>	
Yes	85.19%
No	14.81%
<b>Years of study (years)<sup>a</sup></b>	9.35 ( $\pm$ 4.74 SD)
<b>Per capita mensal income (reais)<sup>a</sup></b>	1,596.00 ( $\pm$ 4,418.00 SD) 750.00 (IQR 82.00 – 30,000.00)
<b>Work situation</b>	
Employee	46.9%
Unemployed	18.5%
<b>Family status</b>	
Lives alone	19.8%
Lives with someone	80.2%
<b>Does anyone know the HIV diagnosis?</b>	
Yes	88.9%
No	11.1%
<b>Aids diagnostic criterion</b>	
Caracas/Rio de Janeiro	25%
CDC adapted	75%
<b>Time of HIV diagnosis (years)<sup>a</sup></b>	8.77 ( $\pm$ 5.09) 8 (IQR 0-20.7)
<b>Time of HAART use (years)<sup>a</sup></b>	6.61 ( $\pm$ 4.41 SD) 5.7 (IQR 0.5-20.7)
<b>Co-morbidities</b>	
Chronic hepatitis C	13.6%
Hypertension	12.3%
Dyslipidemia	8.6%
Diabetes mellitus	4.9%
Chronic hepatitis B	3.7%
Others or nothing	43.1%
<b>Failure in taking HAART</b>	
Yes	76.5%
No	23.5%
<b>HAART</b>	
With protease inhibitors (PI)	45.6%
With non-nucleoside analogues (NNRTI) with PI and NNRTI	46.9%
	7.4%

Continues

**Table 1** (Continuation) – Demographic, socioeconomic, clinical and laboratorial characteristics of patients attended at HIV/aids outpatient clinic of Federal University of Espírito Santo, Vitoria, ES, 2009 (n = 81).

Characteristics of people interviewed	Descriptive analysis
<b>Reasons for failed take HAART</b>	
Forgetfulness	37%
Being away from home	30.9%
Being busy	16%
Adverse effects	12.3%
Change in the daily routine	6.2%
Depression	4%
Lack of interest	4%
“Drug Holiday”	4%
Other	21%
<b>Use of concomitant medications</b>	
Yes	34.6%
No	65.4%
<b>Last T-CD4 lymphocytes count<sup>a</sup>(cel/mm<sup>3</sup>)</b>	491 (± 309 SD) 434 (IQR 3-1699)
<b>Patients with below detection limit VL/HIV</b>	72.8%
<b>Last VL/HIV<sup>a</sup></b>	1.0 Log (± 1.2 SD) 1.0 Log (IQR 1-5.54)
<b>Time of undetectable VL/HIV<sup>a</sup> (months)<sup>a</sup></b>	36.2 (± 30 SD) 26 (IQR 1-98)
<b>Raw score obtained from CEAT/HIV Questionnaire<sup>a</sup></b>	74.83 (± 9.3 SD) 76.5 (IQR 43-87)
<b>Score in percentage of CEAT/HIV Questionnaire<sup>a</sup></b>	81.14 (± 12.17 SD) 83.3 (IQR 36-97)
<b>Strict Adherence (≥ 85% by score in percentage of CEAT/HIV)<sup>a</sup></b>	
Yes	42%
No	58%

Note. HIV: Human Immunodeficiency Virus; aids: Acquired Immune Deficiency Syndrome; HAART, Highly Effective Antiretroviral Therapy; CD4: T CD4-positive lymphocytes; VL/HIV: HIV viral load.

<sup>a</sup> Continuous variables are presented as mean ± standard deviation (SD) and median with their interquartile range (IQR).

<sup>b</sup> The detection limit of the tests used to quantify VL/HIV has varied over the years, having been in most of the time below 400 copies/mL and in the last years, < 50 copies/mL.

3-1699) (Table 1). Of the 81 respondents, 59 (72.8%) had HIV viral load below the detection limit (< 50 copies/mL). (Data not shown). And the mean last HIV viral load logarithm (log) was 1.0 (SD ± 1.2) and median 1,0 log (IQR 1 to 5.54). In relation to the time of undetectable viral load, the mean was 36.2 months (SD ± 30) and the median 26 months (IQR 1-98) (Table 1).

Strict adherence (≥ 85% by the score of the transformed questionnaire CEAT/HIV) was detected in 34 patients (42%) (Data not shown). Average of adherence was 81.14% (SD ± 12) and median 83.3% (IQR 36-97) (Table 1).

## Univariate and multivariate analysis

Univariate analysis of the data is shown in Tables 2 and 3. It is noteworthy that variables with p-value < 0.1 and candidates for logistic regression model were: race/color, failure to take medication, age, years of study, per capita income and time of undetectable viral load. Since forgetfulness and failure to take the drugs were associated with each other, we chose to keep this last variable because of greater relevance.

After multivariate analysis by binary logistic regression remained significantly associated with strict adherence: years of study, with odds ratio (OR) for each additional year of study of 1.401 with a confidence interval of 95% (CI 95 %) from 1.098 to 1.788) and time of undetectable viral load (OR 1.035 for each month more and CI 95% 1.003 to 1.067) (Table 4).

## DISCUSSION

The evaluation of adherence to long-term care remains a major challenge worldwide. Moreover, there is no gold standard methodology for verification of adherence to HAART in patients living with HIV/aids, and the methodology used in most studies has been the use of questionnaires with self-report<sup>(13-32)</sup>. Some studies have also used questionnaires to obtain data through interviews conducted by trained researchers<sup>(33-37)</sup>.

It is found that mean adherence rates in different studies differ. This may be due to different study designs, different methods of measurement and definitions of adherence used and also by different contexts where patients are. Some use questionnaires (self-report) prepared by the authors<sup>(13,17,18,20,22,23)</sup>, or using standardized questionnaires validated by other<sup>(15,16,24,25,29-32)</sup>, and another have obtained the data through questionnaires in interviews<sup>(33-37)</sup>. It is worth noting that some measure the rate of compliance by percentage of drugs taken in the last two<sup>(19)</sup>, three<sup>(37)</sup>, four<sup>(20)</sup> or seven<sup>(18,23,33)</sup> days by patients.

CEAT-VIH questionnaire used in this study has been a powerful tool, useful and efficient way to detect adherence to HAART in different countries<sup>(29-32)</sup>, and also validated for use in Brazil<sup>(8)</sup>.

This study found that only 42% of patients achieved strict adherence (≥ 85% adherence by CEAT-VIH questionnaire), which can be regarded a sufficient percentage to therapeutic success. About the average of compliance obtained by scoring scale of the same instrument, it can be considered acceptable (81.14%). And regardless to mean score obtained by CEA-VIH of 74.83 ± 9.3 Standard Deviation (SD), it appeared similar to that observed by other authors using the same instrument: 74.89 ± 5.66 SD<sup>(8)</sup> and 75 ± 6 SD<sup>(37)</sup>, representing an insufficient overall adherence.

The percentage of adherence obtained by other authors was 73% by Gifford et al.<sup>(18)</sup>, 74% by Lignano et al.<sup>(37)</sup>, 74% by Blatt et al.<sup>(34)</sup>, 75.6% by Abellan et al.<sup>(13)</sup>, 70-89% by Haubrich et al.<sup>(17)</sup>, 74.4 to 79.4% by Eron et al.<sup>(16)</sup>, 77% by Kleberg et al.<sup>(20)</sup> and 81 to 88% by Murri et al.<sup>(22)</sup>. Other authors have shown lower rates of adherence: Kalichman et al.<sup>(19)</sup> 56%, Viciano et al.<sup>(25)</sup> 58.3%, Moatti et al.<sup>(21)</sup> 65%, Duong et al.<sup>(15)</sup> and Samet et al.<sup>(23)</sup> 67%. We emphasize that it is not possible to compare the above-mentioned percentage because it was acquired using different questionnaires, as well as designs and different definitions of adequate compliance.

Adverse events to antiretroviral therapy is one of the most frequent causes of poor adherence in some studies<sup>(36,37)</sup>. Otherwise



**Table 2** – Results of univariate analysis (categorical variables) in patients attended at HIV/aids outpatient clinic of Federal University of Espírito Santo, Vitória, ES, 2009 (n = 81).

Categorical Variables	Strict Adhesion		Univariate analysis <sup>a</sup>
	Yes (n = 34)	No (n = 47)	
<b>Gender</b>			
Male	21	29	0.995
Female	13	18	
<b>Race</b>			
White	7	15	0.094 <sup>b</sup>
Black	5	13	
Brown	22	19	
<b>Marital status</b>			
Single	15	25	0.722
Married	12	14	
Other	7	8	
<b>City of residence</b>			
Vitória	7	13	0.950
Serra	5	5	
Cariacica	7	8	
Viana	3	2	
Vila Velha	5	9	
Guarapari	2	3	
Other	5	7	
<b>Work situation</b>			
Unemployed	16	22	0.984
Employee	6	9	
Other	12	16	
<b>Does anyone know the HIV/aids diagnosis</b>			
Yes	29	43	0.481
No	5	4	
<b>Family status</b>			
Lives alone	8	8	0.468
Lives with someone	26	39	
<b>Concomitant diseases</b>			
Yes	12	20	0.510
No	22	27	
<b>Chronic hepatitis C</b>			
Yes	3	8	0.343
No	31	39	
<b>Hypertension</b>			
Yes	4	6	1.000
No	30	41	
<b>Dyslipidemia</b>			
Yes	2	5	0.693
No	32	42	
<b>HAART</b>			
With protease inhibitors (PI)	16	21	0.542
With non-nucleoside analogues (NNRTI)	17	21	
With PI e NNRTI	1	5	
<b>Concomitant medications</b>			
Yes	13	15	0.555
No	31	32	
<b>Failure in taking HAART</b>			
Yes	22	40	0.032
No	12	7	

Continues

**Table 2 (Continuation)** – Results of univariate analysis (categorical variables) in patients attended at HIV/aids outpatient clinic of Federal University of Espírito Santo, Vitória, ES, 2009 (n = 81).

Categorical Variables	Strict Adhesion		Univariate analysis <sup>a</sup>
	Yes (n = 34)	No (n = 47)	
<b>Failure due to forgetfulness</b>			
Yes	9	21	0.094 <sup>b</sup>
No	25	26	
<b>Failure due to being busy</b>			
Yes	4	9	0.372
No	30	38	
<b>Failure due to being away from home</b>			
Yes	8	17	0.224
No	26	30	
<b>Failure due to adverse effects</b>			
Yes	2	8	0.180
No	32	39	
<b>Smoking</b>			
Yes	16	21	0.832
No	18	26	
<b>Alcoholism</b>			
Yes	7	4	0.754
No	40	30	

Note. HIV: Human Immunodeficiency Virus; aids: Acquired Immune Deficiency Syndrome; HAART: Highly Effective Antiretroviral Therapy.

<sup>a</sup> the Chi-square test or Fisher's, as appropriate.

<sup>b</sup> p-value < 0.1, variables that entered the binary logistic regression model.

other reasons for not taking drugs, like forgetting, being away from home, change in routine, side effects, depression, or concomitant diseases and even lack of interest or “drug holiday” are also frequent causes for missed drug doses<sup>(7,38,39)</sup>. In this study, forgetfulness, being away from home, being busy, adverse events and changes in daily routine was the main causes for the failure in taking antiretroviral therapy. These findings are similar to those described in the literature<sup>(7,38,39)</sup>.

Adherence to antiretroviral therapy in this study was independently associated in multivariate analysis with time of undetectable viral load and years of study. It is possible that a longer time of study would facilitate a better understanding about the disease and its control leading to correct use of treatment, as it has been shown by other authors<sup>(5-7,19,26,33,34,36,37,39)</sup>. What probably occur in that scenario is the better understand of disease and treatment for those patients with higher education. Similarly, Abellan et al.<sup>(13)</sup> found that patients who were instructed by trained nurses about their treatment had better adherence and Guimarães et al.<sup>(36)</sup> found that greater degree of difficulty adhering to treatment occurred in patients with low understanding of medical advice.

Otherwise, Zago et al.<sup>(10)</sup> verified that that abandon to HAART were independent associated with illicit drug use, previous non-adherence of medication, last CD4 < 200 cells/mm<sup>3</sup> and last viral load higher than 1000 copies/mL. These results corroborates with ours just in lower viral loads (< 1,000 copies/mL for Zago et al. and undetectable for our study) predicting good adherence.

Due to large socioeconomic disparity that divides the population studied, we can infer this difference could be related to less

education or difficulties in accessing health services, factors that directly interfere with adherence to antiretroviral treatment. Kleeberg *et al.*<sup>(20)</sup> found low compliance associated with patients with low income and Reis *et al.*<sup>(29)</sup> found higher adherence in the highest social classes.

Low level of education can be so related to a lack understanding by the patient about severity of his health condition so that asymptomatic patients feel comfortable enough to not worry about correct use of medication. In addition, many patients due to workload added to their daily tasks, tend to allocate their health in a secondary role, which might also justify their failures.

Limitations of this study are those inherent to cross-sectional design, particularly regarding the vulnerability to selection bias

**Table 3** – Results of univariate analysis (continuous variables) in patients attended at HIV/aids outpatient clinic of Federal University of Espírito Santo, Vitória, ES, 2009 (n = 81).

Continuous Variables	Univariate Analysis p-value <sup>a</sup>
Age (years)	0.088 <sup>c</sup>
Years of study	0.008 <sup>d</sup>
Per capita mensal income (reais)	0.072 <sup>c</sup>
Number of tablets of HAART per day	0.125
Number of doses of HAART per day	0.553
Last CD4 (cel/mm <sup>3</sup> )	0.547
Last VL/HIV (copies/mL)	0.183
VL/HIV before HAART (copies/mL)	0.225
Time of undetectable VL/HIV <sup>b</sup> (months)	0.015 <sup>d</sup>

Note. HAART: Highly Effective Antiretroviral Therapy; CD4: T CD4-positive lymphocytes; VL/HIV: HIV viral load.

<sup>a</sup> The Student t test or Mann-Whitney test, as appropriate.

<sup>b</sup> The detection limit of the tests used to quantify VL/HIV has varied over the years, having been in most of the time below 400 copies/mL and in the last years, < 50 copies/mL.

<sup>c</sup> p-value < 0.1, variables that entered the binary logistic regression model.

<sup>d</sup> p-value < 0.05, significant and entered the binary logistic regression model.

**Table 4** – Results of multivariate analysis in patients attended at HIV/aids outpatient clinic of Federal University of Espírito Santo, Vitória, ES, 2009 (n = 81).

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	p-value	OR	CI 95%	p-value	Adjusted-OR	CI 95%
<b>Race</b>						
White		-	-		-	-
Black	0.094 <sup>a</sup>	1.21	0.30-4.76	0.65	1.76	0.14-20.94
Brown		0.40	0.13-1.19	0.24	2.93	0.47-18.27
<b>Age</b>	0.088 <sup>a</sup>			0.25	1.04	0.96-1.12
<b>Per capita mensal income</b>	0.072 <sup>a</sup>			0.19	1.00	1.00-1.00
<b>Failure in taking HAART</b>						
Yes	0.032 <sup>b</sup>	0.32	0.11-0.93	0.23	0.32	0.04-2.10
No		-	-		-	-
<b>Time of undetectable VL/HIV<sup>c</sup> (months)</b>	0.015 <sup>b</sup>			0.02 <sup>b</sup>	1.03	1.00-1.06
<b>Years of study</b>	0.008 <sup>b</sup>			0.006 <sup>b</sup>	1.40	1.10-1.78

Note. Multivariate analysis was performed by binary logistic regression model using the Enter method. OR: Odds Ratio; CI 95%: Confidence Interval 95%; HAART: Highly Effective Antiretroviral Therapy; VL/HIV: HIV viral load.

<sup>a</sup> p-value < 0.1.

<sup>b</sup> p-value < 0.05.

<sup>c</sup> The detection limit of the tests used to quantify VL/HIV has varied over the years, having been in most of the time below 400 copies/mL and in last years, < 50 copies/mL.

and misclassification. The possibility of response bias, owing to the tendency to provide socially acceptable answers, cannot be excluded. However, descriptive studies such as this can pave the way for analytical comparisons that will allow better understanding of adherence in different populations and plan strategies to minimized associated factors to non adherence.

Thus, interventions based on improvement education and instruction of patients should be performed leading to a better understanding of infection by patients through educational programs offered by multidisciplinary team responsible for their care. Must be remembered that time of undetectable viral load is associated with good adherence so that this laboratory technique can be used when there are doubts about the patients adherence to antiretroviral therapy.

Further studies are needed to confirm factors related to adherence to HAART regimen in other clinical settings, and to verify the effectiveness of possible intervention actions in these patients with poor adherence.

## CONCLUSION

Despite an acceptable mean adhesion, strict adherence was poor. Better adherence was associated with a higher educational level and longer virological suppression.

## Acknowledgments

We would like to thank the assistant physicians and all staff of the HUCAM Infectious Diseases Clinic, for their support.

## Conflict of interest

None.

## REFERENCES

1. AIDS epidemic update, 2009. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization (WHO). Available from: <http://www.unaids.org.br>. (Accessed october 1<sup>th</sup> 2011).
2. Reis AC, Santos EM, Cruz MM. A mortalidade por AIDS no Brasil: um estudo exploratório de sua evolução temporal. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2007; 16(3):195-205.

3. The antiretroviral therapy cohort collaboration. Prognosis of HIV-1 infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007;21:1185-97.
4. Hammer SM. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008;300(5):555-70.
5. Mehta S, Moore R, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*; 1997;11:1665-1670.
6. Williams A, Friedland G. Adherence, compliance, and HAART. *Aids Clin Care* 1997;7:51-58.
7. Chesney MA. Factors Affecting Adherence to Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Disease*. 2000;30(Suppl. 2):S171-6.
8. Remor E, Milner-Moskovics J, Preussler G. Adaptação brasileira do "Cuestionario para la evaluación de la adhesión al tratamiento antiretroviral". *Rev Saúde Pública*. 2007;41(5):685-94.
9. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
10. Zago AM, Morelato P, Endringer EA, Dan GF, Ribeiro EM, Miranda AE. Abandonment of antiretroviral therapy among HIV-positive patients attended at the reference center for HIV/AIDS in Vitória, Brazil. *JIAPAC*. 2012;11(1):5-8.
11. Monforte AA, Testa L, Adorni F, Chiesa E, Bini T, Moscatelli GC et al. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS*. 1998;12:1631-37.
12. Remor E. Manual para la evaluación de La adhesión al tratamiento antiretroviral em personas com infección por VIH y SIDA. Guia para El usuário Del Cuestionario para La evaluación de La adhesión al tratamiento antiretroviral em personas com infección por VIH y SIDA (CEAT-VIH). Madrid: [unkown publisher]; copyright 2001-2009. ISBN pendiente.
13. Abellan J, Garrote M, Pulido F. Evaluation of adherence to a triple antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *Eur J Intern Med*. 1999;10:202-5.
14. Arnsten J, Demas P, Gourevitch M. Adherence and viral load in HIV. Infected drug users: comparison of self-report and medication event monitors (MEMS). *Actas de la 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses Opportunistic Infections*. 2000; comunicacion 69, p. 88.
15. Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M et al. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. *Clin Infect Dis*. 2001;33:386-92.
16. Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, Becker S, Sawyer GA, Fisher RL et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *AIDS*. 2000;14:671-81.
17. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response California Collaborative Treatment Group. *AIDS*. 1999;13:1099-107.
18. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23:386-95.
19. Kalichman SC, Ramachandran B, Catz S. Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy. *J Gen Intern Med*. 1999;14:267-73.
20. Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee SA, Detels R, Kingsley L, Jacobson LP. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26:82-92.
21. Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. *AIDS*. 2000;14:151-5.
22. Murri R, Ammassari A, Gallicano K, De Luca A, Cingolani A, Jacobson D et al. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24:123-8.
23. Samet JH, Libman H, Steger KA, Dhawan RK, Chen J, Shevitz AH et al. Compliance with zidovudine therapy in patients infected with human immunodeficiency virus, type 1: a cross-sectional study in a municipal hospital clinic. *Am J Med*. 1992;92:495-502. Doi:10.1016/0002-9343(92)90746-X.
24. Wu AW, Yu-Isenberg K, McGrath M, Jacobson D, Gilchrist K. Reliability, validity and feasibility of touch screen administration of quality of life and adherence instruments in an HIV outpatient clinic. *Actas del XIII International AIDS*. (TuPpD1274). Durban, 2000.
25. Viciano P, Rubio R, Ribera E, Knobel H, Iribarren JA, Arribas JR et al. *Enferm infecc microbiol clin*. 2008;26(3):127-34.
26. Ceccato MGB, Acurcio FA, Vallano A, Cesar CC, Guimaraes MDC. Evaluacion de factores asociados a La comprension Del tratamiento em pacientes que inician La terapia antirretroviral. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2009;27(1):7-13. Doi:10.1016/j.eimc.2008.05.003
27. Gordillo V, Del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemograficad psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13(13):124-33.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV/Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.130 p. (Série A. Normas e Manuais técnicos) (Séries Manuais; n. 84).
29. Reis AC, Lencastre L, Guerra MP, Remor E. Adaptação portuguesa do questionário para a avaliação da adesão ao tratamento anti-retroviral (CEAT-VIH). *Psicologia, saúde e doenças*. 2009;10(2):175-191.
30. Remor E. Valoracion de La adhesion al tratamiento antirretroviral em pacientes VIH +. *Psicothema*. 2002;14(3):262-67.
31. Remor E, Penedo FJ, Shen B-J, Schniederman N. Perceived stress is associated with CD4 cell decline in men and women living with HIV/Aids in Spain. *AIDS Care*. 2007;19(2):215-19. Doi: 10.1080/09540120600645570.
32. Tafur-Valderrama E, Ortiz C, Alfaro CO, Garcia-Jimenez E, Faus MJ. Adaptacion Del "Cuestionario de evaluation de La adhesion al tratamiento antirretroviral" CEAT-VIH para su uso no Peru *Ars Pharm*. 2008;49(3):183-98.
33. Carvalho CV, Merchan-Hamann E, Matsushita R. Determinantes da adesão ao tratamento anti-retroviral em Brasília, DF: um estudo caso-controlado. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007;40(5):555-65.
34. Blatt CR, Citadin CB, Souza FG, Galato D. Avaliação da adesão aos anti-retrovirais em um município no Sul do Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009;42(2):131-36.
35. Melchior R, Nemes MIB, Alencar TMD, Burchalla CM. Challenges of treatment adherence by people living with HIV/Aids in Brazil. *Revista saúde publica*. 2007;41:87-93.
36. Guimaraes MDC, Rocha GM, Campos LN, Freitas FMT, Gualberto FAZ, Teixeira RAR et al. Difficulties reported by HIV-infected patients using antiretroviral therapy in Brazil. *Clinics*. 2008;63(2):165-72.
37. Lignani Junior L, Greco D, Carneiro M. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/Aids. *Rev. Saúde Pública*. 2001;35(6):495-501.
38. Hales G, Mitchell J, Smith DE, Kippex S. Validity of patient questioning versus pill count as an assessment of compliance 'abstract 32373'. In: Program and abstracts of the 12<sup>th</sup> World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia; 1998. (Abstract 149).
39. Tuldra A, Ferrer MJ, Rodriguez C, Bayes R, Burger D, Clotet B. A proposed model to predict compliance with antiretroviral therapy 'abstract I-177'. In: Program and abstracts of the 38<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego). Washington, DC: American Society for Microbiology; 1998:421.
40. Puigventos F, Riera M, Delibes M, Peñaranda M, Fuente L, Boronat A. Estudios de adherencia a los fármacos antirretrovirales. Uma revision sistemática. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(4):130-7.

**Address to correspondence:**

**JANAINA AS CASOTTI**

Ambulatório de Doenças Infecciosas (casa 5, fundos)

HUCAM - UFES, Santos Dumont, Vitória, Brazil

Email: janainacasotti@yahoo.com.br

Tel: +55 27 3335-7188, Fax: +55 27 3335-7406

Received on: 12.11.2011

Approved in: 08.03.2012

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E SOROLÓGICAS CONFLITANTES DE SÍFILIS EM COINFEÇÃO PELO HIV

## CLINICAL MANIFESTATION OF SYPHILIS AND SEROLOGICAL CONFLICT IN COINFECTION WITH HIV

Felipe L Oliveira<sup>1</sup>, Karen Benicio<sup>2</sup>, Gisele Cerutti<sup>3</sup>, Natallia B Natividade<sup>4</sup>,  
José Augusto C Nery<sup>5</sup>

### RESUMO

A sorologia não treponêmica possui grande valor no diagnóstico e acompanhamento terapêutico da sífilis, porém pacientes coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana podem desenvolver respostas que suscitam dúvidas quanto à sua interpretação em relação aos resultados, podendo ser falso-negativas ou falso-positivas. Assim, os clínicos devem estar atentos a manifestações dermatológicas indicativas de sífilis, dando continuidade à conduta diagnóstica, de forma a não retardar o tratamento, evitando maiores danos ao paciente. Este relato avalia a conduta adotada frente a um paciente com clínica sugestiva de sífilis secundária com VDRL inicialmente negativo e HIV-positivo, desenvolvendo, após introdução da penicilina, títulos crescentes de VDRL.

**Palavras-chave:** sífilis, sífilis secundária, infecção pelo HIV, sorologia não treponêmica, coinfeção HIV-sífilis, DST

### ABSTRACT

The nontreponemal serology have great value in the diagnosis of secondary syphilis, but the patients coinfecting with human immunodeficiency virus may develop abnormal responses before antigenic stimulation and therefore produce false-negative serologic responses or some false-positive infections, including syphilis. Thus, clinicians should be alert to skin lesions suggestive of syphilis and proceed performing diagnostic tests, and not delay treatment to avoid further damage to the patient. This report assesses the conduct adopted front of the patient with symptoms suggestive of secondary syphilis with VDRL initially negative and HIV positive, developing, after the introduction of penicillin, increasing titers of VDRL.

**Keywords:** syphilis, secondary syphilis, HIV-infection, nontreponemal serology, coinfection HIV-syphilis, STD

## INTRODUÇÃO

A sífilis, doença infectocontagiosa transmitida pela via sexual e verticalmente durante a gestação, tem como agente etiológico o *Treponema pallidum*, acomete praticamente todos os órgãos e sistemas e apesar de ter tratamento eficaz e de baixo custo, mantém-se como problema de saúde pública. Atualmente a sífilis e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) estão frequentemente associados, já que afetam grupos semelhantes, assim as duas doenças influenciam-se de diversas formas.

Nas áreas geográficas em que a prevalência do HIV é alta, os pacientes que têm sífilis devem ser retestados para o HIV após 3 meses, caso o resultado do primeiro teste tenha sido negativo. Em cerca de 1 a 2% dos pacientes portadores da coinfeção ocorre o chamado fenômeno prozona, que gera resultados falso-negativos em testes não treponêmicos, como o VDRL, mesmo com o paciente apresentando clínica de sífilis secundária.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Homem com 33 anos de idade, internado na 7ª enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, correspondente ao setor de doenças infectoparasitárias, em fevereiro de 2011, com

queixa de “tosse, febre e fraqueza”. Ao término da anamnese foram analisadas as seguintes informações colhidas e relacionadas ao posterior exame físico e laboratorial do paciente: episódios febris vespertinos aferidos (de aproximadamente 40°C), iniciados há cerca de 6 meses, que persistiam até 12 dias de internação, que responderam com o uso de antipiréticos, tosse seca iniciada em setembro acompanhada por episódios de êmese induzidos pela própria intensidade da tosse e perda ponderal de aproximadamente 15 kg em 6 meses. Informou atividade bissexual e relações sexuais sem uso de preservativos.

Ao exame físico: linfonodos em cadeia cervical e submandibular palpáveis, móveis, de aproximadamente 2-3 cm, de consistência fibroelástica, sem sinais flogísticos, estado geral regular, murmúrio vesicular diminuído difusamente com presença de estertores crepitantes em ambas as bases e sibilos em ápice, sem alterações nos demais sistemas. Ao proceder a inspeção dermatológica foram encontradas lesões papulosas disseminadas pelo tronco (**Figura 1**) e lesões ulceradas com bordas bem definidas e fundo vermelho-vivo em região perianal, altamente sugestivas de condiloma plano (**Figura 2**), podendo ser também uma associação entre o cancro da fase primária da sífilis e o condiloma plano típico do secundarismo da doença.

Foram realizados exames complementares como teste anti-HIV e teste não treponêmico (VDRL) para investigar uma possível sífilis associada ao HIV. Diante de clínica sugestiva foi estabelecido tratamento inicial com penicilina benzatina 2.4000 UI IM a cada 7 dias, durante 3 semanas, mostrando boa resposta, com regressão das lesões em tronco e perianal em poucos dias.

Os resultados dos testes ELISA e *western blot* foram reagentes, sendo o paciente em questão HIV-positivo. Entretanto, o resultado do primeiro teste não treponêmico (VDRL), feito no paciente, foi não reagente. Em segundo momento (após o início do tratamento

<sup>1-4</sup> Estagiários do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay (IDPRDA) – Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, RJ.

<sup>5</sup> Chefe do Setor de Dermatologia Sanitária do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay (IDPRDA) – Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, RJ.

Santa Casa da Misericórdia RJ – Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay. Enfermaria 7 – Doenças Infectoparasitárias.

Afiliação Institucional dos Autores: Universidade Gama Filho do Rio de Janeiro.



**Figura 1** – Lesões eritematopapulosas disseminadas em tronco.

com penicilina benzatina), o teste não treponêmico foi repetido, sendo positivo (1/32). De modo a corroborar o diagnóstico de sífilis, foi feito um novo VDRL, obtendo novo resultado positivo (1/64). Foram realizados outros exames complementares, como biópsia da lesão perianal, teste de escarro para tuberculose (negativo), ultrassonografia da região cervical (evidenciou múltiplas linfonodomegalias em cadeia cervical direita e submandibulares) e radiografia de tórax, dentro dos parâmetros da normalidade.

## DISCUSSÃO

Diante de suspeitas clínico-dermatológicas levantadas acerca de sífilis no paciente em questão HIV-positivo, torna-se indispensável mencionar que a coinfecção entre ambas as doenças sexualmente transmissíveis em questão é frequente e que tais patologias se afetam mutuamente de diversas maneiras<sup>(1)</sup>. Assim, deve ser oferecido a todo paciente com sífilis o teste sorológico do HIV e vice-versa<sup>(2)</sup>, na tentativa de um diagnóstico de coinfecção rápido, possibilitando tratamento direcionado para ambas as doenças. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde, há aproximadamente 900.000 novos casos de sífilis anualmente no Brasil<sup>(3)</sup>, e este fato reitera a necessidade de vigilância.

Proporcionalmente, o número de pacientes HIV-positivo que possuem apresentações clínicas da fase secundária da sífilis é maior, sendo estas geralmente mais agressivas, apresentando sintomas constitucionais mais marcantes e erupções cutâneas atípicas e exuberantes<sup>(4)</sup>. Observam-se, em nosso paciente, lesões cutâneas eritematosas disseminadas pelo tronco, típicas da lues secundária, em associação a adenomegalias, que representam também uma das apresentações mais características desta fase e podem preceder as erupções cutâneas<sup>(4)</sup>. Lesões mucocutâneas, como o condiloma plano observado, ocorrem em cerca de 40-50% dos pacientes<sup>(5)</sup> e constituem a lesão mais infecciosa da sífilis<sup>(6)</sup>. Rompallo *et al.* concluíram que pacientes com história progressiva de lues se encontram mais suscetíveis ao desenvolvimento do condiloma plano, ao se reinfectarem<sup>(7)</sup>.



**Figura 2** – Lesões ulceradas em região perianal do paciente, manifestação do secundarismo da sífilis.

Indiscutível é que a sífilis ainda representa um sério problema de saúde pública quando pensamos em doenças sexualmente transmissíveis, fato corroborado pela sua possibilidade de coinfecção com o HIV e pelos sérios efeitos que os diferentes estágios da doença podem causar ao paciente infectado, caso o tratamento adequado não seja estabelecido. Logo, há uma grande importância no reconhecimento precoce da sífilis em qualquer paciente. Seguindo este pensamento, é de grande valia o uso da sorologia não treponêmica representada por VDRL e RPR, ambos importantes para diagnóstico e seguimento pós-terapêutico destes pacientes. Na maioria dos indivíduos imunocompetentes, assim como majoritariamente naqueles infectados pelo HIV, o VDRL e o FTA-ABS são sempre positivos em casos de sífilis secundária sendo, portanto, um marco diagnóstico da doença<sup>(8)</sup>.

No entanto, a resposta sorológica à infecção pelo *Treponema pallidum* em pacientes HIV-positivo parece não ser muito bem definida, demonstrando a discreta possibilidade de resultados falso-negativos e falso-positivos de VDRL, já que foi mostrado que a resposta proliferativa a antígenos e mitógenos é reduzida nestes pacientes<sup>(9)</sup> e o comprometimento da resposta aos antígenos polisacarídeos e proteicos também foi relatado<sup>(9)</sup>.

Em nosso paciente, a desconfiança foi gerada por uma sorologia positiva para o HIV, acompanhada pelo primeiro VDRL negativo, diante de uma clínica cutânea exuberante e altamente sugestiva de sífilis. Tal discordância clínico-laboratorial pode ser baseada em um erro laboratorial, não caracterizando *per se* um fenômeno prozona. Todavia, os clínicos devem estar atentos a este fenômeno, que ocorre quando há excesso de anticorpos no soro, inativando a aglutinação e aparentando uma amostra não reativa para a prova não treponêmica<sup>(10)</sup>. As titulações podem estar falso-negativas pela depressão da imunidade humoral ou podem estar muito elevadas devido à estimulação clonal das células B<sup>(10)</sup>.

Inúmeros fatores podem levar ao aumento da incidência do fenômeno prozona em pacientes infectados pelo HIV. Dentre estes, destaca-se o grupo de risco representado por homens que

mantêm relações sexuais com outros homens, sendo descrito na literatura que, no Brasil, tal grupamento possui risco 29 vezes maior de ser infectado, se comparado com a população geral<sup>(11)</sup>. Além disso, nos estágios iniciais da aids (como no caso do noso paciente), a função anômala das células B pode levar a uma superpopulação de anticorpos em resposta a um antígeno<sup>(10)</sup>. Desta forma, um excesso de anticorpos produzido em resposta a uma nova infecção, no caso a sífilis, pode levar à inibição da floculação nos testes não treponêmicos causando o fenômeno prozona.

Uma associação entre resultados falso-positivos para testes não treponêmicos (VDRL) e infecção pelo HIV em homens também tem sido discutida. Relatos na literatura mostram que, na população em geral, essa prevalência de falso-positivos é muito menor, de 1-2%<sup>(12)</sup>. A explicação para a elevada probabilidade de VDRL falso-positivos em pacientes infectados pelo HIV ainda não é clara. Estudos justificam tal fato devido a uma ativação policlonal de células B induzida pelo HIV<sup>(10)</sup>. Esse fenômeno pode justificar a presença de imunoglobulinas inespecíficas que reagiriam com o teste não treponêmico, resultando em falso-positivos.

Desconsiderando a possibilidade de fenômeno prozona, é válido mencionar que, em estudo recente, resultados que apresentavam déficit de acurácia foram atribuídos principalmente aos seguintes fatores: interpretação imprópria dos resultados do teste, temperatura imprópria para sua realização e, finalmente, a não adesão aos protocolos de teste e procedimentos internos de controle de qualidade<sup>(13)</sup>. Ressalta-se ainda que funcionários inexperientes podem demonstrar dificuldade em determinar os níveis apropriados de reatividade do teste, especialmente na faixa negativa a mínimo reator<sup>(13)</sup>.

Diante da probabilidade de erros humano-laboratoriais na interpretação dos testes e certa frequência de resultados falso-negativos e falso-positivos para testes VDRL em pacientes coinfectados, reforça-se a importância da realização de novas sorologias não treponêmicas quando diante de clínica altamente sugestiva de sífilis, e da adoção de um tratamento precoce a fim de evitar complicações da doença.

### Conflito de interesses

Não há conflito de interesses a declarar.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mandel G, Bennet J, Dolin R. *Treponema pallidum* (Syphilis). Principles and practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. 2005; chapter 235.

2. Karumudi U, Augenbraun M. Syphilis and HIV: a dangerous duo. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3(5):825-31.

3. Brazilian Ministry of Health. STD incidence estimation in Brazil report. Brazilia: Brazilian Ministry of Health, National STD/AIDS program, 2004.

4. Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A, Riesenber K. Syphilis and HIV coinfection. *Eur J Intern Med*. 2009;20(1):9-13.

5. Deshpande DJ, Nayak CS, Mishra SN, Dhurat RS. Verrucous condyloma lata mimicking condyloma acuminata: An unusual presentation. *Indian J Sex Transm Dis*. 2009;30(2):100-2.

6. Mullooly C, Higgins SP. Secondary syphilis: the classical triad of skin rash, mucosal ulceration and lymphadenopathy. *Int J STD AIDS*. 2010;21(8):537-45.

7. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis*. 2001;28:158-65.

8. Fenton KA, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21<sup>st</sup> century. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(4):244-53.

9. Khoury G, Rajasuriar R, Cameron PU, Lewin SR. The role of naïve T-cells in HIV-1 pathogenesis: an emerging key player. *Clin Immunol*. 2011;141(3):253-67.

10. Smith G, Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 coinfection. *South Med J*. 2004;97(4):379-82.

11. Baral S, Sifakis F, Cleghorn F et al. Elevated risk for HIV infection among men who have sex with men in low- and middle-income countries 2000-2006: a systematic review. *Plos Med*. 2010;4:e339.

12. Augenbraun MH, DeHovitz JA, Feldman J, Clarke L, Landesman S, Minkoff HM. Biological false-positive syphilis test results for women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1994;19(6):1040-4.

13. Gupta SM, Bala M, Muralidhar S, Ray K. Evaluation of test results of microbiology laboratories of North India for standard tests for syphilis under an external quality assurance scheme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(5):461-8.

### Endereço para correspondência:

**FELIPE LADEIRA DE OLIVEIRA**

R. Conselheiro Aufran, 35, aptº 805

Vila Isabel, Rio de Janeiro – RJ

E-mail: oliveiraflmed@gmail.com / lipeoliveira1@hotmail.com

Recebido em: 15.02.2012

Aprovado em: 16.03.2012

# SIGNIFICADO HISTOLÓGICO DE CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS NO PROGRAMA DE PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO

## *HISTOLOGIC SIGNIFICANCE ATYPICAL GLANDULAR CELLS OF THE PROGRAM FOR PREVENTION OF CERVICAL CANCER IN THE CITY OF RIO DE JANEIRO*

Aluno: Jorge Eduardo Torrez Sainz – Orientador: Prof. Dr. Gutemberg Leão de Almeida Filho – Banca: Gutemberg Leão de Almeida Filho (Presidente), Mauro Romero Leal Passos e Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães.

**Curso: Mestrado em Medicina do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas,  
da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Trabalho apresentado e Aprovado em 02/03/2012.**

### RESUMO

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência da citologia de AGC e analisar o significado histológico desta na área programática AP-5.1 do município do Rio de Janeiro. Trata-se de um estudo transversal, onde foram analisados exames citopatológicos utilizando os dados informatizados do SITEC/INCA/MS, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2008. No referido período foram registrados, nos arquivos do SITEC, laudos citológicos de 132.147 mulheres rastreadas na AP-5.1. Deste total, 533 citologias tiveram diagnóstico inicial de AGC, o que representou uma prevalência 0,4%. Considerando-se a idade, 79,2% (417/533) das mulheres com primeira e 82,6% (19/23) com segunda citologia de AGC encontravam-se na faixa etária entre 25 e 54 anos. Um total de 69,4% (370/533) das mulheres foi submetido à colposcopia e a nova coleta para citologia. A taxa de não comparecimento foi de 30,6% (163/533). Nessas novas citologias, evidenciaram-se 67,5% (250/370) de citologias normais, 24,5% (91/370) de atípicas em células escamosas e apenas 7,8% (29/370) de atípicas em células glandulares de gravidade variável. Das 23 mulheres com segunda citologia de AGC, 43,5% (10/23) apresentaram histologia normal, 43,4% (10/23), lesão escamosa, 8,7% (2/23) de adenocarcinoma invasor e em 4,34% (1/23) o laudo histológico foi inconclusivo. Em conclusão, a prevalência de AGC na AP-5.1 foi baixa. A maioria das mulheres com citologia de AGC tinha laudo histológico de normalidade ou lesão escamosa e as correspondentes lesões histológicas incidiram com maior frequência sobre mulheres adultas jovens. Embora a minoria das lesões tenha sido de origem glandular, esta foi, significativamente, mais grave por ser invasora. Mulheres com citologia de AGC devem continuar a investigação com colposcopia e biópsia dirigida, pois podem apresentar lesões escamosas ou glandulares graves.

**Palavras-chave:** adenocarcinoma *in situ*; adenocarcinoma endocervical; células glandulares atípicas; células escamosas atípicas; neoplasia cervical glandular; sistema Bethesda.

### ABSTRACT

The objective of this study was to identify the prevalence of AGC pap smears with subsequent biopsy correlation in the program area AP-5.1 of Rio de Janeiro city. This is a cross-sectional study, which analyzed cytopathologic records, using the computerized data SITEC/INCA/MS, from January 2002 to December 2008. In that period 132,147 exams from the screened women, were recorded in the archives of SITEC. Of this total, 533 had an initial cytologic diagnosis of AGC with an overall prevalence of 0.4%. Considering the age, 79.2% (417/533) of women with first and 82.6% (19/23) with second AGC cytology ranged from 25 to 54 years. A total of 69.4% (370/533) of women underwent colposcopy and a second pap smear. The non-attendance rate was 30.6% (163/533). The new cytological results revealed that 67.5% (250/370) of the pap smears were normal, 24.5% (91/370) were represented by atypical squamous cells and only 7.8% (29/370) by atypical glandular cells of varying severity. Among the 23 women with second AGC cytology, 43.5% (10/23) had normal histology, 43.4% (10/23) had squamous lesion, 8.7% (2/23) had invasive adenocarcinoma and 4.34% (1/23) the result was inconclusive. In conclusion, the prevalence of the AGC in the AP-5.1 was low. Most women with AGC cytology result had normal histology or squamous lesions which focused more often on young adult women. Although the minority of the lesions were derived from glandular epithelium, it was significantly worse because it was invasive. Women with AGC cytology should continue the investigation with colposcopy and directed biopsy because they may present serious squamous or glandular lesions.

**Keywords:** adenocarcinoma *in situ*; endocervical adenocarcinoma; atypical glandular cells; atypical squamous cells; cervical glandular neoplasia; Bethesda system.

# REQUISITOS UNIFORMES PARA MANUSCRITOS SUBMETIDOS ÀS REVISTAS BIOMÉDICAS: EDIÇÃO E REDAÇÃO DE PUBLICAÇÕES BIOMÉDICAS

ATUALIZADOS EM ABRIL DE 2010

## ÉTICA DE PUBLICAÇÃO: PATROCÍNIO, AUTORIA E RESPONSABILIDADE: COMITÊ INTERNACIONAL DE EDITORES DE REVISTAS MÉDICAS

As seguintes informações estão disponíveis para serem vistas e impressas em formato pdf:

### I. Declaração de Propósito

- A. Sobre os Requisitos Uniformes
- B. Usuários Potenciais dos Requisitos Uniformes
- C. Como Usar os Requisitos Uniformes

### II. Considerações Éticas na Conduta e no Relato de Pesquisa

- A. Autoria e Contribuição
  1. Autores Responsáveis pelo Artigo
  2. Colaboradores Citados nos Agradecimentos
- B. Editoração
  1. O Papel do Editor
  2. Liberdade Editorial
- C. Revisão por Pares
- D. Conflitos de Interesse
  1. Potenciais Conflitos de Interesse Relacionados ao Comprometimento de Autores Individuais
  2. Potenciais Conflitos de Interesse Relacionados ao Projeto de Apoio
  3. Potenciais Conflitos de Interesse Relacionados ao Comprometimento de Editores, à Equipe da Revista ou aos Revisores
- E. Privacidade e Confidencialidade
  1. Pacientes e Participantes do Estudo
  2. Autores e Revisores
- F. Proteção dos Seres Humanos e dos Animais na Pesquisa

### III. Aspectos Editoriais e de Publicação Relacionados às Revistas Biomédicas

- A. Obrigação de Publicar Estudos Negativos
- B. Correções, Retratações e “Expressões de Preocupação”
- C. Direitos Autorais
- D. Sobreposição de Publicações
  1. Submissão Múltipla
  2. Publicação Redundante
  3. Aceitação de Publicação Secundária
  4. Manuscritos Concorrentes Baseados no mesmo Estudo
    - a. Diferenças nas Análises ou Interpretações
    - b. Diferenças nos Métodos de Relato ou Resultados
  5. Manuscritos Concorrentes Baseados no mesmo Banco de Dados
- E. Correspondência
- F. Suplementos, Questões-Tema e Série Especial

### G. Editoração Eletrônica

- H. Publicidade
- I. Revistas Médicas e os Meios de Comunicação
- J. Obrigatoriedade do Registro de Ensaios Clínicos

### IV. Preparação e Submissão de Manuscrito

- A. Preparando um Manuscrito para Submissão às Revistas Biomédicas
  1. a. Princípios Gerais
    - b. Diretrizes para Relatórios de Estudo Específico
  2. Página-Título
  3. Página de Notificação de Conflitos de Interesse
  4. Resumo e Palavras-chave
  5. Introdução
  6. Métodos
    - a. Seleção e Descrição dos Participantes
    - b. Informações Técnicas
    - c. Estatística
  7. Resultados
  8. Discussão
  9. Referências
    - a. Considerações Gerais sobre as Referências
    - b. Estilo e Formato das Referências
  10. Tabelas
  11. Ilustrações (Figuras)
  12. Legendas para Ilustrações (Figuras)
  13. Unidades de Medida
  14. Abreviaturas e Símbolos
- B. Envio do Manuscrito à Revista

### V. Referências

- A. Referências Impressas Citadas neste Documento
- B. Outras Fontes de Informações Relacionadas às Revistas Biomédicas

### VI. Sobre o Comitê Internacional de Editores Médicos

### VII. Autores dos Requisitos Uniformes

### VIII. Uso, Distribuição e Tradução dos Requisitos Uniformes

### IX. Resultados



## I. DECLARAÇÃO DE PROPÓSITO

### I. A. Sobre os Requisitos Uniformes

Um pequeno grupo de editores das principais revistas médicas reuniu-se informalmente em Vancouver, *British Columbia*, em 1978, para estabelecer diretrizes para o formato dos manuscritos submetidos às suas revistas. Este grupo ficou conhecido como o Grupo de Vancouver. Seus requisitos para manuscritos, incluindo formatos para referências bibliográficas desenvolvidos pela *National Library of Medicine* (NLM), foram publicados pela primeira vez em 1979. O Grupo de Vancouver expandiu-se e evoluiu para o Comitê Internacional de Editores Médicos, *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), que se reúne anualmente. O ICMJE foi gradualmente ampliando suas preocupações para incluir princípios éticos relacionados à publicação em revistas biomédicas.

O ICMJE produziu várias edições dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas. Ao longo dos anos, surgiram questões que vão além da preparação do manuscrito, resultando no desenvolvimento de uma série de declarações em separado sobre a política editorial. Todo o documento sobre requisitos uniformes foi revisto em 1997; seções foram atualizadas em maio de 1999 e em maio de 2000. Em maio de 2001, o ICMJE revisou as seções relacionadas ao potencial conflito de interesses. Em 2003, o Comitê revisou e reorganizou todo o documento e incorporou-o às demonstrações em separado ao texto. O Comitê preparou a presente revisão em 2010.

O conteúdo total dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos aos Periódicos Biomédicos pode ser reproduzido para fins educacionais, sem fins lucrativos, respeitando os direitos do autor; o comitê encoraja a distribuição do material.

Revistas que concordam em usar os requisitos uniformes são encorajadas a declarar em suas instruções aos autores que suas necessidades estão em conformidade com o Requisito Uniforme e citar esta versão. Revistas que desejam ser listadas no *site* [www.icmje.org](http://www.icmje.org) como uma publicação que segue os requisitos uniformes devem contatar a secretaria do ICMJE.

O ICMJE é um pequeno grupo de trabalho das revistas médicas, em geral, e não uma organização aberta. Ocasionalmente, o ICMJE irá convocar um novo membro ou convidado quando a comissão considerar que a revista ou organização oferecerá uma nova perspectiva. As organizações associativas abertas para os editores e outras publicações biomédicas incluem a Associação Mundial de Editores Médicos, [www.wame.org](http://www.wame.org), o Conselho de Editores Científicos ([www.councilscienceeditors.org/](http://www.councilscienceeditors.org/)), e a Associação Europeia de Editores Científicos ([www.ease.org.uk](http://www.ease.org.uk)).

### I. B. Usuários Potenciais dos Requisitos Uniformes

O ICMJE criou os Requisitos Uniformes principalmente para ajudar os autores e editores em sua tarefa mútua de criação e distribuição precisa, clara e de fácil acesso aos relatórios de estudos biomédicos. As seções iniciais dirigem-se aos princípios éticos relacionados ao processo de avaliação, para melhorar a publicação de manuscritos em periódicos biomédicos e as relações entre editores e autores, revisão de pares e os meios de comunicação. As últimas seções tratam de aspectos mais técnicos da preparação e apresentação de manuscritos. O ICMJE acredita que todo o documento é relevante, no que diz respeito a ambos, autores e editores.

Requisitos Uniformes podem fornecer, a muitas partes intervenientes – revisores, editores, a mídia, os pacientes e suas famílias, e leitores em geral – um discernimento útil à autoria biomédica e ao processo de edição.

### I. C. Como Usar os Requisitos Uniformes

Os requisitos uniformes declaram os princípios éticos na conduta e elaboração de relatórios de pesquisa e fornecem recomendações relacionadas a elementos específicos de edição e escrita. Estas recomendações são baseadas em grande parte na experiência compartilhada de um número moderado de editores e autores, reunida ao longo de muitos anos, em vez de resultados de investigação metódica e planejada, que aspira ser “baseada em evidências”. Sempre que possível, as recomendações são acompanhadas por uma lógica que as justifique; tais como, o documento serve a um propósito educacional.

Autores acharão útil seguir as recomendações neste documento, sempre que possível, porque, como descrito nas explicações, isso melhora a qualidade e clareza do relato em originais submetidos a qualquer revista, bem como a facilidade de edição. Ao mesmo tempo, cada revista tem requisitos editoriais adequados especificamente para seus propósitos. Autores, portanto, precisam familiarizar-se com as Instruções aos Autores, específicas para a revista que escolheram para seu manuscrito – por exemplo, os temas adequados para aquela revista e os tipos de artigos que podem ser submetidos (por exemplo, artigos originais, revisões, ou relatos de casos) – e devem seguir as instruções.

## II. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS NA CONDUTA E NO RELATO DA PESQUISA

### II. A. Autoria e Contribuição

#### II. A. 1. Autores Responsáveis

Um “autor” é geralmente considerado como sendo alguém que fez substanciais contribuições intelectuais para um estudo publicado, e a autoria biomédica continua a ter importantes implicações acadêmicas, sociais e financeiras (1). *Um autor deve assumir a responsabilidade de pelo menos um componente do trabalho, e ser capaz de identificar quem é responsável pelos outros componentes, e idealmente, deve estar confiante na capacidade de seus coautores e em sua integridade.* No passado, os leitores raramente recebiam informações sobre contribuições aos estudos de pessoas listadas como autores ou nos Agradecimentos (2). Algumas revistas agora solicitam e publicam informações sobre as contribuições de cada pessoa nomeada por ter participado de um estudo apresentado, pelo menos para o original de pesquisa. Os editores são fortemente encorajados a desenvolver e implementar uma política de contribuição, bem como uma política de identificação de quem é responsável pela integridade do trabalho como um todo.

Embora as políticas de contribuição e responsabilidade obviamente removam muito da ambiguidade em torno das contribuições, eles deixam a questão não resolvida da quantidade e qualidade da contribuição que qualifica a autoria. O ICMJE recomenda os seguintes critérios para autoria; estes critérios ainda são apropriados para revistas que distinguem autores de outros contribuidores.

- O crédito de autoria deve ser baseado em 1) substanciais contribuições para a concepção e aquisição de design, de dados, análise ou interpretação de dados, 2) elaboração do artigo ou revisão

crítica do conteúdo intelectual e 3) aprovação final da versão a ser publicada. Os autores devem atender às condições 1, 2 e 3.

- Quando um grupo multicêntrico grande conduz o trabalho, o grupo deve identificar os indivíduos que aceitaram a responsabilidade direta pelo manuscrito (3). Estes indivíduos devem satisfazer plenamente os critérios de autoria/contribuição, definidos acima, e os editores solicitarão que esses indivíduos definam o autor específico da revista e o conflito de interesses das formas de divulgação. Ao apresentar um manuscrito de autoria de um grupo, o autor correspondente deve indicar claramente a citação preferencial e identificar todos os autores individuais, bem como o nome do grupo. As revistas geralmente listam outros membros do grupo nos Agradecimentos. A NLM indexa o nome do grupo e os nomes dos indivíduos que o grupo identificou como sendo diretamente responsáveis pelo manuscrito, e também lista os nomes dos colaboradores, se eles estiverem listados nos Agradecimentos.

- Aquisição de financiamento, coleta de dados ou supervisão geral do grupo de pesquisa por si só não constitui autoria.

- Todas as pessoas designadas como autores devem qualificar-se para autoria e todos aqueles que se qualificarem devem ser listados.

- Cada autor deve ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública por partes do conteúdo.

Algumas revistas também solicitam agora que um ou mais autores, referidos como “avalistas”, sejam identificados como as pessoas que assumiram a responsabilidade pela integridade do trabalho como um todo, desde o início do artigo publicado, e que publique essa informação.

Cada vez mais, a autoria de estudos multicêntricos é atribuída a um grupo. Todos os membros do grupo que são nomeados como autores devem satisfazer plenamente os critérios acima para a autoria/contribuição.

O grupo deve tomar decisões em conjunto sobre colaboradores/autores antes de enviar o manuscrito para publicação. O autor correspondente/contribuidor deve estar preparado para explicar a presença e a ordem desses indivíduos. O papel dos editores não é tomar decisões de contribuição pela autoria/contribuição ou arbitrar conflitos relacionados à autoria.

### II. A. 2. Colaboradores Citados nos Agradecimentos

Todos os contribuintes que não cumprem os critérios de autoria devem ser listados em uma seção de agradecimentos. Exemplos de pessoas que possam ser reconhecidas incluem uma pessoa que forneceu ajuda puramente técnica, assistência escrita ou um presidente de departamento que forneceu apenas apoio geral. Os editores devem solicitar que os autores correspondentes declarem se eles tinham assistência com o desenho de estudo, dados da coleta, análise de dados ou na preparação do manuscrito. Se tal assistência estava disponível, os autores devem revelar a identidade dos indivíduos que forneceram essa assistência e a entidade que o apoiou no artigo publicado. Apoio financeiro e material também deve ser reconhecido.

Grupos de pessoas que contribuíram materialmente para o manuscrito, mas cujas contribuições não justifiquem autoria, podem ser listados sob títulos como “investigadores clínicos” ou “investigadores participantes”, e sua função ou contribuição deve ser descrita, por exemplo, “serviu como conselheiro científico”, “revisaram criticamente a proposta do estudo”, “coletaram dados”, ou “providenciou e prestou cuidados ao estudo de pacientes”. Devido aos leitores

poderem inferir seu endosso nos dados e conclusões, essas pessoas devem dar por escrito permissão para serem reconhecidas.

## II. B. Editoria

### II. B. 1. O Papel do Editor

O editor de uma revista é a pessoa responsável por todo o seu conteúdo. Proprietários e editores de revistas médicas têm um esforço em comum – a publicação de uma revista confiável, de fácil leitura, produzida respeitando todos os objetivos pretendidos e os custos. Proprietários e editores, no entanto, têm funções diferentes. Os proprietários têm o direito de nomear e demitir editores e tomar importantes decisões de negócios, nas quais os editores devem estar envolvidos ao máximo, na medida do possível.

Os editores devem ter total autoridade para determinar o conteúdo editorial da revista. O conceito de liberdade editorial deve ser resolutamente defendido pelos editores, chegando ao ponto de colocarem seus cargos à disposição. Para garantir esta liberdade na prática, o editor deve ter acesso direto ao mais alto nível de propriedade, não a um gestor delegado.

Editores de revistas médicas devem ter um contrato que coloque, claramente, seus direitos e deveres, os termos gerais da nomeação e os mecanismos para a resolução de conflitos.

Um conselho editorial independente pode ser útil em ajudar o editor a estabelecer e manter políticas editoriais.

### II. B. 2. Liberdade Editorial

O ICMJE adota a definição editorial de liberdade da Associação Mundial de Medicina. De acordo com esta definição, a liberdade editorial, ou a independência, é o conceito no qual os editores-chefes têm autoridade total sobre o conteúdo do editorial, do seu diário e o do momento da publicação desse conteúdo. Os proprietários não devem interferir na avaliação, seleção, na edição ou em artigos individuais, nem diretamente, ou na criação de um ambiente que influencie fortemente nas decisões. Proprietários não devem exigir dos editores a publicação de suplementos como parte do contrato. Os editores devem basear suas decisões na validade do trabalho e sua importância para os leitores da revista, não no sucesso comercial da revista. Os editores devem ser livres para expressar visões críticas, mas responsáveis sobre todos os aspectos da medicina, sem medo de retaliação, mesmo que estes pontos de vista estejam em conflito com os objetivos comerciais da editora. Editores e organizações de editores são obrigados a dar suporte ao conceito de liberdade editorial e chamar a atenção da comunidade médica internacional para as grandes transgressões que firam tal liberdade.

### II. C. Revisão por Pares

A avaliação imparcial, independente e crítica é parte intrínseca de todos os trabalhos acadêmicos, incluindo o processo científico. A revisão por pares é a avaliação crítica dos manuscritos submetidos a revistas por especialistas que não fazem parte da equipe editorial. Revisão por pares pode, portanto, ser vista como uma extensão importante do processo científico. Embora o seu valor real tenha sido pouco estudado e seja amplamente debatido (4), a revisão por pares ajuda os editores a decidir quais manuscritos são adequados para suas revistas e ajuda editores e autores a melhorar a qualidade dos relatórios. Uma revista com revisão por pares submete a maioria dos seus artigos de pesquisa publicados para

uma revisão fora. O número e o tipo de manuscritos enviados para revisão, o número de revisores, os procedimentos de revisão e a utilização das opiniões dos revisores podem variar. Para o bem da transparência, cada revista deve divulgar publicamente suas políticas e a média de tempo de resposta aos Autores.

#### II. D. Conflitos de Interesse

A confiança pública no processo de revisão por pares e a credibilidade dos artigos publicados depende, em parte, de quão bem o conflito de interesses é administrado durante a redação, na revisão por pares e na decisão editorial. Há conflito de interesses quando um autor (ou instituição do autor), revisor ou editor tem relações financeiras ou pessoais que inadequadamente venham a influenciar (*bias/viés médico*) suas ações (tais relações também são conhecidas como compromissos duplos, interesses conflitantes ou lealdades concorrentes). Essas relações variam, desde insignificantes até aquelas com um grande potencial para influenciar o julgamento. Nem todas as relações representam verdadeiro conflito de interesses. Por outro lado, o potencial de conflito de interesse pode existir independentemente de um indivíduo acreditar que a relação afeta seu julgamento científico. Relações financeiras (tais como o emprego, consultorias, participação acionária, honorários e especialistas pagos para dar testemunho) são os conflitos mais facilmente identificáveis de interesse e os mais suscetíveis de minar a credibilidade da revista, dos autores e da própria ciência. No entanto, conflitos podem ocorrer por outras razões, tais como relações pessoais, competição acadêmica e paixão intelectual.

Todos os participantes da revisão por pares e da publicação do processo devem divulgar todas as relações que poderiam ser vistas como potenciais conflitos de interesse. A divulgação de tais relações é também importante em relação a editoriais e artigos de revisão, porque pode ser mais difícil de detectar vieses nesses tipos de publicações do que em relatos de pesquisa originais. Os editores podem usar as informações divulgadas nas declarações de conflitos de interesse e de interesses financeiros como uma base para as decisões editoriais. Os editores devem publicar essas informações, se eles acreditam que é importante, no julgamento do manuscrito.

#### II. D. 1. Potenciais Conflitos de Interesse Relacionados aos Compromissos dos Autores Individuais

Quando os autores submetem um manuscrito, seja um artigo ou uma carta, eles são responsáveis por revelar todas as relações pessoais ou financeiras que possam influenciar seu trabalho. Para evitar ambiguidade, os autores devem declarar explicitamente se conflitos, potenciais ou não, existem. Os autores devem fazê-lo no manuscrito em uma página de notificação de conflito de interesse que segue a página do título, fornecendo detalhes adicionais, se necessário, em uma carta que acompanha o manuscrito. (*Veja a Seção IV.A.3. Conflito de Interesses de Divulgação.*) O ICMJE desenvolveu uma **forma** de divulgação uniforme que os Editores (membros do ICMJE) conduziram em 2009. A segunda versão do formulário já está disponível, com o acompanhamento de um **Glossário**. Outros periódicos são bem-vindos a adotar essa forma.

Os autores devem identificar indivíduos que dão assistência na escrita ou qualquer outra assistência e divulgar a fonte de financiamento para essas assistências.

Os investigadores devem revelar conflitos potenciais aos participantes do estudo e devem declarar no manuscrito se o fizeram.

Os editores também precisam se decidir a publicar as informações divulgadas pelos autores sobre potenciais conflitos. Se houver dúvida, é melhor errar decidindo pela publicação.

#### II. D. 2. Potenciais Conflitos de Interesse Relacionados ao Apoio a Projetos

Cada vez mais, estudos individuais recebem financiamento de empresas comerciais, fundações privadas e do governo. As condições desse financiamento têm o potencial de provocar vieses e até mesmo desacreditar a pesquisa.

Os cientistas têm a obrigação ética de submeter os resultados de investigação de credibilidade para publicação. Os investigadores não devem entrar em acordos que interfiram em seu acesso a todos os dados, em sua capacidade de analisá-los de forma independente e de preparar e publicar os manuscritos. Autores devem descrever o papel do patrocinador do estudo, se houver, em um desenho do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; escrever o relatório, e a decisão de submeter o relatório para publicação. Se a fonte de apoio não tinha tal envolvimento, os autores devem declarar esse fato. Vieses potencialmente introduzidos quando os patrocinadores estão diretamente envolvidos na pesquisa são análogos a vieses metodológicos. Alguns periódicos, portanto, optam por incluir informações na seção dos métodos sobre o envolvimento do patrocinador.

Os editores podem solicitar que os autores de um estudo financiado por uma agência, com interesse de propriedade ou financeiro nos resultados, assinem uma declaração, como “Eu tive acesso a todos os dados deste estudo e assumo total responsabilidade pela integridade dos dados e precisão das análises”. Editores devem ser encorajados a revisar cópias de protocolo e/ou contratos relacionados com estudos do projeto específico antes de aceitar tais estudos para publicação. Os editores podem solicitar a um bioestatístico independente uma análise estatística de todos os dados. Os editores podem optar por não considerar um artigo se um patrocinador reivindicar o controle sobre o direito dos autores para publicar.

#### II. D. 3. Potenciais Conflitos de Interesse Relacionados aos Compromissos de Editores, Equipe da Revista, ou Revisores

Os editores devem evitar selecionar revisores externos com evidentes conflitos de interesse, por exemplo, aqueles que trabalham no mesmo departamento ou instituição com qualquer um dos autores. Autores muitas vezes fornecem, aos editores, nomes de pessoas que acreditam que não devem ser solicitadas para a revisão de um manuscrito por causa do potencial, geralmente profissional, de conflitos de interesse. Quando possível, os autores devem ser solicitados a explicar ou justificar suas preocupações; pois a informação é importante aos editores, para decidirem se atendem a essas solicitações.

Os revisores devem revelar aos editores quaisquer conflitos de interesse que possam influenciar suas opiniões sobre o manuscrito, e eles devem abster-se de revisão específica dos manuscritos, se o potencial de viés existe. Como no caso de autores, o silêncio por parte dos revisores sobre potenciais conflitos pode significar que os conflitos existem e o revisor não conseguiu divulgá-los, ou que os conflitos não existem. Revisores devem, portanto, também ser solicitados a declarar, explicitamente, se os conflitos existem ou não. Revisores não devem usar o conhecimento da obra, antes de sua publicação, para promover seus próprios interesses.

Os editores que tomam as decisões finais sobre os manuscritos não devem ter nenhum envolvimento pessoal, profissional ou financeiro em qualquer uma das questões que eles possam julgar. Outros membros da equipe editorial, se participarem nas decisões editoriais, devem fornecer aos editores uma descrição atual dos seus interesses financeiros (como eles podem estar relacionados aos julgamentos editoriais) e recusar qualquer decisão em que exista um conflito de interesses. A equipe editorial não deve usar informações obtidas através do trabalho com manuscritos para o ganho privado. Os editores devem publicar regularmente uma divulgação de declarações sobre potenciais conflitos de interesses relacionados com os compromissos da equipe da revista.

## **II. E. Privacidade e Confidencialidade**

### **II. E. 1. Pacientes e Participantes do Estudo**

Pacientes têm o direito a privacidade, que não deve ser violada sem um consentimento declarado. Informações de identificação, incluindo nomes, iniciais ou números de hospital não devem ser publicadas em descrições escritas, fotografias ou genealogia, a menos que a informação científica seja essencial para tais fins e o paciente (ou seus pais ou responsáveis) dê por escrito consentimento para publicação. Consentimento informado para este propósito requer que um paciente seja identificável e mostrado no manuscrito a ser publicado. Os autores devem divulgar a esses pacientes se algum material com potencial identificável pode estar disponível através da Internet, bem como em versão impressa após a publicação. O consentimento do paciente deve ser por escrito e ficar arquivado com a revista, com os autores ou com ambos, como ditado pelas normas ou leis locais. As leis variam de localidade para localidade e as revistas devem estabelecer as suas próprias políticas com orientação jurídica. Desde que a revista que archive o consentimento esteja ciente da identidade do paciente, algumas revistas podem decidir que a confidencialidade do paciente esteja mais bem guardada no arquivo do autor, a revista deve enviar uma declaração por escrito de que eles receberam e arquivaram o consentimento escrito do paciente.

Detalhes não essenciais de identificação devem ser omitidos. O consentimento informado deve ser obtido se houver qualquer dúvida de que o anonimato pode ser mantido. Por exemplo, o mascaramento da região dos olhos em fotografias de pacientes é inadequado na proteção do anonimato. Se as características de identificação são alteradas para proteger o anonimato, como em genealogias genéticas, os autores devem fornecer uma garantia, e os editores devem observar que tais alterações não distorçam o significado científico. A exigência de consentimento informado deve ser incluída nas instruções da revista para os autores. Quando o consentimento informado for obtido, deve ser indicado no artigo publicado.

### **II. E. 2. Autores e Revisores**

Os manuscritos devem ser revistos com o devido respeito e a confidencialidade dos autores. Ao submeter seus manuscritos para revisão, os autores confiam aos editores os resultados de seus trabalhos científicos e esforço criativo, dos quais sua reputação e carreira podem depender. Direitos de autoria podem ser violados pela divulgação das informações confidenciais durante a revisão de seu manuscrito. Os revisores também têm direito ao sigilo, que deve ser respeitado pelo editor. A confidencialidade deve ser violada, se desonestidade ou fraude forem alegadas, caso contrário, deve ser honrada.

Os editores não devem revelar informações sobre manuscritos (incluindo seu recebimento, conteúdo, *status* na revisão crítica do processo, crítica de revisores ou destino final) para alguém que não os autores e revisores. Isso inclui pedidos de utilização de materiais para procedimentos legais.

Os editores devem deixar claro aos revisores que os manuscritos enviados para revisão são comunicações privilegiadas e propriedade privada dos autores. Portanto, os revisores e membros da equipe editorial devem respeitar o direito dos autores, não discutindo publicamente seu trabalho ou apropriando-se de suas ideias antes que o manuscrito seja publicado. Os revisores não devem ser autorizados a fazer cópias do manuscrito para seus arquivos e devem ser proibidos de compartilhá-lo com os outros, exceto com permissão do editor. Revisores devem devolver ou destruir as cópias de manuscritos depois de apresentar opiniões. Os editores não devem guardar cópias de manuscritos rejeitados.

Os comentários do revisor não devem ser publicados ou divulgados sem a permissão do revisor, autor e editor.

As opiniões divergem sobre se os revisores devem permanecer anônimos. Os autores devem consultar as informações de autores da revista que eles escolheram para submeter um manuscrito, a fim de determinar se as revisões são anônimas. Quando os comentários não são assinados, a identidade dos revisores não deve ser revelada ao autor ou qualquer outra pessoa sem permissão dos revisores.

Algumas revistas publicam os comentários dos revisores com o manuscrito. Em tal procedimento, deve ser adotado o consentimento dos autores e revisores. No entanto, os comentários dos revisores devem ser enviados para outras pessoas da revisão do mesmo manuscrito, o que ajuda os revisores a aprender com o processo de revisão. Os revisores também podem ser notificados da decisão do editor sobre aceitar ou rejeitar um manuscrito.

## **II. F. Proteção dos Seres Humanos e Animais em Pesquisa**

Ao relatar experimentos com seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revista em 2008 (5). Se houver dúvida de que a pesquisa foi realizada em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar a razão para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional aprovou explicitamente os aspectos duvidosos do estudo. Ao relatar experimentos com animais, os autores devem indicar as orientações institucionais e nacionais para o cuidado e uso de animais de laboratório.

## **III. QUESTÕES RELATIVAS ÀS PUBLICAÇÕES E OS EDITORIAIS SOBRE A PUBLICAÇÃO EM REVISTAS BIOMÉDICAS**

### **III. A. Obrigação de Publicar Estudos Negativos**

Os editores devem considerar seriamente para publicação qualquer estudo bem feito de uma questão importante, relevante para seus leitores, se os resultados principais ou quaisquer resultados adicionais são estatisticamente significativos. Deixar de apresentar ou publicar descobertas devido à falta de significância estatística é uma importante causa de viés de publicação.

### **III. B. Correções, Tiragem e “Expressões de Preocupação”**

Os editores devem assumir inicialmente que os autores estão relatando trabalho baseado em observações honestas. No entanto, dois tipos de dificuldades podem surgir.

Primeiro, os erros podem ser observados em artigos publicados que exigem a publicação de uma correção ou errata sobre parte do trabalho. As correções devem aparecer em uma página numerada, listada no índice, incluir a citação original completa e um *link* para o artigo original e vice-versa, se *online*. É concebível que um erro possa ser tão grave a ponto de invalidar todo o corpo da obra, mas isso é improvável e deve ser tratado por editores e autores em uma base individual. Tal erro não deve ser confundido com inadequações expostas pelo surgimento de novas informações científicas no curso normal da investigação. Esta última não requer correções ou retratações.

O segundo tipo de dificuldade é a fraude científica. Em caso de dúvida substancial sobre a honestidade ou a integridade do trabalho, quer submetido ou publicado, é responsabilidade do editor assegurar que a questão é esclarecida de forma adequada, geralmente pela instituição patrocinadora dos autores. Normalmente, não é da responsabilidade do editor conduzir uma investigação completa ou fazer uma determinação – posto que a responsabilidade é da instituição onde o trabalho foi feito ou com a agência de financiamento. O editor deve ser imediatamente informado da decisão final, e se um papel fraudulento tiver sido publicado, a revista deve publicar uma retratação. Se este método de investigação não resultar em uma conclusão satisfatória, o editor pode optar por conduzir sua própria investigação. Como alternativa à retratação, o editor pode optar por publicar uma “expressão de interesse” com os aspectos da conduta ou integridade da obra.

A retratação ou “expressão de interesse”, assim designada, deve aparecer em uma página numerada numa seção proeminente da revista impressa, bem como na versão *online*, estar listada no Sumário e incluir em seu cabeçalho o título do artigo original. Não deve ser simplesmente uma carta ao editor. Idealmente, o primeiro autor da retratação deve ser o mesmo que o do artigo, embora em certas circunstâncias o editor possa aceitar retratações por outras pessoas competentes. O texto da retratação deve explicar por que o artigo está sendo recolhido e incluir uma referência com citação completa desse artigo.

A validade do trabalho anterior do autor de um artigo fraudulento não pode ser assumida. Os editores podem solicitar à instituição do autor para assegurar-lhes a validade dos trabalhos anteriores publicados nas suas revistas ou recolhê-los. Se isso não for feito, os editores podem escolher publicar um anúncio expressando a preocupação de que a validade do trabalho publicado anteriormente seja incerta. Os editores que têm questões relacionadas com a má conduta editorial ou científica podem achar útil consultar as excelentes tabelas de fluxo que o Comitê de Ética de publicação (COPE) desenvolveu (<http://www.publicationethics.org.uk>). O COPE, formado em 1997, é um fórum no qual os editores de revistas e jornais podem discutir questões relacionadas com a integridade do registro científico, que apoia e incentiva os editores de relatório a catalogar e instigar investigações sobre problemas éticos no processo de publicação. O objetivo principal do COPE é fornecer uma caixa de ressonância para os editores que se esforçam com a melhor forma de lidar com eventuais violações de ética em pesquisa e publicação.

### III. C. Direitos Autorais

Muitas revistas biomédicas solicitam que os autores transfiram os direitos autorais para a revista. No entanto, um número cres-

cente de revistas com “livre acesso”, não requer a transferência de direitos autorais. Os editores devem deixar clara a sua posição sobre a transferência de direitos de autoria aos autores e aos outros que possam estar interessados em utilizar o conteúdo editorial de suas revistas. O estado do direito autoral de artigos em uma dada revista pode variar: alguns conteúdos não podem ser protegidos (por exemplo, os artigos escritos por funcionários dos EUA ou alguns outros governos no decurso do seu trabalho); os editores podem concordar em abrir mão de direitos autorais aos outros, e outros ainda podem estar protegidos por direitos de série (isto é, a utilização em outras publicações de revistas, incluindo publicações eletrônicas, é permitida).

### III. D. Sobreposição de Publicações

#### III. D. 1. Submissão Duplicada

A maioria das revistas biomédicas não considera mais manuscritos que estão sendo submetidos simultaneamente a outras revistas. As principais considerações que levaram a esta política são: 1) o potencial desacordo quando duas (ou mais) revistas reivindicam o direito de publicar um manuscrito que foi submetido simultaneamente a mais de uma; e 2) a possibilidade de que duas ou mais revistas realizem desnecessariamente o trabalho de revisão por pares, editem e publiquem o mesmo artigo.

No entanto, os editores de diferentes revistas podem decidir simultaneamente ou em conjunto, publicar um artigo, se eles acreditam que isso seria de melhor interesse para a saúde pública.

#### III. D. 2. Publicação Redundante

Publicação redundante (ou duplicada) é a publicação de um artigo que coincide substancialmente com outro já publicado em mídia impressa ou eletrônica.

Os leitores de periódicos de fonte primária, seja impressa ou eletrônica, merecem poder confiar que o que estão lendo é original, a menos que haja uma declaração clara de que o autor e o editor intencionalmente republicaram um artigo. As bases desta posição são as leis internacionais de direitos autorais, a conduta ética e a utilização eficaz dos recursos. A publicação duplicada de pesquisa original é particularmente problemática porque pode resultar em contagem dupla ou ponderação inadequada dos resultados de um estudo único, que distorce a evidência disponível.

A maioria das revistas não deseja receber artigos sobre um trabalho que já foi relatado, em grande parte, em um artigo publicado, ou que está contido em um outro artigo que tenha sido submetido e aceito para publicação em outros lugares, em forma impressa ou em meio eletrônico. Esta política não impede a revista de considerar um artigo que tenha sido rejeitado por outra revista, ou um relatório completo que segue a publicação de um relatório preliminar, tal como um resumo ou cartaz exposto em uma reunião profissional. Também não impede as revistas de considerarem um artigo que foi apresentado em uma reunião científica, mas não foi publicado na íntegra ou que está sendo considerado para publicação em anais ou formatos similares. Breves relatos da imprensa de reuniões agendadas não são geralmente considerados como quebra desta regra, mas podem ser se os dados adicionais ou cópias de tabelas e figuras amplificarem esses relatórios. O ICMJE não considera resultados publicados em registros de ensaios clínicos como publicação anterior, se os resultados são apresentados no mesmo registro, o ICMJE

aceita que o registro inicial de métodos experimentais ocorra se os resultados são publicados na forma de um breve resumo estruturado ou tabela. O ICMJE acredita que o registro deve mostrar resultados ou citar publicações completas dos resultados, quando disponível, ou incluir uma declaração que indica que os resultados não foram ainda publicados em uma revista revisada por pares.

Ao submeter um trabalho, o autor deve sempre fazer uma declaração completa ao editor sobre todas as submissões e relatos anteriores (incluindo apresentações de reuniões e publicação dos resultados nos registros) que podem ser considerados como publicação redundante ou duplicada. O autor deve alertar o editor se o manuscrito inclui temas sobre os quais os autores publicaram um relatório anterior ou apresentaram um relatório relacionado a uma outra publicação. Tal relatório deve ser referido e referenciado no novo artigo. Cópias desse material devem ser incluídas com o manuscrito submetido para ajudar o editor a decidir como lidar com o assunto.

Se a publicação redundante ou duplicada for atacada ou ocorrer sem notificação, os autores devem esperar uma ação editorial a ser tomada. Pelo menos, a rejeição imediata do manuscrito submetido deve ser esperada. Se o editor não estava ciente das violações e o artigo já foi publicado, então um aviso de publicação redundante ou duplicada provavelmente será publicado, com ou sem a explicação do autor ou sua aprovação.

A divulgação preliminar à mídia, às agências governamentais ou aos fabricantes, de informação científica descrita em um artigo ou uma carta ao editor, que fez o aceite, mas ainda não publicado, viola as políticas de muitas revistas. Essa comunicação pode ser justificada quando o artigo ou carta descreve avanços terapêuticos ou riscos à saúde pública, tais como graves efeitos adversos das drogas, vacinas, outros produtos biológicos, dispositivos medicinais ou doenças comunicáveis. Este relatório não deve prejudicar a publicação, mas deve ser discutido e acordado com o editor, antecipadamente.

### III. D. 3. A Publicação Secundária Aceitável

Certos tipos de artigos, tais como diretrizes produzidas por agências governamentais e organizações profissionais, podem precisar atingir o maior público possível. Nesses casos, os editores, às vezes deliberadamente, publicam material que também está sendo publicado em outras revistas, com o acordo dos autores e dos editores dessas revistas. A publicação secundária por várias outras razões, na mesma língua ou em outra, especialmente em outros países, é justificável e pode ser benéfica, desde que as seguintes condições sejam atendidas.

1. Os autores receberam aprovação dos editores de ambas as revistas (o editor da publicação secundária deve ter uma fotocópia da reimpressão ou manuscrito da versão primária).

2. A prioridade da publicação primária é respeitada por um intervalo de publicação de pelo menos uma semana (a menos que especificamente negociado de outra forma por ambos os editores).

3. O trabalho para publicação secundária é dirigido a um grupo diferente de leitores; uma versão resumida pode ser suficiente.

4. A versão secundária reflete fielmente os dados e interpretações da versão primária.

5. A nota de rodapé na página de rosto da versão secundária informa aos leitores, colegas e agências de documentação que o artigo foi publicado na íntegra ou em parte, afirma a principal re-

ferência. Uma nota adequada seria: “Este artigo é baseado em um estudo publicado originalmente em [título da revista, com a referência completa]”.

A permissão para tal publicação secundária deve ser gratuita.

6. O título da publicação secundária deve indicar que se trata de uma publicação secundária (republicação completa, republicação resumida, tradução completa, ou tradução resumida) de uma publicação primária. Em nota, a NLM não considera as traduções como “republicações” e não cita ou indexa traduções quando o artigo original foi publicado em uma revista que está indexada no MEDLINE.

7. Editores de revistas que publicam simultaneamente em vários idiomas devem entender que a NLM indexa os artigos na versão primária. Quando o texto completo de um artigo aparece em mais de um idioma em um número da revista (como revistas canadenses com o artigo em Inglês e Francês), ambas as línguas são indicadas na citação MEDLINE (por exemplo, Mercer K. The relentless challenge in health care. *Health C Manage Forum*. 2008 Summer;21(2):4-5. English, French. No abstract available. PMID:18795553.)

### III. D. 4. Manuscritos Concorrentes Baseados no mesmo Estudo

Publicação de manuscritos que acirrem disputas de copesquisadores pode desperdiçar espaço em revista e confundir os leitores. Por outro lado, se os editores conscientemente publicam um manuscrito escrito por apenas alguns de uma equipe de colaboradores, eles poderiam estar negando ao resto da equipe seus direitos legítimos de coautoria e, aos leitores, de revista e acesso às legítimas diferenças de opinião sobre a interpretação de um estudo. Dois tipos de submissões concorrentes são considerados: submissões por colaboradores que discordam sobre a análise e interpretação de seu estudo, e submissões por colaboradores que discordam sobre quais são os fatos e quais dados devem ser relatados. Deixando de lado a questão não resolvida da propriedade dos dados, as seguintes observações gerais podem ajudar os editores e outros a enfrentar tais problemas.

#### III. D. 4. a. Diferenças na Análise ou Interpretação

Se a disputa está centrada na análise ou interpretação dos dados, os autores devem submeter um manuscrito que apresente claramente as duas versões. A diferença de opinião deve ser explicada em uma carta. O processo normal de revisão por pares e editorial pode ajudar os autores a resolverem suas discordâncias a respeito da análise ou interpretação. Se a disputa não puder ser resolvida e o estudo merecer publicação, ambas as versões devem ser publicadas. As opções incluem publicar dois artigos sobre o mesmo estudo, ou um artigo único com duas análises ou interpretações. Nesses casos, seria apropriado para o editor publicar uma declaração descrevendo a discordância e o envolvimento da revista na tentativa de resolvê-la.

#### III. D. 4. b. Diferenças nos Métodos Relatados ou Resultados

Se a disputa está centrada em diferentes opiniões sobre o que foi realmente feito ou observado durante o estudo, o editor da revista deve recusar a publicação até que o desacordo seja resolvido. A revisão por pares não pode se esperar para resolver tais problemas. Se houver alegações de desonestidade ou fraude, os editores devem informar as autoridades competentes; os autores devem ser notificados da intenção do editor de relatar uma suspeita de má conduta de pesquisa.

### III. D. 5. Manuscritos Concorrentes Baseados no mesmo Banco de Dados

Os editores às vezes recebem manuscritos de grupos de investigação separados que analisaram o mesmo conjunto de dados (por exemplo, a partir de uma base de dados pública). Os manuscritos podem diferir em seus métodos analíticos, conclusões ou em ambos. Cada manuscrito deve ser considerado separadamente. Se a interpretação dos dados é muito similar, é razoável, mas não é obrigatório que os editores deem preferência ao manuscrito que foi recebido em primeiro lugar. No entanto, a avaliação editorial de múltiplas submissões pode ser justificada sob essas circunstâncias, e pode até haver uma boa razão para publicar mais de um manuscrito, porque as diferentes abordagens analíticas podem ser complementares e igualmente válidas.

### III. E. Correspondência

O autor correspondente/autor é o principal responsável pela correspondência com a revista, mas o ICMJE recomenda que os editores enviem uma cópia de qualquer correspondência a todos os autores listados.

Os periódicos biomédicos devem prover os leitores com um mecanismo para apresentação de observações, perguntas ou críticas sobre artigos publicados, bem como relatórios e comentários breves não relacionados a artigos previamente publicados. Isto provavelmente, mas não necessariamente, toma a forma de uma seção de correspondência ou coluna. Aos autores dos artigos discutidos em correspondência deve ser dada a oportunidade de responder, de preferência na mesma edição em que a correspondência original aparece. Os autores da correspondência devem ser solicitados a declarar quaisquer conflitos de interesse.

A correspondência publicada pode ser editada para o cumprimento da correção gramatical e do estilo da revista. Alternativamente, os editores podem escolher publicar correspondência não editada, por exemplo, em seções de resposta rápida na internet. A revista deve declarar suas práticas editoriais nesse sentido. Os autores devem aprovar mudanças editoriais que alterem o conteúdo ou o tom de uma carta ou resposta. Em todos os casos, os editores devem fazer um esforço para examinar descortêsias, declarações inexatas ou difamatórias e não devem permitir argumentos *ad hominem* destinados a desacreditar opiniões ou achados.

Embora os editores tenham a prerrogativa de rejeitar a correspondência que é irrelevante, desinteressante ou com faltas de convincentes, eles têm a responsabilidade de permitir uma gama de opiniões a ser expressa. A coluna de correspondência não deve ser utilizada apenas para promover o ponto de vista da revista ou dos editores.

No interesse da justiça e para manter a correspondência dentro de proporções manejáveis, as revistas podem querer estabelecer limites de tempo para responder ao material publicado e para o debate sobre um determinado assunto. As revistas também devem decidir sobre notificar os autores quando o rolamento da correspondência a respeito de seus trabalhos publicados vai aparecer nas seções padrão ou de resposta rápida. As revistas também devem definir a política em relação ao arquivamento de correspondências não editadas, que aparece *online*. Essas políticas devem ser publicadas nas versões impressa e eletrônica da revista.

### III. F. Suplementos, Números Temáticos e Séries Especiais

Os suplementos são coletâneas de artigos que tratam de questões ou tópicos relacionados, são publicados como um número separado da revista ou como parte de uma edição regular, e são geralmente financiados por outras fontes que não os publicadores da revista. Há evidências de que o conteúdo do suplemento pode ser de qualidade inferior ao conteúdo da revista-mãe (6). Como fontes de financiamento podem influenciar o conteúdo dos suplementos através da escolha dos temas e pontos de vista, as revistas devem considerar a adoção dos seguintes princípios. Estes mesmos princípios se aplicam a questões temáticas ou séries especiais que tenham financiamento externo e/ou editores convidados.

1. O editor da revista deve assumir total responsabilidade pelas políticas, práticas e conteúdo dos suplementos, incluindo o controle completo da decisão para selecionar autores, revisores e o conteúdo para o suplemento. A edição não deve ser feita pela organização financiadora.

2. O editor da revista deve ter a autoridade para enviar os manuscritos do suplemento para a revisão externa pelos pares e para rejeitar os manuscritos submetidos ao suplemento. Estas condições devem ser dadas a conhecer aos autores e editores externos do suplemento antes de começar o trabalho editorial do suplemento.

3. O editor da revista deve aprovar a nomeação de qualquer editor externo do suplemento e assumir a responsabilidade pelo trabalho do editor externo.

4. A origem da ideia para o suplemento, as fontes de financiamento para a pesquisa, publicação e os produtos da fonte de financiamento que são considerados no suplemento devem ser claramente definidos em uma localização proeminente no suplemento, preferencialmente em cada página. Sempre que possível, os suplementos devem ser financiados por mais de um patrocinador.

5. A publicidade em suplementos deve seguir as mesmas políticas do restante da revista.

6. Os editores devem permitir aos leitores distinguir facilmente entre as páginas editoriais normais e páginas do suplemento.

7. Editores do periódico e do suplemento não devem aceitar favores pessoais ou remuneração dos patrocinadores de suplementos.

8. A publicação secundária em suplementos (republicação de artigos publicados em outros lugares) deve ser claramente identificada pela citação do artigo original. Os suplementos devem evitar publicação redundante ou duplicada. Suplementos não devem republicar resultados de pesquisa, mas a republicação de diretrizes ou de outro material de interesse público pode ser apropriada.

9. Os princípios de autoria e divulgação de potenciais conflitos de interesse, discutidos em outra parte deste documento, devem ser aplicados aos suplementos.

### III. G. Publicação Eletrônica

A maioria das revistas biomédicas é agora publicada em formato eletrônico, bem como em versões impressas, e algumas são publicadas apenas em formato eletrônico. Posto que a publicação eletrônica (que inclui a Internet) é a mesma que publica em papel, no interesse da clareza e da coerência, as recomendações deste documento devem ser aplicadas à publicação eletrônica de informações médicas e de saúde.

A natureza da publicação eletrônica requer algumas considerações especiais, tanto dentro como além deste documento. No

mínimo, os *sites* devem indicar o seguinte: nomes, credenciais apropriadas, afiliações e os conflitos de interesse relevantes dos editores, autores e colaboradores; documentação e atribuição de referências e fontes de todo o conteúdo, informações sobre direitos autorais; divulgação de propriedade do *site*; divulgação e publicidade, patrocínio e financiamento comercial.

A vinculação de um *site* de saúde ou médico para outro pode ser entendida como uma recomendação implícita da qualidade do segundo *site*. Revistas, portanto, devem ter cautela na vinculação a outros *sites*; quando os usuários estão conectados a outros *sites*, isto pode ser útil para fornecer uma declaração explícita de que eles estão deixando o *site* da revista. *Links* para outros *sites* postados como resultado de considerações financeiras devem ser claramente indicados como tal. Todas as datas de postagem de conteúdo e atualização devem ser indicadas. Tanto no *layout* eletrônico como na mídia impressa; publicidade e mensagens promocionais não devem ser justapostas ao conteúdo editorial, e conteúdos comerciais devem ser claramente identificados como tal.

A publicação eletrônica ocorre em fluxo. Os editores devem desenvolver, disponibilizar autores e implementar políticas sobre questões exclusivas à publicação eletrônica. Essas questões incluem arquivamento, correção de erros, controle de versão, escolha da versão eletrônica ou impressa da revista como a publicação de material auxiliar.

Sob nenhuma circunstância uma revista deve remover um artigo de seu *site* ou arquivo. Se uma correção ou retratação se torna necessária, a explicação deve ser rotulada adequadamente e comunicada o mais rápido possível em uma página citável em uma edição posterior da revista.

A preservação dos artigos eletrônicos em um arquivo permanente é essencial para o registro histórico. O acesso ao arquivo deve ser imediato e controlado por uma terceira parte, tal como uma biblioteca, em vez da editora. O depósito em arquivos múltiplos é incentivado.

### III. H. Publicidade

A maioria das revistas médicas possui publicidade, o que gera renda para seus editores, mas não deve ser permitido que a publicidade influencie as decisões editoriais. As revistas devem ser formais, explícitas, com políticas escritas para a publicidade, tanto em versões impressas como eletrônicas; a política de propaganda do *site* deve ter paralelo com os jornais impressos. Os editores devem ter autoridade total e final para a aprovação de anúncios e fazer cumprir a política de publicidade.

Quando possível, os editores devem fazer uso dos juízos de organismos independentes para rever a publicidade. Os leitores devem ser capazes de distinguir rapidamente publicidade e material editorial. A justaposição de material editorial e propaganda sobre os mesmos produtos ou assuntos deve ser evitada. Intercalar páginas de publicidade dentro de artigos interrompe o fluxo do conteúdo editorial e deve ser desencorajado. A publicidade não deve ser vendida com a condição de que ela vai aparecer na mesma edição como um artigo particular.

As revistas não devem ser dominadas pela propaganda, mas os editores devem ser cuidadosos sobre a publicação de anúncios de apenas um ou dois anunciantes, assim os leitores podem perceber que esses anunciantes influenciaram o editor.

As revistas não devem publicar anúncios de produtos que provaram ser gravemente prejudiciais à saúde, por exemplo, cigarros. Os editores devem garantir que as atuais normas regulamentares ou da indústria de anúncios específicos para o seu país sejam aplicadas, ou desenvolver seus próprios padrões. Os interesses de organizações ou agências não devem controlar a não exibição de propaganda, exceto quando exigido por lei. Finalmente, os editores devem considerar todas as críticas de anúncios para publicação.

### III. I. Revistas Médicas e a Mídia em Geral

O interesse público na notícia da pesquisa médica levou os meios de comunicação populares a competirem vigorosamente para obter informações sobre a pesquisa. Pesquisadores e instituições de pesquisa, por vezes, incentivam a divulgação nos meios de comunicação não médicos antes da publicação completa em uma revista científica, segurando uma conferência de imprensa ou dando entrevistas.

O público tem direito às informações médicas importantes dentro de um período razoável de tempo, e os editores têm a responsabilidade de facilitar este processo. Os periódicos biomédicos são publicados primariamente para seus leitores, mas o público em geral tem um interesse legítimo em seu conteúdo: um equilíbrio adequado entre estas considerações deve orientar a interação da revista com a mídia. Médicos na prática precisam ter relatórios disponíveis em todos os detalhes antes que eles possam aconselhar seus pacientes sobre as conclusões dos relatórios. Além disso, reportagens de investigação científica antes que o trabalho tenha sido revisado e totalmente controlado podem levar à disseminação de conclusões imprecisas ou prematuras.

Um sistema de embargo foi estabelecido em alguns países para impedir a publicação de matérias na mídia em geral antes da publicação da pesquisa original na revista. O embargo cria um “padrão mínimo” que a maioria dos repórteres aprecia, uma vez que minimiza a pressão sobre eles para publicar histórias que não tiveram tempo para preparar com cuidado. Consistência no momento da divulgação pública de informações biomédicas é também importante para minimizar o caos econômico, uma vez que alguns artigos contêm informações com grande potencial para influenciar os mercados financeiros. Por outro lado, o sistema de embargo tem sido contestado como sendo autosserviço dos interesses das revistas e um impedimento para uma rápida divulgação da informação científica.

Os editores podem considerar úteis as seguintes recomendações, caso procurem estabelecer políticas sobre estas questões.

- Os editores podem promover a transmissão ordenada de informação médica de pesquisadores, através de revistas e jornais, para o público. Isto pode ser feito mediante um acordo com os autores, de que eles não vão divulgar o seu trabalho enquanto o manuscrito estiver sob consideração ou aguardando publicação; e um acordo com a mídia de que não vai liberar histórias antes da publicação da pesquisa original na revista, em troca de que a revista irá cooperar com eles na preparação de matérias precisas.

- Os editores precisam ter em mente que um sistema de embargo funciona com base no sistema de honra; nenhuma aplicação formal ou mecanismo de policiamento existe. A decisão de um número significativo de meios de comunicação ou revistas biomédicas de não respeitar o sistema de embargo levaria a sua rápida dissolução.



- Muitas pesquisas médicas de pequeno porte possuem implicações clínicas tão claras e urgentes para a saúde pública, que as notícias sobre elas devem ser liberadas antes de sua publicação completa em uma revista médica. No entanto, se tais circunstâncias ocorrem excepcionalmente, as autoridades competentes responsáveis pela saúde pública devem decidir quanto à disseminação de tais informações para os médicos e os meios de comunicação com antecedência, e devem ser responsáveis por essa decisão. Se o autor e as autoridades competentes desejam ter um manuscrito considerado por uma revista em particular, o editor deve ser consultado antes de qualquer divulgação pública. Se os editores reconhecem a necessidade de liberação imediata, eles devem renunciar às suas políticas de limitar a publicidade da pré-publicação.

- As políticas destinadas a limitar a publicidade pré-publicação não devem aplicar-se a contas nos meios de comunicação de apresentações em reuniões científicas ou aos resumos destas reuniões (ver Publicação Redundante). Os pesquisadores que apresentam seu trabalho em um encontro científico devem se sentir livres para discutir suas apresentações com os jornalistas, mas devem ser desencorajados a oferecer mais detalhes sobre seu estudo do que o apresentado na palestra.

- Quando um artigo deve ser brevemente publicado, os editores devem ajudar a mídia a preparar relatos precisos, fornecendo *releases*, respondendo perguntas, fornecendo cópias antecipadas da revista, ou referindo repórteres para os especialistas adequados. Esta assistência deverá ser condicionada à cooperação da mídia em cronometrar o lançamento de uma história para coincidir com a publicação do artigo.

- Os editores, os autores e a mídia devem aplicar os princípios acima mencionados ao material lançado no início de versões eletrônicas das revistas.

### III. J. Obrigatoriedade do Registro de Ensaio Clínico

O ICMJE acredita que é importante promover uma base de dados de ensaios clínicos abrangentes à disposição do público. O ICMJE define um ensaio clínico como qualquer projeto de pesquisa que designa sujeitos humanos para intervenção ou comparação concomitante e grupos de controle para estudar causa e efeito relacionada a uma intervenção médica e a um resultado de saúde. As intervenções médicas incluem medicamentos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de cuidados médicos e assuntos semelhantes.

Os membros do ICMJE exigirão como condição de consideração para publicação em seus periódicos, o registro público dos ensaios. Os detalhes dessa política estão contidos numa série de editoriais (ver Editoriais, sob FAQ “Perguntas mais frequentes”). O ICMJE incentiva os editores de outras revistas biomédicas a adotarem política semelhante.

O ICMJE não defende um registro, em particular, mas as revistas associadas vão exigir que os autores registrem seus ensaios e que os mesmos atendam a vários critérios. O registro deve ser acessível ao público gratuitamente. Deve ser aberto a todos os inscritos e gerido por uma organização sem fins lucrativos. Tem de haver um mecanismo para garantir a validade dos dados cadastrais e o registro deve ser acessível por meio eletrônico. O registro de ensaios com campos faltantes ou campos que contenham terminologia pouco informativa é inadequado.

É importante notar que o ICMJE exige registro da metodologia da pesquisa, mas não o dos resultados dos estudos, que reconhece os problemas potenciais que poderiam surgir a partir da publicação

dos resultados da investigação que não tenham sido submetidos a um processo de avaliação independente pelos pares. No entanto, o ICMJE entende que o americano FDAAA (*Food and Drug Administration Amendments Act*), de acordo com atos de 2007, exige dos pesquisadores o registro dos resultados. O ICMJE não considera os resultados para publicação anterior se eles forem postados no mesmo registro do ensaio clínico primário como o registro inicial e se os resultados forem postados na forma tabular ditada pelo FDAAA. Os pesquisadores devem estar cientes de que os editores das revistas que seguem as recomendações do ICMJE podem considerar a descrição mais detalhada dos resultados dos estudos e os resultados publicados em outros registros do que o registro primário (no caso do FDAAA, *clinicaltrials.gov*) para ser uma publicação prévia. O ICMJE antecipa que a situação para o registro dos resultados mudará drasticamente nos próximos anos, e o ICMJE pode necessitar fazer emendas a essas recomendações e adicionais a agências e institutos, e outros mandatos relacionados ao registro de resultados.

O ICMJE recomenda que as revistas publiquem o número de registro da pesquisa no final do resumo. O ICMJE também recomenda que sempre que um número de registro estiver disponível, os autores listem este número pela primeira vez e usem uma sigla de teste para se referirem tanto à pesquisa que estão relatando quanto a outros estudos que eles mencionaram no manuscrito.

## IV. PREPARAÇÃO E SUBMISSÃO DO MANUSCRITO

### IV. A. Preparando um Manuscrito para Submissão a uma Revista Biomédica

Editores e revisores passam muitas horas lendo manuscritos e, portanto, apreciam receber manuscritos que são fáceis de ler e editar. Muitas das instruções para os autores em uma revista são projetadas para atingir esse objetivo, de forma que as necessidades editoriais atendam a cada revista em particular. As informações a seguir fornecem orientações na elaboração de manuscritos para qualquer revista.

#### IV. A. 1. a. Princípios Gerais

O texto de artigos de observação e experimentação é geralmente (mas não necessariamente) dividido nas seguintes seções: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. A assim chamada estrutura “IMRAD” não é um formato de publicação arbitrária, mas sim uma reflexão direta do processo de descoberta científica. Artigos longos podem necessitar de subtítulos dentro de algumas seções (especialmente Resultados e Discussão) para esclarecer seu conteúdo. Outros tipos de artigos, tais como relatos de caso, análises e editoriais, provavelmente terão que ser formatados de maneira diferente.

Formatos eletrônicos criaram oportunidades para adicionar detalhes ou seções inteiras, informações em camadas, cruzamento de *links* ou extrair partes dos artigos e coisas do gênero apenas na versão eletrônica. Os autores precisam trabalhar em estreita colaboração com os editores no desenvolvimento ou na utilização de tais formatos em novas publicações, e devem apresentar material suplementar eletrônico na revisão por pares.

Duplo espaçamento de todas as partes do manuscrito – incluindo a página do título, o resumo, o texto, os agradecimentos, as referências, as tabelas individuais, legendas – e margens generosas tornam possível aos editores e revisores editar o texto linha por linha e acrescentar comentários e perguntas diretamente sobre a

cópia em papel. Se os manuscritos são submetidos eletronicamente, os arquivos devem ter espaço duplo para facilitar a impressão de revisão e edição. Os autores devem numerar todas as páginas do manuscrito consecutivamente, começando com a página do título, para facilitar o processo editorial.

#### **IV. A. 1. b. Diretrizes para Relatórios de Desenhos de Estudo Específico**

Os relatórios de pesquisa frequentemente omitem informações importantes. Orientações para os relatórios têm sido desenvolvidas para um número de desenhos de estudo que algumas revistas podem solicitar aos autores a seguir. Os autores devem consultar as Informações para os Autores das revistas que escolheram.

Os requisitos gerais listados na próxima seção relacionam os elementos essenciais para todos os modelos de desenhos de estudo. Os autores são também encorajados a consultar diretrizes de relatos relevantes ao seu projeto de pesquisa específico. Uma boa fonte de relato de diretrizes é a Rede EQUADOR (<http://www.equator-network.org/home/>).

#### **IV. A. 2. Página do Título**

A página do título deve ter as seguintes informações:

1. Título do artigo. Títulos concisos são mais fáceis de ler do que longos e complicados. Títulos que são demasiadamente curtos podem, no entanto, carecer de informações essenciais, tais como o desenho do estudo (que é particularmente importante na identificação ao acaso e nos ensaios clínicos controlados). Os autores devem incluir todas as informações no título que vai fazer a recuperação eletrônica do artigo sensível e especificamente.

2. Os nomes dos autores e afiliações institucionais. Algumas revistas publicam o mais alto grau acadêmico de cada autor, enquanto outras, não.

3. O nome do(s) departamento(s) e instituição(ões) aos quais o trabalho deve ser atribuído.

4. Exoneração de responsabilidade, se houver.

5. Informações dos contatos para autores correspondentes. O nome, endereço, números de telefone e de fax e endereço de *e-mail* do autor responsável pela correspondência sobre o manuscrito (o “autor correspondente”; esse autor pode ou não ser o “responsável” pela a integridade do estudo). O autor correspondente deve indicar claramente se seu endereço de e-mail pode ser publicado.

6. O nome e endereço do autor, a quem pedidos de separatas devem ser dirigidos ou uma declaração de que reimpressões não são disponibilizadas pelos autores.

7. Fonte(s) de apoio na forma de subsídios, equipamentos, drogas, ou todos esses.

8. Um cabeçalho com o título. Algumas revistas solicitam um pequeno cabeçalho com o título ou um rodapé, geralmente não mais que 40 caracteres (incluindo letras e espaços) ao pé da página. Cabeçalhos com o título são publicados na maioria das revistas, mas também são usados às vezes pelo editorial para arquivamento e localização de manuscritos.

9. Contagem de palavras. Uma contagem de palavras apenas para o texto (excluindo resumo, agradecimentos, legendas de figuras e referências) permite aos editores e revisores acessar as informações contidas no artigo, garante a quantidade de espaço dedicada a ele e se o manuscrito submetido se enquadra nos limites de palavras da revista. A contagem de palavras separada para o resumo é útil pela mesma razão.

10. O número de figuras e tabelas. É difícil para o corpo editorial e os revisores determinarem se as figuras e tabelas que deveriam ter acompanhado um manuscrito foram realmente incluídas, a menos que o número de figuras e tabelas seja anotado na página do título.

#### **IV. A. 3. Conflito de Interesse Página de Notificação**

Para evitar que potenciais conflitos de interesse sejam esquecidos ou extraviados, esta informação tem de ser parte do manuscrito. O ICMJE criou um formato uniforme de divulgação para ser utilizado pelas revistas membros do ICMJE ([http://www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf)) e outras revistas são bem-vindas a adotar essa forma. Revistas individuais podem variar sobre onde incluir esta informação, e algumas revistas não enviam informações sobre conflitos de interesse aos seus revisores. (*Veja a Seção II. D. Conflitos de Interesses.*)

#### **IV. A. 4. Resumos**

Resumos estruturados são os preferidos para a pesquisa original e revisões sistemáticas. O resumo deve fornecer o contexto ou a base para o estudo e deve indicar o propósito do estudo, procedimentos básicos (seleção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais achados (fornecendo dados específicos e seu significado estatístico, se possível), principais conclusões e fontes de financiamento. Deve enfatizar o novo, os aspectos importantes do estudo e as observações. Artigos sobre ensaios clínicos devem conter resumos que incluem os itens que o grupo CONSORT identificou como essenciais (<http://www.consort-statement.org/~V?1190>).

Como os resumos são a única parte substancial dos artigos indexados em muitas bases de dados eletrônicos, e apenas o que muitos leitores leem, os autores precisam ter cuidado com a exatidão com que os mesmos refletem o conteúdo do artigo. Infelizmente, informações contidas em muitos resumos diferem do texto (7). O formato requerido para resumos estruturados difere de periódico para periódico, e algumas revistas utilizam mais de um formato; autores precisam preparar seus resumos no formato especificado pela revista que escolheram.

O ICMJE recomenda que as revistas publiquem o número de registro da pesquisa no final do resumo. O ICMJE também recomenda que, sempre que um número de registro estiver disponível, os autores devem listar o número quando usarem pela primeira vez uma sigla de teste para se referirem tanto às pesquisas que eles estão reportando, quanto às que eles mencionam no manuscrito.

#### **IV. A. 5. Introdução**

Proporcionar um contexto ou uma base para estudo (isto é, a natureza do problema e o seu significado). Declare o propósito específico, o objetivo da pesquisa ou a hipótese testada pelo estudo ou observação; o objetivo da pesquisa é muitas vezes mais preciso quando colocado como uma pergunta. Ambos os objetivos principais e secundários devem ser claros e quaisquer requisitos uniformes submetidos a revistas biomédicas devem ser pré-especificados e descritos como análises de subgrupos. Fornecer apenas referências diretamente pertinentes e não incluir dados ou conclusões do trabalho que está sendo relatado.

#### **IV. A. 6. Métodos**

A seção de Métodos deve incluir apenas informação que estava disponível no momento em que o plano ou protocolo de estudo

estava sendo escrito, todas as informações obtidas durante o estudo pertencem à seção de Resultados.

#### **IV. A. 6. a. Seleção e Descrição dos Participantes**

Descreva a sua seleção da observação ou experimentação dos participantes (pacientes ou animais de laboratório, incluindo controles), evidentemente incluindo critérios de elegibilidade e de descrição da população-fonte. Devido à relevância de tais variáveis, como idade e sexo, para o objeto da pesquisa nem sempre ser clara, os autores devem explicar seu uso quando são incluídos num estudo relatórios – por exemplo, por que somente os participantes de determinada faixa etária foram incluídos ou por que as mulheres foram excluídas. O princípio orientador deve ser claro, sobre como e por que um estudo foi feito de determinada maneira. Quando os autores utilizam como variáveis uma raça ou etnia, devem definir como medem essas variáveis e como justificam sua relevância.

#### **IV. A. 6. b. Informação Técnica**

Identificar os métodos, aparatos (dar as instruções quanto ao nome do fabricante e o endereço entre parênteses) e procedimentos em detalhes suficientes para permitir que outros reproduzam os resultados. Dê as referências de métodos estabelecidos, incluindo dados do método estatístico (ver abaixo); forneça referências e breves descrições para os métodos que têm sido publicados, mas não são bem conhecidos; descreva métodos novos ou substancialmente modificados, dê as razões para seu uso, e avalie suas limitações. Identifique com precisão todas as drogas e os produtos químicos utilizados, incluindo o(s) nome(s) genérico(s), dose(s), e via(s) de administração. Os autores que submetem manuscritos de revisão devem incluir uma seção descrevendo os métodos utilizados para localizar, selecionar, extrair e sintetizar os dados. Estes métodos também devem ser descritos no resumo.

#### **IV. A. 6. c. Estatística**

Descreva os métodos estatísticos com detalhes suficientes para permitir que um leitor, com acesso aos dados originais, possa verificar os resultados relatados. Quando possível, quantificar os achados e apresentá-los com indicadores apropriados de medição, erro ou incerteza (como intervalos de confiança). Evite confiar apenas em testes de hipóteses estatísticas, tais como os valores de  $P$ , que falham e não conseguem transmitir informações importantes sobre o tamanho do efeito. Referências para o desenho de estudo e os métodos estatísticos devem ser obras-padrão, quando possível (com páginas indicando). Defina os termos estatísticos, abreviações e a maioria dos símbolos. Especifique o *software* de computador utilizado.

#### **IV. A. 7. Resultados**

Apresente seus resultados em sequência lógica no texto, nas tabelas e nas ilustrações, dando primeiramente as mais importantes e principais conclusões. Não repetir todos os dados das tabelas ou ilustrações no texto; enfatizar ou resumir somente as observações mais importantes. Materiais extras ou suplementares e detalhes técnicos podem ser colocados em um apêndice no qual eles estarão acessíveis, mas não deverão interromper o fluxo do texto, ou eles poderão ser publicados unicamente na versão eletrônica da revista. Quando os dados são resumidos na seção de resultados, forneça resultados numéricos, não apenas como derivados (por exemplo, percentagens), mas também

como números absolutos a partir dos quais os derivados foram calculados e especifique os métodos estatísticos utilizados para analisá-los. Restringir tabelas e figuras àquelas necessárias para explicar o argumento do estudo e a avaliação de dados de apoio. Use gráficos como uma alternativa às tabelas com muitas entradas; não duplique dados em gráficos e tabelas. Evitar o uso de termos não técnicos em estatística, tais como “randomizado” (que implica um dispositivo aleatório), “normal”, “significativas”, “correlações” e “exemplo”. Onde forem cientificamente apropriadas, análises dos dados por meio de variáveis, tais como idade e sexo, devem ser incluídas.

#### **IV. A. 8. Discussão**

Enfatize os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões que deles derivam no contexto da totalidade das melhores evidências disponíveis. Não repita, detalhadamente, dados ou outras informações dadas na Introdução ou na seção de Resultados. Para estudos experimentais, é útil, iniciar a discussão resumindo brevemente os principais achados, então posteriormente explorar os possíveis mecanismos ou explicações para esses achados, comparar e contrastar os resultados com outros estudos relevantes, declarar as limitações do estudo e explorar as implicações dos achados para pesquisas futuras e prática clínica.

Relacione as conclusões com os objetivos do estudo, mas evite afirmações não qualificadas e conclusões não adequadamente apoiadas pelos dados. Em particular, evite fazer afirmações sobre benefícios econômicos e custos, a menos que o manuscrito inclua os dados econômicos e as análises. Evite reivindicação de prioridade ou fazer alusão a trabalhos que não foram concluídos. Estabeleça novas hipóteses, quando justificadas, mas as classifique claramente como tal.

#### **IV. A. 9. Referências**

##### **IV. A. 9. a. Considerações Gerais Relacionadas às Referências**

Apesar de as referências para revisão de artigos serem uma eficiente maneira de orientar os leitores, rever artigos nem sempre reflete o trabalho original com precisão. Os leitores devem, portanto, fornecer referências diretas às fontes originais de pesquisa, sempre que possível. Por outro lado, extensas listas de referências acrescidas a um trabalho original podem utilizar espaço excessivo na página impressa. Um pequeno número de referências serve tão bem quanto uma lista mais exaustiva, pois permite aos leitores recuperar a literatura publicada de forma eficiente, particularmente desde que as referências puderam ser adicionadas na versão eletrônica dos estudos publicados e a busca eletrônica de artigos permitiu aos leitores recuperar a literatura publicada de forma eficiente. Evite usar resumos como referências. As referências a trabalhos aceitos, ainda não publicados, devem ser designadas como “no prelo” ou “próximo ao lançamento”; os autores deverão obter por escrito a permissão para citar tais artigos, bem como a verificação que tenham sido aceitos para publicação. Informações de manuscritos submetidos, mas não aceitos, devem ser citadas no texto como “observações não publicadas” com permissão por escrito da fonte. Evite citar “comunicações pessoais”, a menos que estas forneçam informações essenciais não disponíveis a partir de uma fonte, pública, caso em que o nome da pessoa e a data das comunicações devem ser citados entre parênteses no texto. Para artigos científicos, obtenha permissão por escrito e precisão de uma fonte de informação das comunicações pessoais. Alguns, mas nem todos os periódicos verificam a exatidão de todas

as citações de referência; assim, erros de citação às vezes aparecem na versão publicada dos artigos. Para minimizar tais erros, as referências devem ser verificadas usando uma fonte eletrônica bibliográfica, como o PubMed ou cópias impressas das fontes originais. Os autores são responsáveis por verificar se nenhuma das referências citadas é de retratação de artigos, exceto quando o contexto se referir à retratação. Para os artigos publicados em revistas indexadas no MEDLINE, o ICMJE considera PubMed a fonte oficial para obter informações sobre retratações. Os autores podem identificar artigos retratados no MEDLINE utilizando o seguinte termo de busca, o pt entre colchetes é utilizado para retratação de publicação [pt] no PubMed, colchetes significam tipo de publicação de retratação.

#### IV. A. 9. b. Estilo e Formato das Referências

O estilo dos Requisitos Uniformes de referências é baseado principalmente no estilo *American National Standards Institute*, adaptado pela NLM para seus bancos de dados. Os autores devem, também, consultar o “Citando Medicina” da Biblioteca Nacional Americana de Medicina (*NLM's Citing Medicine*), recomendados para uma variedade de tipos de referência. Autores também podem consultar exemplos de referências, uma lista de exemplos extraídos ou com base na “Citando Medicina” para melhor utilização do ICMJE; estas referências da amostra são mantidas pela NLM.

As referências devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas no texto. As referências no texto, nas tabelas e legendas devem ser identificadas por números arábicos entre parênteses. As referências citadas somente em tabelas ou figuras legendadas devem ser numeradas de acordo com a sequência estabelecida pela primeira identificação no texto de uma tabela em particular ou figura. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado na lista de Revistas Indexadas pela MEDLINE, publicado no *site* da NLM na Internet. As revistas variam sobre quanto a solicitarem aos autores para citar referências eletrônicas entre parênteses no texto ou em referências numeradas após o texto. Autores devem consultar a revista para a qual eles planejam submeter seu trabalho.

#### IV. A. 10. Tabelas

Tabelas capturam informações de forma concisa e eficiente, também fornecem informações em qualquer nível de detalhe e precisão desejado. A inclusão de dados em tabelas, em vez de no texto, frequentemente possibilita a redução do comprimento do texto. Digite ou imprima cada tabela com espaçamento duplo em uma folha de papel separada. Numere as tabelas, consecutivamente, na ordem de sua primeira citação no texto e forneça um título breve para cada uma. Não use linhas internas horizontais ou verticais. Dê a cada coluna um título curto ou um cabeçalho abreviado. Os autores devem colocar material explicativo em notas de rodapé, e não nos cabeçalhos. Explique todas as abreviaturas que não são padrões em notas de rodapé, e use os seguintes símbolos, nesta sequência: \*, †, ‡, §, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ? ?, ¶¶ etc. Identifique medidas estatísticas de variações, tais como, desvio-padrão e erro-padrão da média. Certifique-se de que cada tabela esteja citada no texto. Se você usar dados de outro estudo publicado ou não, obtenha permissão e reconhecimento para citar a fonte plenamente.

Tabelas adicionais, contendo *backup* de dados, muito extensas para publicar impressas, podem ser adequadas para publicação na versão eletrônica da revista, a ser depositada com um serviço de ar-

quivamento, ou disponibilizadas aos leitores diretamente pelos autores. Uma instrução apropriada deve ser adicionada ao texto para informar aos leitores que esta informação adicional está disponível e onde se encontra localizada. Submeta tais tabelas para revisão com os trabalhos para serem enviadas aos pareceristas.

#### IV. A. 11. Ilustrações (Figuras)

As figuras devem ser tanto desenhadas profissionalmente e fotografadas, ou submetidas para impressão digital com qualidade fotográfica. Além de exigirem uma versão das figuras adequada para a impressão, algumas revistas agora pedem aos autores arquivos eletrônicos das figuras em um formato (por exemplo, JPEG ou GIF) que produzirá imagens de alta qualidade na versão *web* da revista; os autores devem revisar as imagens desses arquivos na tela do computador antes de submetê-los para ter certeza de que satisfazem as suas próprias normas de qualidade.

Filmes de raios X, exames e outras imagens diagnósticas, bem como as fotos de espécimes patológicos ou fotos micrográficas, devem ser enviados com foco, brilho, impressas preto-e-branco ou coloridas, geralmente com 127-173 mm (5-7 polegadas). Embora algumas revistas redesenhem as figuras, muitas não o fazem. Cartas, números e símbolos em figuras devem, portanto, ser claros e consistentes por toda parte, e grandes o suficiente para serem legíveis, principalmente, quando o número é reduzido para publicação.

As fotomicrografias devem ter marcadores de escala internos. Os símbolos, setas ou letras usados em fotomicrografias devem contrastar com o fundo.

Fotografias nas quais as pessoas estão potencialmente identificáveis devem ser acompanhadas de permissão escrita para uso da fotografia.

Figuras devem ser numeradas consecutivamente, de acordo com a ordem em que foram citadas no texto. Se uma figura já foi publicada anteriormente, reconhecer a fonte original e enviar permissão por escrito do detentor dos direitos autorais para reproduzir a figura. A permissão é exigida independentemente de autoria ou publicação, exceto para documentos de domínio público.

Para ilustrações coloridas, verifique se a revista exige negativos coloridos, transparências positivas ou impressão a cores. O acompanhamento de desenhos marcados com indicação da região a ser reproduzida pode ser útil para o editor. Algumas revistas publicam ilustrações coloridas somente se o autor pagar o custo adicional.

Os autores devem consultar a revista sobre os requisitos para figuras submetidas em formatos eletrônicos.

#### IV. A. 12. Legendas para Ilustrações (Figuras)

Digite ou imprima as legendas para ilustrações usando duplo espaçamento, começando em uma página separada, com algarismos arábicos correspondendo às ilustrações. Quando símbolos, setas, números ou letras são usados para identificar partes do ilustração, identifique e explique cada um, claramente, na legenda. Explique a escala interna e identifique o método de coloração nas fotomicrografias.

#### IV. A. 13. Unidades de Medição

Medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser relatadas em unidades métricas (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem estar em graus Celsius. A pressão sanguínea deve ser em milímetros de mercúrio, a menos

que outra unidade seja especificamente exigida pela revista. Revistas variam quanto às unidades que utilizam para relatar hematologias, química clínica e outras medidas. Os autores devem consultar as “Instruções para autores” de cada revista, em particular, e relatar informações laboratoriais tanto locais como internacionais, de acordo com o Sistema de Unidades (SI). Editores poderão solicitar que os autores adicionem unidades alternativas ou unidades não expressas no Sistema de Unidades (SI), devido a estas unidades não serem universalmente utilizadas. As concentrações de drogas podem ser reportadas, em qualquer SI ou unidades de massa, mas esta alternativa deve ser fornecida entre parênteses, quando necessário.

#### IV. A. 14. Abreviaturas e Símbolos

Use apenas abreviaturas padrão, o uso das abreviaturas fora de padrão pode ser confuso para os leitores. Evite abreviaturas no título do manuscrito. A abreviatura e seu significado por extenso seguido da sigla entre parênteses devem ser usados na primeira menção feita, a menos que a abreviatura seja uma unidade padrão de medida.

#### IV. B. Envio do Manuscrito à Revista

Um número crescente de revistas aceita agora a submissão eletrônica de manuscritos, seja em CD, por *e-mail* ou baixando diretamente no *site* da revista pela internet. A submissão eletrônica economiza tempo e dinheiro, permitindo que o manuscrito seja tratado de forma eletrônica durante todo o processo editorial (por exemplo, quando ele é enviado para revisão). Para obter instruções específicas sobre a submissão por via eletrônica, os autores devem consultar “Instruções para autores” da própria revista. Se uma versão em papel do manuscrito é submetida, envie o número necessário de cópias do manuscrito e das figuras; todos eles são necessários para a revisão e edição, e o pessoal do editorial não pode fornecer tais cópias. Os manuscritos devem ser acompanhados de uma carta de apresentação, que deve incluir as seguintes informações:

- Uma declaração completa ao editor sobre todas as submissões e relatórios prévios que possam ser considerados redundantes na publicação da mesma obra ou de um trabalho muito semelhante. Qualquer trabalho deve ser referido especificamente e referenciado no novo artigo. As cópias desse material devem ser incluídas com o artigo submetido para ajudar o editor na avaliação.
- Uma declaração de relacionamentos financeiros ou outros que pode levar a um conflito de interesses, caso esta informação não esteja incluída no manuscrito em si ou em um dos formulários preenchidos pelos autores.
- Uma declaração de que o manuscrito foi lido e aprovado por todos os autores e que todos os requisitos para autoria, como dito anteriormente neste documento, foram cumpridos e que cada autor acredita que o manuscrito representa um trabalho honesto, se esta informação não foi fornecida de outro modo (ver abaixo).
- O nome, endereço e o número de telefone do autor correspondente, que é responsável em comunicar-se com os outros autores sobre as revisões e aprovação final das provas, caso esta informação não esteja incluída no manuscrito em si.

A carta deve fornecer qualquer informação adicional que pode ser útil para o editor, tais como o tipo ou formato do artigo da revista, em particular, que o manuscrito representa. Se o manuscrito foi submetido previamente a outra revista, é de grande utilidade incluir o editor anterior e os comentários dos revisores junto com

o manuscrito submetido, mais as respostas dos autores a esses comentários. Editores incentivam os autores a submeter essas comunicações prévias. Isso pode acelerar o processo de revisão.

Muitas revistas agora fornecem uma lista de verificação de pré-submissão para ajudar o autor e assegurar que todos os componentes foram incluídos. Algumas revistas agora também exigem dos autores listas completas para relatos de certos tipos de estudo (por exemplo, a lista CONSORT para relatórios de ensaios aleatórios e controlados). Os autores devem verificar para ver se a revista usa listas desse tipo e enviá-las junto com o manuscrito, se forem solicitadas.

Cartas de permissão para reproduzir material previamente publicado, uso de ilustrações previamente lançadas, reportar informações sobre as pessoas identificadas ou para reconhecer pessoas por suas contribuições devem acompanhar o manuscrito.

## V. REFERÊNCIAS

### A. Referências Citadas neste Documento

1. Davidoff F, for the CSE Task Force on Authorship. Who's the author? Problems with biomedical authorship, and some possible solutions. *Science Editor*. 2000;23:111-9.
2. Yank V, Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in *The Lancet*. *Ann Intern Med*. 1999;130:661-70.
3. Flanagin A, Fontanarosa PB, DeAngelis CD. Authorship for research groups. *JAMA*. 2002;288:3166-8.
4. Godlee F, Jefferson T. Peer Review in Health Sciences. London: BMJ Books; 1999.
5. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> (accessed June 26, 2009).
6. Rochon PA, Gurwitz JH, Cheung CM, Hayes JA, Chalmers TC. Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of those published in the parent journal. *JAMA*. 1994;272:108-13.
7. Pitkin RM, Branagan MA, Burmeister LF. Accuracy of data in abstracts of published research articles. *JAMA*. 1999;281:1110-1.

### B. Outras Fontes de Informação Relacionadas com as Revistas Biomédicas

*Journals World Association of Medical Editors* (WAME)  
*Council of Science Editors* (CSE)  
*European Association of Science Editors* (EASE)  
*Cochrane Collaboration Committee on Publication Ethics* (COPE)  
 EQUATOR NETWORK <http://www.equator-network.org>.

## VI. SOBRE O COMITÊ INTERNACIONAL DE EDITORES DE REVISTAS MÉDICAS

O ICMJE é um grupo de editores de periódicos médicos gerais, cujos participantes se reúnem anualmente e financiam seu trabalho sobre os Requisitos Uniformes para Manuscritos. O CMJE solicita comentários sobre este documento e sugestões para itens da agenda.

## VII. AUTORES DOS REQUISITOS UNIFORMES PARA MANUSCRITOS SUBMETIDOS A PERIÓDICOS BIOMÉDICOS

As revistas e organizações participantes do ICMJE e seus representantes, que aprovaram a revisão Uniforme revista dos Requisitos da Revista em Abril de 2010 incluem *Annals of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *Canadian Medical Association Journal*, *China Medical Journal*, *Croatian Medical Journal*, *Jour-*

*nal of the American Medical Association, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Revista Médica Holandesa), New England Journal of Medicine, New Zealand Medical Journal, The Lancet, The Medical Journal of Australia, Revista Médica de Chile, Tidsskrift for Den Norske Lægeforening (Revista da Associação Médica Norueguesa), Ugeskrift for Laeger (Revista da Associação Médica Dinamarquesa), a NLM EUA, e a Associação Mundial de Editores Médicos.*

### VIII. USO, DISTRIBUIÇÃO E TRADUÇÃO DOS REQUISITOS UNIFORMES

Os usuários podem imprimir, copiar e distribuir este documento sem custos adicionais. O ICMJE não faz cópias em papel (ou reimpressões) deste documento.

A política do ICMJE é para as organizações interessadas em acessar o documento em língua oficial inglesa em [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org). O ICMJE não endossa postagem do documento em outros sites além do ICMJE.

O ICMJE congratula-se com organizações para reimprimir ou traduzir este documento em outros idiomas além do inglês, sem fins lucrativos. No entanto, o ICMJE não tem recursos para traduzir, traduzir de volta ou aprovar reimpressos ou versões traduzidas do documento. Assim, quaisquer traduções devem destacar a seguinte declaração: “Esta é uma versão (*reimpressão/nome do idioma de inserção; linguagem/tradução*) dos Requisitos Uniformes do ICMJE para os manuscritos submetidos a revistas biomédicas. (*Inserir nome da organização*) preparou esta tradução com o apoio e a partir de (*inserir o nome da fonte de financiamento, se houver*). O ICMJE não endossou nem aprovou o conteúdo desta reimpressão/tradução. O ICMJE periodicamente atualiza Requisitos Uniformes, de modo que esta reimpressão/tradução preparada em (*inserir data*) pode não representar fielmente a atual versão oficial em [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org). A versão oficial dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas está localizada em [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org).”

Nós não exigimos de indivíduos ou organizações que reimprimam ou traduzam os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a revistas biomédicas, a obtenção formal ou permissão por escrito do ICMJE. No entanto, o ICMJE solicita que tais indivíduos ou organizações forneçam à secretária do ICMJE uma citação da reimpressão ou tradução para que o ICMJE possa manter um registro de tais versões do documento.

### IX. QUESTIONAMENTOS

Antes de enviar qualquer pergunta, por favor, consulte Perguntas mais Frequentes (FAQ) em [www.icmje.org](http://www.icmje.org), pois esta seção do *website* fornece respostas para as perguntas mais comuns.

Questões sobre os Requisitos Uniformes devem ser enviadas para o escritório da Secretaria do ICMJE usando o *link* “Contato ICMJE” na página inicial do [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Solicita-se não fazer perguntas diretas sobre estudos individuais, estilos individuais de revistas, ou políticas individuais de revistas para a secretaria do ICMJE. O ICMJE não arquiva informações de contatos individuais de revistas. Manuscritos destinados à submissão de uma revista devem ser enviados diretamente para a revista, e não para o ICMJE.

*Esta é uma tradução em português dos Requisitos Uniformes do ICMJE para os manuscritos submetidos a revistas biomédicas. A Editora da Universidade Federal Fluminense – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis preparou esta tradução a partir de financiamento próprio. O ICMJE não endossou nem aprovou o conteúdo desta reimpressão/tradução. O ICMJE periodicamente atualiza Requisitos Uniformes, de modo que esta reimpressão/tradução preparada em abril de 2012 pode não representar fielmente a atual versão oficial em [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org). A versão oficial dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas está localizada em [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org).*

# ÍNDICE REMISSIVO - VOLUME 23; 2011

## A

- Afonso LA. Detecção de Papilomavírus Humano e Vírus Epstein-Barr em Lesões Malignas do Trato Genital Masculino. Detection of Human Papillomavirus and Epstein-Barr Virus in Malignant Lesions of the Male Genital Tract. 23(1):48.
- Aidé S. Série de Casos de Neoplasia Intraepitelial Vulvar Tratados com Imiquimod. Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. 23(1):40.
- Almeida G. Série de Casos de Neoplasia Intraepitelial Vulvar Tratados com Imiquimod. Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. 23(1):40.
- Amaral RLG. Grau de Satisfação de Mulheres que Usaram Absorvente Higiênico “Respirável” Externo por 75 Dias Consecutivos; Satisfaction of Women who Used “Breathable” Panty Liners for 75 Days Consecutively. 23(1):23.
- Andrade R. Reação de Jarisch-Herxheimer em Gestante com Sífilis: Relato de Caso. Jarisch-Herxheimer Reaction in Pregnant Woman with Syphilis: Case Report. 23(3):149.
- Andrade RFV. Conhecimento dos Enfermeiros Acerca do Manejo da Gestante com Exame de VDRL Reagente. Nurses’s Knowledge about the Management of Pregnant with Positive VDRL. 23(4):186.
- Araújo MAL. Conhecimento dos Enfermeiros Acerca do Manejo da Gestante com Exame de VDRL Reagente. Nurses’s Knowledge about the Management of Pregnant with Positive VDRL. 23(4):186.
- Arcoverde F. Série de Casos de Verruga Anogenital em Crianças Tratadas com Imiquimode. Case Series of Anogenital Warts in Children Treated with Imiquimod. 23(2):101.

## B

- Barboza LS. Alterações Celulares em Exame Colpocitológico de Reeducandas do Complexo Prisional da Região Metropolitana de Goiânia; Cellular Changes in Vaginal Smears of Inmates of the Prison Complex in the Metropolitan Area of Goiânia. 23(1):12.
- Barros AC. Reação de Jarisch-Herxheimer em Gestante com Sífilis: Relato de Caso. Jarisch-Herxheimer Reaction in Pregnant Woman with Syphilis: Case Report. 23(3):149.
- Becker DL. Correlação entre Infecções Genitais e Alterações Citopatológicas Cervicais em Pacientes Atendidas no Sistema de Saúde Pública de Porto Alegre. Correlation between Genital Infections and Cervical Cytopathological Changes in Patients Assisted in Porto Alegre Public Health System. 23(3):116.
- Beghini J. Grau de Satisfação de Mulheres que Usaram Absorvente Higiênico “Respirável” Externo por 75 Dias Consecutivos; Satisfaction of Women who Used “Breathable” Panty Liners for 75 Days Consecutively. 23(1):23.
- Benicio K. Manifestações Clínicas e Sorológicas Conflitantes de Sífilis em Coinfecção pelo HIV. Clinical Manifestation of Syphilis and Serological Conflict in Coinfection with HIV. 23(4):220.
- Bento PF. Perfil da População Idosa que Procura o Centro de Referência em DST/Aids de Passos/MG. Profile of the Aging Population that Looks for the STD and Aids Reference Center in Passos/MG. 23(4):196.

- Benzenaken AS. DST e suas Determinantes: Quatro Anos de Vigilância em um Centro Sentinela no Estado do Amazonas – Brasil. Sexually Transmitted Diseases and its Determinants: Four Years of Sentinel Surveillance in a Medical Center in the State of Amazonas – Brazil. 23(2):57.
- Bernardes EH. Perfil da População Idosa que Procura o Centro de Referência em DST/Aids de Passos/MG. Profile of the Aging Population that Looks for the STD and Aids Reference Center in Passos/MG. 23(4):196.
- Bravo R. Série de Casos de Neoplasia Intraepitelial Vulvar Tratados com Imiquimod. Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. 23(1):40.
- Brochier AW. Correlação entre Infecções Genitais e Alterações Citopatológicas Cervicais em Pacientes Atendidas no Sistema de Saúde Pública de Porto Alegre. Correlation between Genital Infections and Cervical Cytopathological Changes in Patients Assisted in Porto Alegre Public Health System. 23(3):116.
- Brunini S. Alterações Celulares em Exame Colpocitológico de Reeducandas do Complexo Prisional da Região Metropolitana de Goiânia; Cellular Changes in Vaginal Smears of Inmates of the Prison Complex in the Metropolitan Area of Goiânia. 23(1):12.
- Burger M. O Impacto do Programa Mãe Curitibana sobre a Transmissão Vertical do HIV no Município de Curitiba entre 2000 e 2009. The Impact of the “Mãe Curitibana” Program on the Mother-to-Child Transmission of HIV in Curitiba between 2000 and 2009. 23(2):76.
- Burgos MGPA. Suplementação Dietética com L-Glutamina e Fibra Solúvel na Diarreia Crônica Refratária de Paciente com SIDA: Relato de Caso. Dietary Supplementation with L-Glutamine and Soluble Fiber in Refractory Chronic Diarrhea in Aids Patient: A Case Report. 23(3):146.

## C

- Cabral PC. Anemia em Pacientes HIV-Positivo Atendidos em um Hospital Universitário de Pernambuco – Nordeste do Brasil. Anemia in HIV-Positive Patients Treated at a University Hospital in Pernambuco – Northeast of Brazil. 23(2):69.
- Calegari CB. Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) Coinfectados com o Vírus da Hepatite C (HCV) no Ambulatório de DST/Aids da Cidade de Criciúma. Epidemiological Profile of Patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Coinfected with Hepatitis C Virus (HCV) in the Clinic of DST/Aids City of Criciúma. 23(2):90.
- Calil L. Correlação entre Infecções Genitais e Alterações Citopatológicas Cervicais em Pacientes Atendidas no Sistema de Saúde Pública de Porto Alegre. Correlation between Genital Infections and Cervical Cytopathological Changes in Patients Assisted in Porto Alegre Public Health System. 23(3):116.
- Camacho C. Série de Casos de Neoplasia Intraepitelial Vulvar Tratados com Imiquimod. Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. 23(1):40.

- Campos MO. Human Papillomavirus (HPV) Infection in HIV Positive Women of Florianópolis, Santa Catarina. 23(4):208.
- Campos MO. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres HIV-Positivo de Florianópolis, Santa Catarina. 23(4):203.
- Cardoso C. Série de Casos de Verruga Anogenital em Crianças Tratadas com Imiquimode. Case Series of Anogenital Warts in Children Treated with Imiquimod. 23(2):101.
- Carmo TMD. Perfil da População Idosa que Procura o Centro de Referência em DST/Aids de Passos/MG. Profile of the Aging Population that Looks for the STD and Aids Reference Center in Passos/MG. 23(4):196.
- Cameiro MAS. Alterações Celulares em Exame Colpocitológico de Reeducandas do Complexo Prisional da Região Metropolitana de Goiânia; Cellular Changes in Vaginal Smears of Inmates of the Prison Complex in the Metropolitan Area of Goiânia. 23(1):12.
- Carvalho JJM. Câncer de Pênis em Jovem de 23 Anos Associado a Infecção por HPV-62 – Relato de Caso. Penile Cancer in a 23-Year-old Associated with HPV-62 Infection – Case Report. 23(1):44.
- Carvalho JZM. Câncer de Pênis em Jovem de 23 Anos Associado a Infecção por HPV-62 – Relato de Caso. Penile Cancer in a 23-Year-old Associated with HPV-62 Infection – Case Report. 23(1):44.
- Carvalho MCMP. Mulheres Portadoras de Lesões Precursoras do Câncer do Colo do Útero e HPV: Descrição do Perfil Socioeconômico e Demográfico; Women with Lesions Precursor of Uterine Cervical Cancer and HPV: Description Socio-economic and Demographic Profile. 23(1):28.
- Carvalho NS. DST em Populações Indígenas no Brasil – Análise Crítica e Revisão da Literatura. Sexually Transmitted Infections in Indians Populations in Brazil – Review and Literature Review. 23(3):142.
- Casotti JAS. Factors Associated With Adherence to HAART in Patients with HIV/Aids. Fatores Associados à Adesão ao HAART em Pacientes com HIV/Aids. 23(4):213.
- Castelo Filho A. Avaliação de Métodos Diagnósticos, Morfológicos e Biomoleculares em Mulheres Encaminhadas com Citologia Alterada. The Diagnostic Efficacy of Morphologic and Molecular Methods in Women with Abnormal Citology. 23(2):95.
- Cerutti G. Manifestações Clínicas e Sorológicas Conflitantes de Sífilis em Coinfecção pelo HIV. Clinical Manifestation of Syphilis and Serological Conflict in Coinfection with HIV. 23(4):220.
- Cho R. DST em Populações Indígenas no Brasil – Análise Crítica e Revisão da Literatura. Sexually Transmitted Infections in Indians Populations in Brazil – Review and Literature Review. 23(3):142.
- Coelho MCJ. Avaliação de Métodos Diagnósticos, Morfológicos e Biomoleculares em Mulheres Encaminhadas com Citologia Alterada. The Diagnostic Efficacy of Morphologic and Molecular Methods in Women with Abnormal Citology. 23(2):95.
- Corvino MPF. Atenção Precoce e Educação em Saúde na Atividade Laboral: uma Abordagem da Infecção pelo HIV/Aids na Odontologia do Trabalho. Early Attention and Health Education in Work Activity: an Approach to HIV/AIDS Infection in Dental Work. 23(1):34.
- Costa PSF. Suplementação Dietética com L-Glutamina e Fibra Solúvel na Diarreia Crônica Refratária de Paciente com SIDA: Relato de Caso. Dietary Supplementation with L-Glutamine and Soluble Fiber in Refractory Chronic Diarrhea in Aids Patient: A Case Report. 23(3):146.
- Cruz EM. Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Submetidas a Rastreamento para Câncer de Cérvix Uterina, Belém – Pará – Brasil; Human Papillomavirus (HPV) in Women Screened to Cervical Uterine Cancer, Belém – Pará – Brazil. 23(1):5.
- Cubas RF. O Impacto do Programa Mãe Curitibana sobre a Transmissão Vertical do HIV no Município de Curitiba entre 2000 e 2009. The Impact of the “Mãe Curitibana” Program on the Mother-to-Child Transmission of HIV in Curitiba between 2000 and 2009. 23(2):76.
- Cupolilo SMN. Avaliação de Métodos Diagnósticos, Morfológicos e Biomoleculares em Mulheres Encaminhadas com Citologia Alterada. The Diagnostic Efficacy of Morphologic and Molecular Methods in Women with Abnormal Citology. 23(2):95.

## D

- De Paula CC. Fatores Associados à não Adesão ao Tratamento Antirretroviral em Adultos acima de 50 Anos que Têm HIV/Aids. Factors Associated to non Adherence to Antiretroviral Treatment in Adults above 50 Years Old who Have HIV/Aids. 23(4):192.
- Dôres GB. Avaliação de Métodos Diagnósticos, Morfológicos e Biomoleculares em Mulheres Encaminhadas com Citologia Alterada. The Diagnostic Efficacy of Morphologic and Molecular Methods in Women with Abnormal Citology. 23(2):95.
- Drumond DG. Avaliação de Métodos Diagnósticos, Morfológicos e Biomoleculares em Mulheres Encaminhadas com Citologia Alterada. The Diagnostic Efficacy of Morphologic and Molecular Methods in Women with Abnormal Citology. 23(2):95.

## E

- Eleutério Jr J. Grau de Satisfação de Mulheres que Usaram Absorvente Higiênico “Respirável” Externo por 75 Dias Consecutivos; Satisfaction of Women who Used “Breathable” Panty Liners for 75 Days Consecutively. 23(1):23.
- Eleutério Jr. J. *Comentário de Editorial*. 23(4):185.
- Eleutério Jr. J. Identificação de DNA-HPV em Adolescentes e Mulheres Jovens sem Coito Vaginal. Identification of DNA-HPV in Adolescent and Young Women with no Intercourse. 23(2):66.
- Eleutério RMN. Identificação de DNA-HPV em Adolescentes e Mulheres Jovens sem Coito Vaginal. Identification of DNA-HPV in Adolescent and Young Women with no Intercourse. 23(2):66.
- Endlich BN. Factors Associated With Adherence to HAART in Patients with HIV/Aids. Fatores Associados à Adesão ao HAART em Pacientes com HIV/Aids. 23(4):213.

## F

- Faria R. Série de Casos de Verruga Anogenital em Crianças Tratadas com Imiquimode. Case Series of Anogenital Warts in Children Treated with Imiquimod. 23(2):101.
- Fedrizzi EN. Human Papillomavirus (HPV) Infection in HIV Positive Women of Florianópolis, Santa Catarina. 23(4):208.
- Fedrizzi EN. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres HIV-Positivo de Florianópolis, Santa Catarina. 23(4):203.



- Feitosa SMC. Anemia em Pacientes HIV-Positivo Atendidos em um Hospital Universitário de Pernambuco – Nordeste do Brasil. Anemia in HIV-Positive Patients Treated at a University Hospital in Pernambuco – Northeast of Brazil. 23(2):69.
- Ferreira DC. Atenção Precoce e Educação em Saúde na Atividade Laboral: uma Abordagem da Infecção pelo HIV/Aids na Odontologia do Trabalho. Early Attention and Health Education in Work Activity: an Approach to HIV/AIDS Infection in Dental Work. 23(1):34.
- Ferreira DC. Reação de Jarisch-Herxheimer em Gestante com Sífilis: Relato de Caso. Jarisch-Herxheimer Reaction in Pregnant Woman with Syphilis: Case Report. 23(3):149.
- Filho DLG. Atenção Precoce e Educação em Saúde na Atividade Laboral: uma Abordagem da Infecção pelo HIV/Aids na Odontologia do Trabalho. Early Attention and Health Education in Work Activity: an Approach to HIV/AIDS Infection in Dental Work. 23(1):34.
- Flores LP. DST em Populações Indígenas no Brasil – Análise Crítica e Revisão da Literatura. Sexually Transmitted Infections in Indians Populations in Brazil – Review and Literature Review. 23(3):142.
- Freitas JR. Identificação de DNA-HPV em Adolescentes e Mulheres Jovens sem Coito Vaginal. Identification of DNA-HPV in Adolescent and Young Women with no Intercourse. 23(2):66.
- Fuentefria AM. Correlação entre Infecções Genitais e Alterações Citopatológicas Cervicais em Pacientes Atendidas no Sistema de Saúde Pública de Porto Alegre. Correlation between Genital Infections and Cervical Cytopathological Changes in Patients Assisted in Porto Alegre Public Health System. 23(3):116.
- Furtado Y. Série de Casos de Verruga Anogenital em Crianças Tratadas com Imiquimode. Case Series of Anogenital Warts in Children Treated with Imiquimod. 23(2):101.
- Fuzina DG. Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) Coinfectados com o Vírus da Hepatite C (HCV) no Ambulatório de DST/Aids da Cidade de Criciúma. Epidemiological Profile of Patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Coinfected with Hepatitis C Virus (HCV) in the Clinic of DST/Aids City of Criciúma. 23(2):90.

## G

- Gabiatte JRE. Grau de Satisfação de Mulheres que Usaram Absorvente Higiênico “Respirável” Externo por 75 Dias Consecutivos; Satisfaction of Women who Used “Breathable” Panty Liners for 75 Days Consecutively. 23(1):23.
- Galato D. A Contribuição dos Estabelecimentos Farmacêuticos na Prevenção e no Manejo das DST: um Estudo Qualitativo em uma Cidade do Sul do Brasil. The Contribution of Pharmaceutical Establishments in the Prevention and Management of STD: a Qualitative Research in a City in Southern Brazil. 23(3):120.
- Galban E. DST e suas Determinantes: Quatro Anos de Vigilância em um Centro Sentinela no Estado do Amazonas – Brasil. Sexually Transmitted Diseases and its Determinants: Four Years of Sentinel Surveillance in a Medical Center in the State of Amazonas – Brazil. 23(2):57.
- Galvão C. Reação de Jarisch-Herxheimer em Gestante com Sífilis: Relato de Caso. Jarisch-Herxheimer Reaction in Pregnant Woman with Syphilis: Case Report. 23(3):149.

- Gatto A. Série de Casos de Neoplasia Intraepitelial Vulvar Tratados com Imiquimod. Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. 23(1):40.
- Giraldo PC. Grau de Satisfação de Mulheres que Usaram Absorvente Higiênico “Respirável” Externo por 75 Dias Consecutivos; Satisfaction of Women who Used “Breathable” Panty Liners for 75 Days Consecutively. 23(1):23.
- Godefroy P. Reação de Jarisch-Herxheimer em Gestante com Sífilis: Relato de Caso. Jarisch-Herxheimer Reaction in Pregnant Woman with Syphilis: Case Report. 23(3):149.
- Gollner AM. Avaliação de Métodos Diagnósticos, Morfológicos e Biomoleculares em Mulheres Encaminhadas com Citologia Alterada. The Diagnostic Efficacy of Morphologic and Molecular Methods in Women with Abnormal Cytology. 23(2):95.
- Gomes M. Série de Casos de Verruga Anogenital em Crianças Tratadas com Imiquimode. Case Series of Anogenital Warts in Children Treated with Imiquimod. 23(2):101.
- Gonçalves AKS. Grau de Satisfação de Mulheres que Usaram Absorvente Higiênico “Respirável” Externo por 75 Dias Consecutivos; Satisfaction of Women who Used “Breathable” Panty Liners for 75 Days Consecutively. 23(1):23.
- Grossi R. Reação de Jarisch-Herxheimer em Gestante com Sífilis: Relato de Caso. Jarisch-Herxheimer Reaction in Pregnant Woman with Syphilis: Case Report. 23(3):149.

## H

- Hoffmann IC. Rede de Apoio de Mulheres que Têm HIV: Implicações na Profilaxia da Transmissão Vertical; Support Web to Women who Have HIV/Aids: Vertical Transmission Prophylaxis Implications. 23(1):16.
- Horto L. Série de Casos de Verruga Anogenital em Crianças Tratadas com Imiquimode. Case Series of Anogenital Warts in Children Treated with Imiquimod. 23(2):101.

## I

- Izan Jr. JL. DST e suas Determinantes: Quatro Anos de Vigilância em um Centro Sentinela no Estado do Amazonas – Brasil. Sexually Transmitted Diseases and its Determinants: Four Years of Sentinel Surveillance in a Medical Center in the State of Amazonas – Brazil. 23(2):57.

## J

- Jacyntho CMA. Identificação de DNA-HPV em Adolescentes e Mulheres Jovens sem Coito Vaginal. Identification of DNA-HPV in Adolescent and Young Women with no Intercourse. 23(2):66.
- Jayaram A. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in Preterm Labor. Ureaplasma urealyticum e Mycoplasma hominis no Parto Pré-termo. 23(3):138.

## K

- Kendall C. Selective Participation in a RDS Survey among MSM in Ceará, Brazil: a Qualitative and Quantitative Assessment. Participação Seletiva em um Inquérito RDS entre HSH no Ceará, Brasil: Avaliação Quali-quantitativa, 23(3):126.
- Kerr LRFS. Selective Participation in a RDS Survey among MSM in Ceará, Brazil: a Qualitative and Quantitative Assessment.

Participação Seletiva em um Inquérito RDS entre HSH no Ceará, Brasil: Avaliação Quali-quantitativa, 23(3):126.

## L

Landerdahl MC. Rede de Apoio de Mulheres que Têm HIV: Implicações na Profilaxia da Transmissão Vertical; Support Web to Women who Have HIV/Aids: Vertical Transmission Prophylaxis Implications. 23(1):16.

Langendorf TF. Rede de Apoio de Mulheres que Têm HIV: Implicações na Profilaxia da Transmissão Vertical; Support Web to Women who Have HIV/Aids: Vertical Transmission Prophylaxis Implications. 23(1):16.

Laureano JK. Human Papillomavirus (HPV) Infection in HIV Positive Women of Florianópolis, Santa Catarina. 23(4):208.

Laureano JK. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres HIV-Positivo de Florianópolis, Santa Catarina. 23(4):203.

Levi JE. HPV de Alto e Baixo Risco para Câncer toda Regra Tem sua Exceção. 23(4):171.

Levi JE. Low and High Oncogenic Risk HPV: Every Rule Has its Exception. 23(4):174.

Lima NBG. Conhecimento dos Enfermeiros Acerca do Manejo da Gestante com Exame de VDRL Reagente. Nurses's Knowledge about the Management of Pregnant with Positive VDRL. 23(4):186.

Luhm KR. O Impacto do Programa Mãe Curitibana sobre a Transmissão Vertical do HIV no Município de Curitiba entre 2000 e 2009. The Impact of the "Mãe Curitibana" Program on the Mother-to-Child Transmission of HIV in Curitiba between 2000 and 2009. 23(2):76.

## M

Macena RHM. Selective Participation in a RDS Survey among MSM in Ceará, Brazil: a Qualitative and Quantitative Assessment. Participação Seletiva em um Inquérito RDS entre HSH no Ceará, Brasil: Avaliação Quali-quantitativa, 23(3):126.

Martins TA. Selective Participation in a RDS Survey among MSM in Ceará, Brazil: a Qualitative and Quantitative Assessment. Participação Seletiva em um Inquérito RDS entre HSH no Ceará, Brasil: Avaliação Quali-quantitativa, 23(3):126.

McFarland W. Selective Participation in a RDS Survey among MSM in Ceará, Brazil: a Qualitative and Quantitative Assessment. Participação Seletiva em um Inquérito RDS entre HSH no Ceará, Brasil: Avaliação Quali-quantitativa, 23(3):126.

Mello MB. Selective Participation in a RDS Survey among MSM in Ceará, Brazil: a Qualitative and Quantitative Assessment. Participação Seletiva em um Inquérito RDS entre HSH no Ceará, Brasil: Avaliação Quali-quantitativa, 23(3):126.

Mello WA. Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Submetidas a Rastreamento para Câncer de Cérvix Uterina, Belém – Pará – Brasil; Human Papillomavirus (HPV) in Women Screened to Cervical Uterine Cancer, Belém – Pará – Brazil. 23(1):5.

Melo SP. Conhecimento dos Enfermeiros Acerca do Manejo da Gestante com Exame de VDRL Reagente. Nurses's Knowledge about the Management of Pregnant with Positive VDRL. 23(4):186.

Mendes AAS. Factors Associated With Adherence to HAART in Patients with HIV/Aids. Fatores Associados à Adesão ao HAART em Pacientes com HIV/Aids. 23(4):213.

Menezes ME. Human Papillomavirus (HPV) Infection in HIV Positive Women of Florianópolis, Santa Catarina. 23(4):208.

Menezes ME. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres HIV-Positivo de Florianópolis, Santa Catarina. 23(4):203.

Monnerat JM. Atenção Precoce e Educação em Saúde na Atividade Laboral: uma Abordagem da Infecção pelo HIV/Aids na Odontologia do Trabalho. Early Attention and Health Education in Work Activity: an Approach to HIV/AIDS Infection in Dental Work. 23(1):34.

Moraes G. Reação de Jarisch-Herxheimer em Gestante com Sífilis: Relato de Caso. Jarisch-Herxheimer Reaction in Pregnant Woman with Syphilis: Case Report. 23(3):149.

Moreira RJ. Câncer de Pênis em Jovem de 23 Anos Associado a Infecção por HPV-62 – Relato de Caso. Penile Cancer in a 23-Year-old Associated with HPV-62 Infection – Case Report. 23(1):44.

Motta TQR. Factors Associated With Adherence to HAART in Patients with HIV/Aids. Fatores Associados à Adesão ao HAART em Pacientes com HIV/Aids. 23(4):213.

## N

Nahn Junior EP. HPV in Rio 2011.... *Carta ao Editor*. 23(2):106.

Nascimento E. Perfil da População Idosa que Procura o Centro de Referência em DST/Aids de Passos/MG. Profile of the Aging Population that Looks for the STD and Aids Reference Center in Passos/MG. 23(4):196.

Natividade NB. Manifestações Clínicas e Sorológicas Conflitantes de Sífilis em Coinfecção pelo HIV. Clinical Manifestation of Syphilis and Serological Conflict in Coinfection with HIV. 23(4):220.

Nery JAC. Manifestações Clínicas e Sorológicas Conflitantes de Sífilis em Coinfecção pelo HIV. Clinical Manifestation of Syphilis and Serological Conflict in Coinfection with HIV. 23(4):220.

Neto CR. A Contribuição dos Estabelecimentos Farmacêuticos na Prevenção e no Manejo das DST: um Estudo Qualitativo em uma Cidade do Sul do Brasil. The Contribution of Pharmaceutical Establishments in the Prevention and Management of STD: a Qualitative Research in a City in Southern Brazil. 23(3):120.

Noronha VL. Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Submetidas a Rastreamento para Câncer de Cérvix Uterina, Belém – Pará – Brasil; Human Papillomavirus (HPV) in Women Screened to Cervical Uterine Cancer, Belém – Pará – Brazil. 23(1):5.

## O

Oenning RT. Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) Coinfectados com o Vírus da Hepatite C (HCV) no Ambulatório de DST/Aids da Cidade de Criciúma. Epidemiological Profile of Patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Coinfected with Hepatitis C Virus (HCV) in the Clinic of DST/Aids City of Criciúma. 23(2):90.

- Oliveira CM. HPV de Alto e Baixo Risco para Câncer toda Regra Tem sua Exceção. 23(4):171.
- Oliveira CM. Low and High Oncogenic Risk HPV: Every Rule Has its Exception. 23(4):174.
- Oliveira FL. Manifestações Clínicas e Sorológicas Conflitantes de Sífilis em Coinfecção pelo HIV. Clinical Manifestation of Syphilis and Serological Conflict in Coinfection with HIV. 23(4):220.
- Oliveira JP. Correlação entre Infecções Genitais e Alterações Citopatológicas Cervicais em Pacientes Atendidas no Sistema de Saúde Pública de Porto Alegre. Correlation between Genital Infections and Cervical Cytopathological Changes in Patients Assisted in Porto Alegre Public Health System. 23(3):116.
- Oliveira MAP. Identificação de DNA-HPV em Adolescentes e Mulheres Jovens sem Coito Vaginal. Identification of DNA-HPV in Adolescent and Young Women with no Intercourse. 23(2):66.

## P

- Padoin SMM. Fatores Associados à não Adesão ao Tratamento Antirretroviral em Adultos acima de 50 Anos que Têm HIV/Aids. Factors Associated to non Adherence to Antirretroviral Treatment in Adults above 50 Years Old who Have HIV/Aids. 23(4):192.
- Padoin SMM. Rede de Apoio de Mulheres que Têm HIV: Implicações na Profilaxia da Transmissão Vertical; Support Web to Women who Have HIV/Aids: Vertical Transmission Prophylaxis Implications. 23(1):16.
- Parabocz M. O Impacto do Programa Mãe Curitibana sobre a Transmissão Vertical do HIV no Município de Curitiba entre 2000 e 2009. The Impact of the "Mãe Curitibana" Program on the Mother-to-Child Transmission of HIV in Curitiba between 2000 and 2009. 23(2):76.
- Passos MDL. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in Preterm Labor. Ureaplasma urealyticum e Mycoplasma hominis no Parto Pré-termo. 23(3):138.
- Pchebilski LT. O Impacto do Programa Mãe Curitibana sobre a Transmissão Vertical do HIV no Município de Curitiba entre 2000 e 2009. The Impact of the "Mãe Curitibana" Program on the Mother-to-Child Transmission of HIV in Curitiba between 2000 and 2009. 23(2):76.
- Pedrosa VL. DST e suas Determinantes: Quatro Anos de Vigilância em um Centro Sentinela no Estado do Amazonas – Brasil. Sexually Transmitted Diseases and its Determinants: Four Years of Sentinel Surveillance in a Medical Center in the State of Amazonas – Brazil. 23(2):57.
- Pessoni GC. Alterações Celulares em Exame Colpocitológico de Reducandas do Complexo Prisional da Região Metropolitana de Goiânia; Cellular Changes in Vaginal Smears of Inmates of the Prison Complex in the Metropolitan Area of Goiânia. 23(1):12.
- Pilger DA. Correlação entre Infecções Genitais e Alterações Citopatológicas Cervicais em Pacientes Atendidas no Sistema de Saúde Pública de Porto Alegre. Correlation between Genital Infections and Cervical Cytopathological Changes in Patients Assisted in Porto Alegre Public Health System. 23(3):116.
- Pinheiro FKB. Risco de Doenças Sexualmente Transmissíveis entre Policiais Militares. Risk for Sexually Transmitted Diseases among Police Officers. 23(3):134.

- Pinho CN. Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Submetidas a Rastreamento para Câncer de Cérvix Uterina, Belém – Pará – Brasil; Human Papillomavirus (HPV) in Women Screened to Cervical Uterine Cancer, Belém – Pará – Brazil. 23(1):5.
- Pontes MK. Selective Participation in a RDS Survey among MSM in Ceará, Brazil: a Qualitative and Quantitative Assessment. Participação Seletiva em um Inquérito RDS entre HSH no Ceará, Brasil: Avaliação Quali-quantitativa, 23(3):126.
- Primeira MR. Fatores Associados à não Adesão ao Tratamento Antirretroviral em Adultos acima de 50 Anos que Têm HIV/Aids. Factors Associated to non Adherence to Antirretroviral Treatment in Adults above 50 Years Old who Have HIV/Aids. 23(4):192.

## Q

- Queiroz ABA. Mulheres Portadoras de Lesões Precursoras do Câncer do Colo do Útero e HPV: Descrição do Perfil Socioeconômico e Demográfico; Women with Lesions Precursor of Uterine Cervical Cancer and HPV: Description Socio-economic and Demographic Profile. 23(1):28.
- Queiroz MD. Fatores Associados With Adherence to HAART in Patients with HIV/Aids. Fatores Associados à Adesão ao HAART em Pacientes com HIV/Aids. 23(4):213.

## R

- Reis H. Reação de Jarisch-Herxheimer em Gestante com Sífilis: Relato de Caso. Jarisch-Herxheimer Reaction in Pregnant Woman with Syphilis: Case Report. 23(3):149.
- Resende F. Série de Casos de Neoplasia Intraepitelial Vulvar Tratados com Imiquimod. Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. 23(1):40.
- Ribeiro KCS. Querer é Poder? A Ausência do Uso de Preservativo nos Relatos de Mulheres Jovens. Want Power? The Lack of Condom Use in Reports of Young Women. 23(2):84.
- Rochael MC. O Possível Envolvimento do HPV no Câncer de Mama. 23(4):177.
- Rochael MC. The Possible Involvement of HPV in Breast Cancer. 23(4):181.
- Rodrigues FR. O Possível Envolvimento do HPV no Câncer de Mama. 23(4):177.
- Rodrigues FR. The Possible Involvement of HPV in Breast Cancer. 23(4):181.
- Russomano FB. Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Submetidas a Rastreamento para Câncer de Cérvix Uterina, Belém – Pará – Brasil; Human Papillomavirus (HPV) in Women Screened to Cervical Uterine Cancer, Belém – Pará – Brazil. 23(1):5.

## S

- Sainz JET. Significado Histológico de Células Glandulares Atípicas no Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero no Município do Rio de Janeiro. Histologic Significance Atypical Glandular Cells of the Program for Prevention of Cervical Cancer in the City of Rio de Janeiro. 23(4):223.
- Sakurada EMY. O Impacto do Programa Mãe Curitibana sobre a Transmissão Vertical do HIV no Município de Curitiba entre

- 2000 e 2009. The Impact of the “Mãe Curitibana” Program on the Mother-to-Child Transmission of HIV in Curitiba between 2000 and 2009. 23(2):76.
- Saldanha AAW. Querer é Poder? A Ausência do Uso de Preservativo nos Relatos de Mulheres Jovens. Want Power? The Lack of Condom Use in Reports of Young Women. 23(2):84.
- Sampaio L. Série de Casos de Neoplasia Intraepitelial Vulvar Tratadas com Imiquimod. Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. 23(1):40.
- Sampaio L. Série de Casos de Verruga Anogenital em Crianças Tratadas com Imiquimode. Case Series of Anogenital Warts in Children Treated with Imiquimod. 23(2):101.
- Santa Helena AA. Atenção Precoce e Educação em Saúde na Atividade Laboral: uma Abordagem da Infecção pelo HIV/Aids na Odontologia do Trabalho. Early Attention and Health Education in Work Activity: an Approach to HIV/AIDS Infection in Dental Work. 23(1):34.
- Santos ÉÉP. Fatores Associados à não Adesão ao Tratamento Antirretroviral em Adultos acima de 50 Anos que Têm HIV/Aids. Factors Associated to non Adherence to Antirretroviral Treatment in Adults above 50 Years Old who Have HIV/Aids. 23(4):192.
- Santos Jr. JL. Avaliação de Métodos Diagnósticos, Morfológicos e Biomoleculares em Mulheres Encaminhadas com Citologia Alterada. The Diagnostic Efficacy of Morphologic and Molecular Methods in Women with Abnormal Citology. 23(2):95.
- Santos MLV. Correlação entre Infecções Genitais e Alterações Citopatológicas Cervicais em Pacientes Atendidas no Sistema de Saúde Pública de Porto Alegre. Correlation between Genital Infections and Cervical Cytopathological Changes in Patients Assisted in Porto Alegre Public Health System. 23(3):116.
- Santos SHR. Alterações Celulares em Exame Colpocitológico de Reeducandas do Complexo Prisional da Região Metropolitana de Goiânia; Cellular Changes in Vaginal Smears of Inmates of the Prison Complex in the Metropolitan Area of Goiânia. 23(1):12.
- Schlup C. Human Papillomavirus (HPV) Infection in HIV Positive Women of Florianópolis, Santa Catarina. 23(4):208.
- Schlup C. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres HIV-Positivo de Florianópolis, Santa Catarina. 23(4):203.
- Schuelter-Trevisol F. Risco de Doenças Sexualmente Transmissíveis entre Policiais Militares. Risk for Sexually Transmitted Diseases among Police Officers. 23(3):134.
- Silva DB. Câncer de Pênis em Jovem de 23 Anos Associado a Infecção por HPV-62 – Relato de Caso. Penile Cancer in a 23-Year-old Associated with HPV-62 Infection – Case Report. 23(1):44.
- Silva DMA. Conhecimento dos Enfermeiros Acerca do Manejo da Gestante com Exame de VDRL Reagente. Nurses’s Knowledge about the Management of Pregnant with Positive VDRL. 23(4):186.
- Silva ES. Perfil da População Idosa que Procura o Centro de Referência em DST/Aids de Passos/MG. Profile of the Aging Population that Looks for the STD and Aids Reference Center in Passos/MG. 23(4):196.
- Silva J. Querer é Poder? A Ausência do Uso de Preservativo nos Relatos de Mulheres Jovens. Want Power? The Lack of Condom Use in Reports of Young Women. 23(2):84.
- Silva LD. Alterações Celulares em Exame Colpocitológico de Reeducandas do Complexo Prisional da Região Metropolitana de Goiânia; Cellular Changes in Vaginal Smears of Inmates of the Prison Complex in the Metropolitan Area of Goiânia. 23(1):12.
- Silva LN. Atenção Precoce e Educação em Saúde na Atividade Laboral: uma Abordagem da Infecção pelo HIV/Aids na Odontologia do Trabalho. Early Attention and Health Education in Work Activity: an Approach to HIV/AIDS Infection in Dental Work. 23(1):34.
- Silva LR. Alterações Celulares em Exame Colpocitológico de Reeducandas do Complexo Prisional da Região Metropolitana de Goiânia; Cellular Changes in Vaginal Smears of Inmates of the Prison Complex in the Metropolitan Area of Goiânia. 23(1):12.
- Silva RP. Suplementação Dietética com L-Glutamina e Fibra Solúvel na Diarreia Crônica Refratária de Paciente com SIDA: Relato de Caso. Dietary Supplementation with L-Glutamine and Soluble Fiber in Refractory Chronic Diarrhea in Aids Patient: A Case Report. 23(3):146.
- Silveira MF. Rastreamento de Infecções por Chlamydia trachomatis em Mulheres Jovens – Reflexões sobre a Situação do Brasil. Screening of Chlamydia trachomatis in Young Women – Reflections on the Situation in Brazil. 23(2):55.
- Simabukuro AM. Câncer de Pênis em Jovem de 23 Anos Associado a Infecção por HPV-62 – Relato de Caso. Penile Cancer in a 23-Year-old Associated with HPV-62 Infection – Case Report. 23(1):44.
- Souza BNA. Perfil da População Idosa que Procura o Centro de Referência em DST/Aids de Passos/MG. Profile of the Aging Population that Looks for the STD and Aids Reference Center in Passos/MG. 23(4):196.
- Souza CM, Silva LR, Pessoni GC, Silva LD, Carneiro MAS, Santos SHR, Barboza LS, Brunini S. Alterações Celulares em Exame Colpocitológico de Reeducandas do Complexo Prisional da Região Metropolitana de Goiânia; Cellular Changes in Vaginal Smears of Inmates of the Prison Complex in the Metropolitan Area of Goiânia. 23(1):12.
- Souza CM. Alterações Celulares em Exame Colpocitológico de Reeducandas do Complexo Prisional da Região Metropolitana de Goiânia; Cellular Changes in Vaginal Smears of Inmates of the Prison Complex in the Metropolitan Area of Goiânia. 23(1):12.
- Souza NR. Perfil da População Idosa que Procura o Centro de Referência em DST/Aids de Passos/MG. Profile of the Aging Population that Looks for the STD and Aids Reference Center in Passos/MG. 23(4):196.
- Spillere AC. Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) Coinfectados com o Vírus da Hepatite C (HCV) no Ambulatório de DST/Aids da Cidade de Criciúma. Epidemiological Profile of Patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Coinfected with Hepatitis C Virus (HCV) in the Clinic of DST/Aids City of Criciúma. 23(2):90.
- Steben M. *Carta ao Editor*. 23(1):49.
- Steben M. HPV Vaccine to GAVI for US\$5 per Dose! 23(1):3.
- Steben M. Vacina contra HPV para GAVI a US\$ 5 por Dose! 23(1):4.
- Sumikawa ES. O Impacto do Programa Mãe Curitibana sobre a Transmissão Vertical do HIV no Município de Curitiba entre

2000 e 2009. The Impact of the “Mãe Curitibana” Program on the Mother-to-Child Transmission of HIV in Curitiba between 2000 and 2009. 23(2):76.

## T

Tartaglia RS. Factors Associated With Adherence to HAART in Patients with HIV/Aids. Fatores Associados à Adesão ao HAART em Pacientes com HIV/Aids. 23(4):213.

Telles TMBB. O Impacto do Programa Mãe Curitibana sobre a Transmissão Vertical do HIV no Município de Curitiba entre 2000 e 2009. The Impact of the “Mãe Curitibana” Program on the Mother-to-Child Transmission of HIV in Curitiba between 2000 and 2009. 23(2):76.

Tilli M. Hacia la Eliminación de la Sífilis Congénita. 23(3):115.

Tolentino LC. Fatores Associados à não Adesão ao Tratamento Antirretroviral em Adultos acima de 50 Anos que Têm HIV/Aids. Factors Associated to non Adherence to Antirretroviral Treatment in Adults above 50 Years Old who Have HIV/Aids. 23(4):192.

Trento MJB. Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) Coinfectados com o Vírus da Hepatite C (HCV) no Ambulatório de DST/Aids da Cidade de Criciúma. Epidemiological Profile of Patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Coinfected with Hepatitis C Virus (HCV) in the Clinic of DST/Aids City of Criciúma. 23(2):90.

Trevizol AP. Câncer de Pênis em Jovem de 23 Anos Associado a Infecção por HPV-62 – Relato de Caso. Penile Cancer in a 23-Year-old Associated with HPV-62 Infection – Case Report. 23(1):44.

## V

Val C. Série de Casos de Neoplasia Intraepitelial Vulvar Tratados com Imiquimod. Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. 23(1):40.

Val ICC. Série de Casos de Neoplasia Intraepitelial Vulvar Tratados com Imiquimod. Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. 23(1):40.

Val ICC. Série de Casos de Verruga Anogenital em Crianças Tratadas com Imiquimode. Case Series of Anogenital Warts in Children Treated with Imiquimod. 23(2):101.

Val R. Série de Casos de Neoplasia Intraepitelial Vulvar Tratados com Imiquimod. Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. 23(1):40.

Val R. Série de Casos de Verruga Anogenital em Crianças Tratadas com Imiquimode. Case Series of Anogenital Warts in Children Treated with Imiquimod. 23(2):101.

Vasconcellos J. Série de Casos de Neoplasia Intraepitelial Vulvar Tratados com Imiquimod. Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. 23(1):40.

Vasquez FG. DST e suas Determinantes: Quatro Anos de Vigilância em um Centro Sentinela no Estado do Amazonas – Brasil. Sexually Transmitted Diseases and its Determinants: Four Years of Sentinel Surveillance in a Medical Center in the State of Amazonas – Brazil. 23(2):57.

Vaz CB. Correlação entre Infecções Genitais e Alterações Citopatológicas Cervicais em Pacientes Atendidas no Sistema de Saúde Pública de Porto Alegre. Correlation between Genital Infections and Cervical Cytopathological Changes in Patients Assisted in Porto Alegre Public Health System. 23(3):116.

Vedovato BC. Câncer de Pênis em Jovem de 23 Anos Associado a Infecção por HPV-62 – Relato de Caso. Penile Cancer in a 23-Year-old Associated with HPV-62 Infection – Case Report. 23(1):44.

Vicentini MF. Série de Casos de Neoplasia Intraepitelial Vulvar Tratados com Imiquimod. Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. 23(1):40.

Vieira LB. Rede de Apoio de Mulheres que Têm HIV: Implicações na Profilaxia da Transmissão Vertical; Support Web to Women who Have HIV/Aids: Vertical Transmission Prophylaxis Implications. 23(1):16.

Villa LL. Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Submetidas a Rastreamento para Câncer de Cérvix Uterina, Belém – Pará – Brasil; Human Papillomavirus (HPV) in Women Screened to Cervical Uterine Cancer, Belém – Pará – Brazil. 23(1):5.

Vinholes DB. Risco de Doenças Sexualmente Transmissíveis entre Policiais Militares. Risk for Sexually Transmitted Diseases among Police Officers. 23(3):134.

## W

Werneck GL. Selective Participation in a RDS Survey among MSM in Ceará, Brazil: a Qualitative and Quantitative Assessment. Participação Seletiva em um Inquérito RDS entre HSH no Ceará, Brasil: Avaliação Quali-quantitativa. 23(3):126.

Witkin SS. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in Preterm Labor. Ureaplasma urealyticum e Mycoplasma hominis no Parto Pré-termo. 23(3):138.

## Z

Zuge SS. Fatores Associados à não Adesão ao Tratamento Antirretroviral em Adultos acima de 50 Anos que Têm HIV/Aids. Factors Associated to non Adherence to Antirretroviral Treatment in Adults above 50 Years Old who Have HIV/Aids. 23(4):192.

# NORMAS DE PUBLICAÇÃO – INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST - J bras Doenças Sex Transm ISSN 0103-4065), publicação trimestral de Divulgação Científica da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis, da Associação Latino-Americana e Caribenha para o Controle das DST, da União Internacional Contra Infecções de Transmissão Sexual (para a América Latina) e do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense, é dirigido a profissionais que atuam na área de DST/aids: infectologistas, dermatologistas, urologistas, obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais submetidas à análise e que versem sobre temas relevantes no campo das DST/HIV-aids e áreas correlatas. É aberto a contribuições nacionais e internacionais. Na seleção dos manuscritos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pelo jornal. Todos os manuscritos submetidos ao jornal serão revisados por dois ou mais pareceristas anônimos e o sigilo é garantido em todo o processo de revisão. **O material referente a Artigos recusados não será devolvido.**

O conteúdo do material enviado para publicação não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Cópias dos pareceres dos revisores serão enviadas aos autores. Os manuscritos aceitos e os aceitos condicionalmente serão enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas no processo de edição. Os autores deverão retornar o texto com as modificações solicitadas, devendo justificar na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento das sugestões. Não havendo retorno do trabalho após 6 meses, considerar-se-á que os autores não têm mais interesse na publicação.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. O manuscrito enviado para publicação deve ser redigido em português, inglês ou espanhol, e deve se enquadrar em uma das diferentes categorias de artigos do jornal.

## Instruções para autores

As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* e publicado no artigo: *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication*, que foi atualizado em abril de 2010 e está disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

## Seções da revista

1. *Artigos originais*: completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação.
2. *Notas prévias*: de trabalhos em fase final de coleta de dados, mas cujos resultados sejam relevantes e justifiquem sua publicação.
3. *Relatos de casos*: de grande interesse e bem documentados do ponto de vista clínico e laboratorial.
4. *Novas técnicas*: apresentação de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou veladamente, propaganda de drogas ou outros produtos.
5. *Artigos de revisão e atualização*, incluindo avaliação crítica e sistematizada da literatura, devendo descrever os procedimentos

- adotados, a delimitação e os limites do tema, apresentar conclusões e referências, podendo incluir metanálises. Devem ser atualizados.
6. *Comentários editoriais*, quando solicitados a membros do Conselho Editorial.
7. *Resumos de teses* apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data do envio do Resumo (ver instruções para resumo de teses em “Preparo do Manuscrito”). Deverão conter aproximadamente 250 palavras e seguir as normas habituais quanto à forma e ao conteúdo, incluindo no mínimo três palavras ou expressões-chave. O resumo deve ser enviado em CD com uma cópia impressa. Em arquivo separado, apresentar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do Serviço ou Departamento onde a Tese foi desenvolvida e apresentada.
8. *Cartas ao editor*, versando sobre matéria editorial ou não. As cartas poderão ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta será enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.
9. *Informes técnicos* de órgãos do serviço público que discorram sobre assuntos de grande interesse em saúde pública e ligados às questões de DST/HIV-aids.

## Informações gerais

1. Os trabalhos devem ser digitados em espaço 2 em todas as seções, da página de rosto às referências, tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word® e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Numerar todas as páginas, iniciando pela página de rosto.
2. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (OMS em vez de O.M.S.). Quando usar siglas, explicá-las na primeira vez que surgirem.
3. Para impressão, utilize folhas de papel branco, deixando espaço mínimo de 2,5 cm em cada margem. Inicie cada uma das seções em uma nova página: página de rosto; resumo e palavras ou palavras-chave; *abstract e keywords*; texto; agradecimentos; referências bibliográficas; tabelas individuais e legendas das figuras não digitadas.
4. A revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.
5. O autor será informado, por carta ou por correio eletrônico, do recebimento dos trabalhos e o seu número de protocolo na Revista. Os trabalhos que estiverem de acordo com as Normas de Publicação - Instruções para Autores e enquadrarem-se na política editorial da Revista serão enviados para análise por dois revisores indicados pelo Editor.
6. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a nove. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos do tipo colaborativo e estudos multicêntricos deverão ter como autores os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados (no máximo sete). Os demais colaboradores poderão ser citados na seção de agradecimentos ou como “Informações Adicionais sobre Autoria”, no fim do artigo. O conceito de coautoria é baseado na contribuição substancial de cada um, seja para a concepção e o planejamento do trabalho, a análise e interpretação dos dados, ou para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição não se enquadre nos critérios citados não DST – J bras Doenças

- Sex Transm 2008; 20(1): 66-68 **NORMAS DE PUBLICAÇÃO – INSTRUÇÕES AOS AUTORES** justificável. Todos os autores deverão aprovar a versão final a ser publicada.
7. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre estas situações estão a participação societária nas empresas produtoras de drogas ou equipamentos citadas ou empregadas no trabalho, assim como em concorrentes. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.
  8. Deverá ser enviada a cópia do termo de aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a pesquisas em seres humanos.
  9. Para manuscritos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado. Limitar o número de Tabelas e Figuras ao necessário para apresentação dos resultados que serão discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso e Equipamentos e Técnicas, não ultrapassar 15 páginas, reduzindo também o número de figuras e/ou tabelas. As Notas Prévias deverão ser textos curtos com até 800 palavras, cinco referências e duas ilustrações (ver preparo do manuscrito – resultados).
  10. Os originais em desacordo com essas instruções serão devolvidos aos autores para as adaptações necessárias, antes da avaliação pelo Conselho Editorial.
  11. As cópias dos manuscritos devem vir acompanhadas de carta de encaminhamento assinada por todos os autores. Nesta, deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de *copyright* para a Revista. O material publicado passa a ser propriedade do Jornal Brasileiro de DST, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência desta entidade.
  12. Enviar CD devidamente identificado com o arquivo contendo texto, tabelas, gráficos e as legendas de outras figuras (fotos). Encaminhar também três cópias impressas do manuscrito. O envio por correio eletrônico deve ser feito quando solicitado pela editoria para o trabalho completo ou partes do mesmo após a revisão.

### Envio do manuscrito e da versão final

Os documentos deverão ser enviados para:

**Mauro Romero Leal Passos, Sociedade Brasileira de DST – AMF Avenida Roberto Silveira, 123, Icaraí, Niterói, RJ – Brasil. CEP: 24230-150.**

### Itens para conferência do manuscrito

Antes de enviar o manuscrito, confira se as Instruções aos autores foram seguidas e verifique o atendimento dos itens listados a seguir:

1. Carta de encaminhamento assinada por todos os autores.
2. Citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa (na Seção Paciente e Métodos).
3. Conflito de interesses: quando aplicável, deve ser mencionado, sem omissão de informações relevantes.
4. Página de rosto com todas as informações solicitadas.
5. Resumo e *Abstract* estruturados e compatíveis com o texto do trabalho.
6. Três ou mais palavras-chave relacionadas ao texto e respectivas *keywords*.
7. CD contendo arquivo com o texto integral, tabelas e gráficos, e corretamente identificado.
8. Tabelas e Figuras: todas corretamente citadas no texto e numeradas. As legendas permitem o entendimento das Tabelas e das Figuras.
9. Fotos devidamente identificadas e anexadas à correspondência.

10. Referências: numeradas na ordem de aparecimento no texto e corretamente digitadas. Todos os trabalhos citados estão na lista de Referências e todos os listados estão citados no texto.

### Preparo do manuscrito

**Página de rosto.** Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas; nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e correio eletrônico do autor para o qual a correspondência deverá ser enviada.

**Resumo do trabalho na segunda página.** Para trabalhos completos, redigir um resumo estruturado que deverá ser dividido em seções identificadas: **Introdução, Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusão.** Deverá ter aproximadamente 250 palavras. O resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma ideia geral do trabalho. Deverá incluir descrição resumida dos métodos e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes, não apenas a indicação da significância estatística encontrada. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e símbolos. Não citar referências bibliográficas no Resumo.

Na mesma página do Resumo, citar pelo menos três palavras-chave que serão empregadas para compor o índice anual da Revista. Deverão ser baseadas no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine* (disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>).

Em outra página deve ser impresso Abstract como versão fiel do texto do Resumo estruturado (*Introduction, Objectives, Methods, Results, Conclusion*). Deve ser também acompanhado da versão para o inglês das palavras-chave (*Keywords*). O Resumo de Casos Clínicos não deve ser estruturado e será limitado a 100 palavras. Para Notas Prévias, não há necessidade do Resumo.

**Introdução:** repetir no topo da primeira página da introdução o título completo em português e inglês. Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos conhecimentos a respeito da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Exponha claramente os objetivos do trabalho.

**Métodos:** iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dê as referências, além da descrição resumida do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado. É imprescindível a menção à aprovação do projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição onde o trabalho foi executado. Os trabalhos que apresentem como objetivo a avaliação da eficácia ou tolerabilidade de tratamento ou droga devem, necessariamente, incluir grupo-controle adequado. Para informações adicionais sobre o desenho de trabalhos deste tipo, consultar *ICH Harmonized Tripartite Guideline – Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials* ([http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10_e.html)).

**Resultados:** apresentar os resultados em sequência lógica, com texto, tabelas e figuras. Apresente os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que serão discutidos. Não repita no texto dessa seção todos os dados das Tabelas e Figuras, mas descreva e enfatize os mais importantes sem interpretação dos mesmos. Nos Relatos de Caso as seções Métodos e Resultados serão substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

**Discussão:** devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação. Não repetir dados e informações já mencionados nas seções Introdução e Resultados. Evitar citação de tabelas e figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as suas observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. Eventualmente, tabular informações coletadas da literatura para comparação.

**Agradecimentos:** dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifique coautoria, ou para os que tenham dado apoio material.

**Referências (Modelo Vancouver):** todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use esses números para as citações no texto. Evite número excessivo de referências bibliográficas, selecionando as mais relevantes para cada afirmação, dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregue citações de difícil acesso aos leitores da Revista, como resumos de trabalhos apresentados em congressos ou outras publicações de circulação restrita. Não empregue referências do tipo “observações não publicadas” e “comunicação pessoal”. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou *in press*, indicando-se o periódico. Para citações de outras publicações dos autores do trabalho, selecionar apenas os originais (não citar capítulos ou revisões) impressos em periódicos com revisão e relacionados ao tema em questão. O número de referências bibliográficas deverá ser limitado a 25. Para Notas Prévias, no máximo dez. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências bibliográficas. Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al., conforme os seguintes modelos:

#### Artigos em revistas

##### • Formato impresso:

Teixeira JC, Derchain SFM, Teixeira, LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). *BRGO* 2002; 24(5): 315-320.

Barreto NA, Sant’anna RRP, Silva LBG, Uehara AA, Guimarães RC, Duarte IMD et al. Caracterização fenotípica e molecular de *Neisseria gonorrhoeae* isoladas no Rio de Janeiro, 2002-2003. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2004; 16(3): 32-42.

##### • Formato eletrônico:

Cabar FR, Nomura RMY, Costa LCV, Alves EA, Zugaib M. Cesárea prévia como fator de risco para o descolamento prematuro da placenta. *Rev Bras Ginecol Obstet*. [periódico na Internet]. 2004 Out [citado 2005 Mar 19]; 26(9):[cerca de 15 telas]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032004000900006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000900006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt) Acessado em: 10/07/2007.

Kremer LCM, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children [perspective]. *N Engl J Med* [serial on the Internet]. 2004 Jul [cited 2004 Sep 29];351(2):[about 2 p.]. Available from: <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>.

#### Livro:

Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.

Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3ª. Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2001.

##### • Capítulos de livro:

Duarte G. DST durante a gravidez e puerpério. In: Passos MRL. *Deesetologia, DST 5*. 5ª. Ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica; 2005. p. 685-706.

**Citação de sites em formato eletrônico:** apenas para informações estatísticas oficiais. Indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico e o nome do arquivo ou a entrada. Incluir data e hora do acesso com o qual foram obtidas as informações citadas.

**Tabelas:** imprimir cada tabela em folha separada, com espaço duplo e letra Arial 8. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas deverão ter título, e todas as colunas da tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. A legenda deverá conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das tabelas e figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no final da tabela. Não empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (tab) e não o espaçador para separar as colunas, e para nova linha, a tecla enter. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

**Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações):** as figuras deverão ser impressas em folhas separadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as figuras poderão ser em preto e branco ou coloridas, com qualidade gráfica adequada, e apresentar título em legenda, digitados em letra Arial 8. No CD, devem ser enviadas em arquivo eletrônico separado do texto (a imagem aplicada no processador de texto não indica que o original está copiado). Para evitar problemas que comprometam o padrão da Revista, o processo de digitalização de imagens (*scan*) deverá obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas, usar 800 dpi/bitmap para traço; para ilustrações e fotos, usar 300 dpi/CMYK ou *grayscale*. Em todos os casos, os arquivos deverão ter extensão .tif e/ou .jpg. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em impressão a *laser* (gráficos e esquemas) ou papel fotográfico para que possam ser devidamente digitalizadas. Também serão aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .cdr (CorelDraw), .eps, .wmf para ilustrações em curva (gráficos, desenhos, esquemas). Serão aceitas, no máximo, cinco figuras. Se as figuras já tiverem sido publicadas em outro local, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração.

**Legendas:** imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura e tabela, e na ordem que foram citadas no trabalho.

**Abreviaturas e siglas:** devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e figuras devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e siglas não devem ser usadas no título dos artigos, nem no resumo.





Uma mancha negra cobre o Brasil há décadas.  
Todos devem ajudar na limpeza.  
Você já pediu um teste para sífilis hoje?

# **DIA NACIONAL DE LUTA CONTRA A SÍFILIS\***

**20 de outubro de 2012**

**\*todos os anos, no 3º sábado de outubro.**

# Assine DST

**DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**

**Assinatura Anual - 4 Números**

**Individual R\$ 60,00 - Institucional R\$ 80,00**

## Assine DST

**DST - JORNAL BRASILEIRO DE  
DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS**

**ISSN: 0103-4065 - ISSN on-line: 2177-8264**

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ Cep: \_\_\_\_\_

Tel.: ( ) \_\_\_\_\_ Fax: ( ) \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

• Envie cheque nominal e cruzado para Sociedade Brasileira de DST - Av. Roberto Silveira, 123, Icaraí - Niterói - RJ - CEP 24230-150.  
E-mail: [jbradst@gmail.com](mailto:jbradst@gmail.com) [www.uff.br/dst](http://www.uff.br/dst)