

DST

Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Volume 14, No. 4, 2002

www.uff.br/dst/

Indexada: Lilacs, Library of the Congress - WC - 140

Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases

- O Preservativo Ontem e Hoje
- Colpocitologia, IVA e HPV de Alto-Risco
Pap smear, VIA and Oncogenic High-Risk HPV
- DST em Profissionais do Sexo no Amazonas
STD Among Sex Professional in Amazon
- Cicatrizes Corporais e Vulnerabilidade às DST/Aids
Body Scars and Vulnerability to STD/Aids
- Análise das Fichas de Atendimento de DST em Fortaleza
An Analysis of the Records of Patients with STD in Fortaleza
- HPV and Co-Factors to Cervical Cancer
HPV e Co-Fatores para Câncer Cervical
- Sífilis em Gestantes HIV-Negativo
Syphilis in HIV-Negative Pregnant Women
- Detecção e Tipagem para HPV: Progressos e Perspectivas
HPV Detection and Typing: Progress and Perspectives
- Fatores Imunogenéticos Envolvidos na Progressão para a Aids
Immunogenetic Factors Involved in the Progression to Aids
- 19th International HPV Conference
- A Mulher e o Presevativo: Usar ou Não Usar
- Criação de Disciplina de DST em Curso Médico



SUMÁRIO

EDITORIAL

- O PRESERVATIVO – ONTEM E HOJE 3
Paulo RB Canella, Angela L Mendes

ARTIGOS

- FATORES ASSOCIADOS ÀS ALTERAÇÕES DA COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA, À INSPEÇÃO VISUAL COM ÁCIDO ACÉTICO E À DETECÇÃO DE DNA-HPV 4

Factors Associated with Pap Smear and Visual Inspection Alterations and Oncogenic High-Risk DNA-HPV

Renata C Gontijo, Sophie FM Derchain, Rodrigo T Ortiz, Renata Guarisi, Luiz Otávio Z Sarian, Joana F Bragança, Luiz Carlos Zeferino

- BAIXA PREVALÊNCIA DE DST EM PROFISSIONAIS DO SEXO NO MUNICÍPIO DE MANACAPURU - INTERIOR DO ESTADO DO AMAZONAS, BRASIL 9

Low Prevalence of Stds Among Sex Professionals in Manacapuru Country, Interland of the State of Amazonas, Brazil

Adele S Benzaken, Enrique G Garcia, José Carlos G Sardinha, Valderiza L Pedrosa, Osminda Loblein

- CICATRIZES CORPORAIS EM MULHERES DETENTAS VÍTIMAS DE VIOLÊNCIA FÍSICA E A VULNERABILIDADE ÀS DST-AIDS 13

Body Scars in Imprisoned Women Victimized by Physical Violence and Vulnerability to std-aids

Anney T Giordani, Sônia MV Bueno

- ANÁLISE DAS FICHAS DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS DAS UNIDADES DE REFERÊNCIA DE FORTALEZA, 2000 E 2001 18

An Analysis of The Record of Patients With Sexually Transmitted Diseases In Reference Health Clinics In Fortaleza, Brazil, In 2000 And 2001

Maria AL Araújo, Júlia SNF Bucher, Pierre Y Bello

- HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND CO-FACTORS TO CERVICAL CANCER AMONG WOMEN ATTENDED AT UNIVERSITY HOSPITAL OF UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE 23

Papilomavírus Humanos e Co-Fatores para Câncer Cervical em Mulheres Atendidas no Hospital Universitário da Universidade Federal Fluminense

Ledy HS Oliveira, Eliane VM Rodrigues, José A Pantaleão, Ana Paula TAS Lopes, Sílvia MB Cavalcanti

- SOROPREVALÊNCIA DA SÍFILIS EM GESTANTES HIV-NEGATIVAS, OBTIDA DE TRÊS TESTES DIAGNÓSTICOS: VDRL, ELISA, TPHA 28

Syphilis Seroprevalence in hiv-Negative Pregnant Women, Using 3 Diagnostic Tests: VDRL, ELISA M and TPHA

Brandão, JEC; Nina, MPSN; Cervelli, IK; Obar, AM; Terra,AS; Sion.F. Ribeiro,LCP; Vasconcellos, M; Melca, LA; Morais e Sá, CA, Asensi; MD, Pessoa Silva, LG

- DETECÇÃO E TIPAGEM VIRAL PARA PAPILOMAVÍRUS HUMANOS: PROGRESSOS RECENTES E PERSPECTIVAS CLÍNICAS 32

Human Papillomavirus Detection and Typing: Recent Progress and Clinical Perspectives

Cecília T Bigio, Fabiano A Barboza, Sílvia MB Cavalcanti

- FATORES IMUNOGENÉTICOS ENVOLVIDOS NA PROGRESSÃO PARA A AIDS 36

Immunogenetic Factors Involved in the Progression to Aids

Ana Paula M Fernandes, Maria Alice G Gonçalves, Elucir Gir, Eduardo A Donadi

RESUMOS SELECIONADOS

- APRESENTAÇÃO DE RESUMOS SELECIONADOS 39

19th International Papillomavirus Conference

Gutemberg Almeida, Isabel C. do Val

CARTA AO EDITOR

- A MULHER E O PRESERVATIVO: USAR OU NÃO USAR... EIS A QUESTÃO! 52

Paulo RB Canella; Rui Santos

CARTA DO EDITOR

- PROPOSIÇÃO PARA INSERÇÃO DA DISCIPLINA DE DST NO CURRÍCULO DOS CURSOS DE MEDICINA 53

Mauro RL Passos, Nero A Barreto e Vandira MS Pinheiro



**ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE
BRASILEIRA DE DOENÇAS SEXUALMENTE
TRANSMISSÍVEIS**

Av. Roberto Silveira, 123 - Niterói - RJ - Brasil
CEP 24230-150 - Tels.: (21) 2710-1549 e 2711-4766

DIRETORIA SBDST

Presidente:
Adele Schwartz Benzakem (AM)

1º Vice-Presidente:
Mauro Cunha Ramos (RS)

2º Vice-Presidente:
Paulo César Giraldo (SP)

1º Secretário:
Ivo Castelo Branco Coêlho (CE)

2º Secretário:
Maria Luiza Bezerra Menezes (PE)

1º Tesoureiro:
José Carlos Gomes Sardinha (AM)

2º Tesoureiro:
Angélica Espinosa Miranda (ES)

Diretor Científico:
Mauro Romero Leal Passos (RJ)

REGIONAL AMAZONAS

Presidente: José Carlos G. Sardinha
Vice-Presidente: Nelson Barbosa da Silva
1º Secretário: Monique Prado
2º Secretário: Florides Brito
1º Tesoureiro: Maria Zen M. Frota
2º Tesoureiro: Aparecida Mendonça
Dir. Científico: Sinésio Talhari

REGIONAL ESPÍRITO SANTO

Presidente: Angélica Espinosa Miranda
1º Vice-Presidente: Ítalo Francisco Campos
2º Vice-Presidente: Estepânia G. Nogueira
1º Secretário: Regina Lúcia A. Alves
2º Secretário: Bettina Moulin Coelho
1º Tesoureiro: Marta Colle Alves
2º Tesoureiro: Sandra Fagundes
Dir. Científico: Rodrigo R. Rodrigues

REGIONAL PERNAMBUCO

Presidente: Maria Luiza B. Menezes
Vice-Presidente: Magda M.M.B. Oliveira
1º Secretário: Maria Betânia S.M. Correia
2º Secretário: Edvaldo da Silva Souza
1º Tesoureiro: Rivaldo M. de Albuquerque
2º Tesoureiro: Štefan Welkovic
Dir. Científico: Carlos Alberto S. Marques

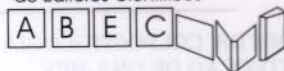
REGIONAL RIO DE JANEIRO

Presidente: Mauro Romero Leal Passos
Vice-Presidente: Susana C.A.V. Fialho
1º Secretário: Gutemberg L. de Almeida Filho
2º Secretário: Paulo da Costa Lopes
1º Tesoureiro: Renato de Souza Bravo
2º Tesoureiro: Renata de Queiroz Varela
Dir. Científico: Helder J.A. Machado

REGIONAL SÃO PAULO

Presidente: Geraldo Duarte
1º Vice-Presidente: Iara Moreno Linhares
1º Secretário: Waldir Monteiro Pinto
2º Secretário: Bruno Pompeu Marques
1º Tesoureiro: Verônica Gomes de Alencar
2º Tesoureiro: Elucir Gir
Dir. Científico: Paulo César Giraldo

Filiado a
Associação Brasileira
de Editores Científicos



CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe:
Mauro Romero Leal Passos (RJ)

Co-Editores:

Nero Araújo Barreto (RJ)
Renato de Souza Bravo (RJ)
Vandira Maria dos Santos Pinheiro (RJ)

Comissão Editorial:

Adele S. Benzaken (AM)
Anna Ricordi Bazin (RJ)
Cícero Carlos de Freitas (RJ)
Délcio Nacif Sarruf (RJ)
Geraldo Duarte (SP)
Gesmar Volga Haddad Herdy (RJ)
Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)
Iara Moreno Linhares (SP)
Izabel Cristina F. Paixão (RJ)
José Antônio Simões (SP)
José Augusto Pantaleão (RJ)
Ledy do Horto dos Santos Oliveira (RJ)
Luiz Carlos Moreira (RJ)
Ivo Castelo Branco Coêlho (CE)
Mauro Cunha Ramos (RS)
Neide Kalil (RJ)
Ney Francisco Pinto Costa (RJ)
Paulo Canella (RJ)
Paulo da Costa Lopes (RJ)
Renata de Queiroz Varela (RJ)
René Garrido Neves (RJ)
Roberto de Souza Salles (RJ)
Rubem de Avelar Goulart Filho (RJ)
Sílvia Maria Baeta Cavalcanti (RJ)
Solange Artimos de Oliveira (RJ)
Tomaz Barbosa Isolan (RS)
Vilma Duarte Câmara (RJ)
Walter Tavares (RJ)

Comissão Editorial Internacional:

Alicia Farinati (Argentina)
Enrique Galbán García (Cuba)
George W. Rutherford (EUA)
Juan Carlos Flichmann (Argentina)
Ken Borchart (EUA)
Marc Steben (Canadá)
Peter Piot (UNAIDS-Suíça)
Rui Bastos (Moçambique)
Stephen Morse (EUA)
Steven Witkin (EUA)

**ÓRGÃO OFICIAL DO SETOR
DE DOENÇAS SEXUALMENTE
TRANSMISSÍVEIS**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
CCM / CMB / MIP
SETOR DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Outeiro de S. João Batista, s/nº
Campus do Valonguinho - Centro
Niterói - RJ - 24210-150 - Brasil

Tel.: (21) 2719-4433 - (Fax) (21) 2719-2588

Tel.: (21) 2618-3344

E-mail: mipmaur@vm.uff.br

<http://www.uff.br/dst/>

Reitor da UFF:
Cícero Mauro Fialho Rodrigues

Chefe do Setor do DST:
Mauro Romero Leal Passos

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Ministro
Barjas Negri

**COORDENAÇÃO NACIONAL DE
DST/Aids**
Paulo Roberto Teixeira



JB DST é o órgão oficial para a
América Latina da União
Internacional Contra as
Infecções de Transmissão Sexual (IUSTI)

Presidente:
James Bingham

Secretário Geral:
Ron Ballard

As matérias a assinadas e publicadas no
**DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente
Transmissíveis** são de
responsabilidade exclusiva de seus
respectivos autores, não refletindo
necessariamente a opinião dos editores.

Direcionamento e Distribuição:

DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis é direcionado aos sócios da SBDST, assinantes, Bibliotecas, Centros de Referência, ginecologistas, urologistas, infectologistas, dermatologistas, clínicos, programas saúde da família e entidades com convênio.

**Pede-se permuta
Exchange requested
On prie l'échange
Se solicita ei cauzje
Mau bitet nu Austausch
Si prega lo escambo**

**INDEXADA: LILACS - Literatura Latino
Americana em Ciências da Saúde,
Library of the Congress - WC- 140**

É proibida a reprodução total ou parcial do DST - JBDST sem a expressa autorização do editor

Editorial

O Preservativo - Ontem e Hoje

O uso de artifícios de barreira com a finalidade de se evitar doenças transmissíveis pelo coito não é recente. Há fragmentos de peças de arte egípcia, representando homens com um envoltório sobre o pênis possivelmente ilustrando o uso do preservativo. A mais antiga evidência do uso do preservativo na Europa são cenas de pinturas nas cavernas em Cambarelles na França. Contudo, segundo Zagonato, Zigelboim e Ros (1988) atribui-se a Fallópio, famoso anatomista do século XVI, a primeira descrição do preservativo. Falópio fez minuciosa descrição do aparelho genital feminino e introduziu o "Linteolum ad Mensuram Glandes" que era um capuz de linho a ser colocado sob a glândula. Falloppio dizia que tinha experimentado o dispositivo em 1100 homens e nenhum deles foi infectado com a sífilis. No entanto, há assinalado canto carnavalesco em Florença atribuindo a Melagonnelli no qual diz-se que os florentinos usavam fundinhas de tela (linho) fixada por cordões para cobrir a glândula na atividade sexual e que eram popularmente chamadas "Ollitas". A intenção na época era evitar o contágio, sendo a descrição atribuída a Falópio, tida como uma forma de evitar a sífilis (Potts, M. e Diggory, P., 1982 apud Ministério da Saúde - PN DST/Aids, 1997)

Usava-se, inicialmente, o linho (lineteolum) e logo depois passou-se a usar o intestino dos ovinos (carneiro). A membrana, constituída por um segmento do tubo intestinal, era molhada em água e solventes, a mucosa era raspada e exposta ao vapor de enxofre, lavada e secada era depois cortada no tamanho certo do usuário. O preservativo era produto vendido ao público desde 1650 em Paris e Londres e em 1700 estava difundido também em Espanha, Portugal e Itália. Nesta época exaltava-se ou diminuía-se seu uso já também para evitar a gestação. Casanova (1725-1798) o cita em suas memórias, e o Marques de Sade teria usado o artefato. Após 1844 quando Goodyear e Hancock descobriram o processo de vulcanização da borracha e difundiu-se o uso do preservativo cujo preço tornou-se acessível a todos. Este invento teve má recepção da moral vigente, sendo taxado não apenas de imoral e contrário aos bons costumes, mas também como prejudicial à saúde, apesar de não haver subsídios científicos que comprovassem assertivas tais

como: "(é condenável seu uso) por produzir lesões físicas devido à sua presença irritante como corpo estranho e aos agentes químicos usados em sua fabricação, além de outros efeitos graves, inseparáveis de seu uso" (Gardner, A., 1974 apud Ministério da Saúde - PN DST/Aids, 1997).

Considerava-se que os métodos que impediam a entrada do sêmen na vagina seriam danosos à saúde da mulher, bem como que a anticoncepção causava esterilidade e ninfomania nas mulheres e, nos homens, deterioração mental, palpitações e amnésia. E isto não é tudo: para esses médicos, a anticoncepção provocaria câncer e tendência ao suicídio em ambos sexos. Ou seja, havia uma ligação direta entre a vivência do sexo por prazer e a consequência de doença e morte. Isto porque, naquela época, dominados por valores religiosos as descobertas científicas eram atacadas à medida que se distanciavam das Sagradas Escrituras. No entanto, tais restrições não impediram a rápida difusão do uso dos preservativos. No início do século XX, seu uso já era amplo, embora muitos usuários se queixassem de que eles apresentassem com frequência orifícios e outros defeitos de fabricação, que se rompiam durante o ato sexual e que se deterioravam muito rapidamente (três ou quatro meses, no máximo). Estes problemas foram solucionados já na década de trinta, quando foi desenvolvido o processo de fabricação do látex (seiva de seringueira concentrada e estabilizada). Este processo facilitou a produção do artigo com melhor qualidade, com membranas mais finas e maior durabilidade.

Durante a segunda guerra mundial a camisinha foi largamente usada pelos soldados aliados como protetora do contágio das, na época doenças venéreas, e para prevenir indesejadas gestações. Tais finalidades para o uso do preservativo perderam a força com a ilusão de que os antibióticos podiam curar e controlar as agora DSTs, e com a descoberta da pílula anticoncepcional e o refinamento de outros métodos como o DIU e o diafragma (Tannahill, 1980).

Com o surgimento da aids a camisinha passou a ser usada como o mais importante método de prevenção desta doença e das demais DSTs, hoje estatisticamente associadas a aids.

PAULO ROBERTO BASTOS CANELLA¹

ANGELA LEITE MENDES²

E-mail: canella@gineco.ufrj.br

¹ Doutor e Livre Docente em Ginecologia, Professor do Mestrado em Sexologia da UGF e do Mestrado em Ginecologia da UFRJ

² Mestranda em Sexologia -UGF

O *Journal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis* aceita trabalhos originais, de revisão e atualização, relatos de casos, notas prévias, etc., de qualquer tema ligado a Doenças Sexualmente Transmissíveis. Os artigos enviados devem ser acompanhados de uma carta de apresentação, garantindo: (a) que o artigo seja original; (b) que nunca tenha sido publicado e, caso venha a ser aceito não será publicado em outra revista; (c) que não tenha sido enviado a outra revista e não o será enquanto estiver sendo considerada sua publicação pelo JBDST; (d) que todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados e que leram e aprovaram a versão final; (e) que não são omitidos quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias que possam ter interesse no material abordado no artigo; (f) que o JBDST passa a ter os direitos autorais, caso o artigo venha a ser publicado e (g) os artigos apresentados para publicação deverão conter na sua apresentação final a assinatura de todos os seus autores. A carta de apresentação deve indicar o autor responsável pelas negociações sobre adaptações do artigo para a publicação, fornecendo seu telefone e endereço.

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DO ORIGINAL

Orientações gerais: Os originais devem ser redigidos em português, espanhol ou inglês, em três cópias impressas em folha de papel branco, tamanho A4 (210X297mm) e em disquete, com margens de 25mm em ambos os lados e espaço duplo em todas as seções; fonte Times New Roman, tamanho 12; páginas numeradas no canto superior direito, a começar pela página de rosto. Utilizar preferencialmente o processador de textos Microsoft Word[®]. O tamanho máximo recomendado é de 25 páginas para artigos originais, 10 páginas para relatos de caso e duas páginas para as demais seções, incluindo as referências bibliográficas. Os artigos escritos em espanhol e inglês deverão conter resumo em português e inglês.

PRINCIPAIS ORIENTAÇÕES SOBRE CADA SEÇÃO

Página de rosto: Deve conter (a) o título do artigo, conciso e explicativo, evitando termos supérfluos; (b) versão exata do título para o idioma inglês; (c) título abreviado (para constar na capa e topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços; (d) primeiro e último nome dos autores e iniciais dos sobrenomes; (e) a titulação mais importante de cada autor; (f) instituição ou serviço ao qual os autores estão vinculados; (g) nome, endereço, telefone, fax e E-mail do autor responsável pela correspondência; (h) fonte financiadora ou fornecedora de bolsas, equipamentos e materiais, quando for o caso.

Resumo em português: O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres e deve ser apresentado no chamado formato semi-estruturado, que compreende obrigatoriamente as seguintes cinco seções, cada uma das quais devidamente indicada pelo subtítulo respectivo:

• **Fundamentos:** Trata-se do "background" que justifica esta publicação. Representa o ponto central contido na introdução do trabalho e deve conter achados prévios relevantes, designando se são estes do autor ou de outros investigadores.

• **Objetivo:** Informar porque o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. O objetivo do trabalho deve resultar do final da "Introdução" e se relacionar aos "Fundamentos".

Referências bibliográficas: As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos. Devem ser apresentadas nos moldes do *Index Medicus*, de acordo com os exemplos abaixo (quando o número de autores ultrapassar 6, somente os três primeiros devem ser citados seguidos da expressão *et al.*). No caso de ser um fascículo este deve ser indicado entre parênteses após o volume.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Terão prioridade para publicação os artigos com Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Contudo, a comissão editorial do JBDST, antes de avaliar o mérito científico, apreciará também o mérito ético.

• Artigo em periódico

(1) BUENO, S.M.V., MAMEDE, M.V. - Comportamento dos Profissionais do Sexo: relacionado a DST Aids. *DST - J bras. Doenças Sex Transm*, 9(3):4-9, 1997

• Livro ou monografia

(2) TINKER, J. — Aids: como prevenir, conviver e cuidar. *J. Ed. Noruega, Cruz Vermelha*, 1987.

• Capítulo em livro

(3) PAIVA, V. — Sexualidade e gênero num trabalho com adolescentes para prevenção do HIV/ Aids. In: Parker, R. *et al.* — A Aids no Brasil. Rio de Janeiro: ABJA, IMS, 1994.

• Trabalho apresentado em congresso ou similar já publicado

(4) TOMPSON, N. LILLO, P. - The Crescent Proben of DST: adolescent. *Abstracts of the XXV American Pediatrics Congress, Idaho, 1991*, 104.

Tabelas: Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e com um título sucinto, porém explicativo.

• **Métodos:** Informar o delineamento do estudo (randomizado, duplo-cego, prospectivo, etc), o contexto ou local (nível de atendimento, clínica privada, comunidade, instituição, etc.), os participantes (indivíduos, animais, materiais, produtos, etc) critério de seleção e exclusão, as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração. Para cada resultado relatado deve haver um método descrito. Os métodos não podem conter resultados.

• **Resultados:** Informar os principais dados, intervalos de confiança e/ou significância estatística dos resultados detalhados no trabalho. Os resultados não podem conter métodos.

• **Discussão:** Uma das partes mais importantes do trabalho é comparar discutindo os resultados. Se a metodologia é o coração do trabalho, a discussão é a alma.

• **Conclusão:** Apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como, sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Sempre que possível indicar as implicações das conclusões.

Resumo em inglês (Abstract): O "abstract" deve ser uma versão do resumo para o idioma inglês. Com o mesmo número máximo de palavras e com os seguintes subtítulos: "Background", "Objective", "Methods", "Results" e "Conclusion". Os descritores devem fazer parte da lista de "Medical Subject Headings" do *Index Medicus*. Conforme constam na publicação citada pela BIREME. Abaixo do resumo, fornecer três a seis descritores, que são palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo para os bancos de dados bibliográficos. Empregar descritores integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde", elaborada pela BIREME e disponível nas bibliotecas médicas.

Texto: O texto dos artigos deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo: (a) "Introdução"; (b) "Métodos"; (c) "Resultados"; (d) "Discussão" e (e) "Conclusão". A "introdução" deverá ser curta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e a justificativa do trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos. A seção de "métodos" deve descrever a população estudada, a amostra, critérios de seleção, com definição clara das variáveis e análise estatística detalhada, incluindo referências padronizadas sobre os mé-

todos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Os "resultados" devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em seqüência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados. A "discussão" deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já existentes na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. A "conclusão" deve ser apresentada, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar a conclusão aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos): Enviar original e cópia. Devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas. No verso de cada figura, deve ser colocada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das figuras: Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números, em espaço duplo.

Abreviaturas: Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Devem ser evitadas no título e nos resumos.

Artigos de Revisão: Os artigos de revisão, serão aceitos de autores de reconhecida experiência em assuntos de interesse para os leitores. Os artigos de revisão deverão ser apresentados no mesmo formato que os artigos originais contendo: página de rosto, título, resumo e descritores em português e inglês, texto, referências bibliográficas, tabelas e figuras. O número de páginas deve limitar-se a 25, incluindo a bibliografia.

Relatos de casos: Devem conter página de rosto com as mesmas especificações exigidas e explicitadas anteriormente. O texto é composto por uma introdução breve que situa o leitor em relação a importância do assunto e apresenta os objetivos da apresentação do(s) caso(s) em questão, o relato resumido do caso e os comentários, nos quais são abordados os aspectos relevantes e comparados com a literatura. Seguem-se os agradecimentos, a bibliografia, as tabelas e legendas de figuras (todas em folhas separadas).

Cartas ao editor: O envio de cartas ao editor comentando, discutindo ou criticando os artigos publicados no JBDST serão bem recebidas e publicadas desde que aceitas pelo Conselho Editorial. Recomenda-se tamanho máximo de uma página, incluindo referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

LEITURA RECOMENDADA AOS AUTORES

• BIREME — Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. DeCS — Descritores em Ciências da Saúde: lista alfabética — T ed. rev. amp. São Paulo: BIREME, 1992, III.

• International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *JAMA*, 1993, 169:2282-2286

• HAYNES, R.B., MULROW, C.D., I-IUTH, E.J., ALTMAN, D.J., GARDNER, M.J. - More informative abstracts revisited. *Ann. Inter. Med.*, 1990, 113: 69.76.

Os trabalhos deverão ser enviados para:

DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis
Associação Médica Fluminense
Av. Roberto Silveira, 123, Icaraí
Niterói - RJ - CEP 24230-150 - Brasil
A/C: Prof. Mauro Romero Leal Passos

PROMOÇÃO ESPECIAL DIGO, ESPECIAL

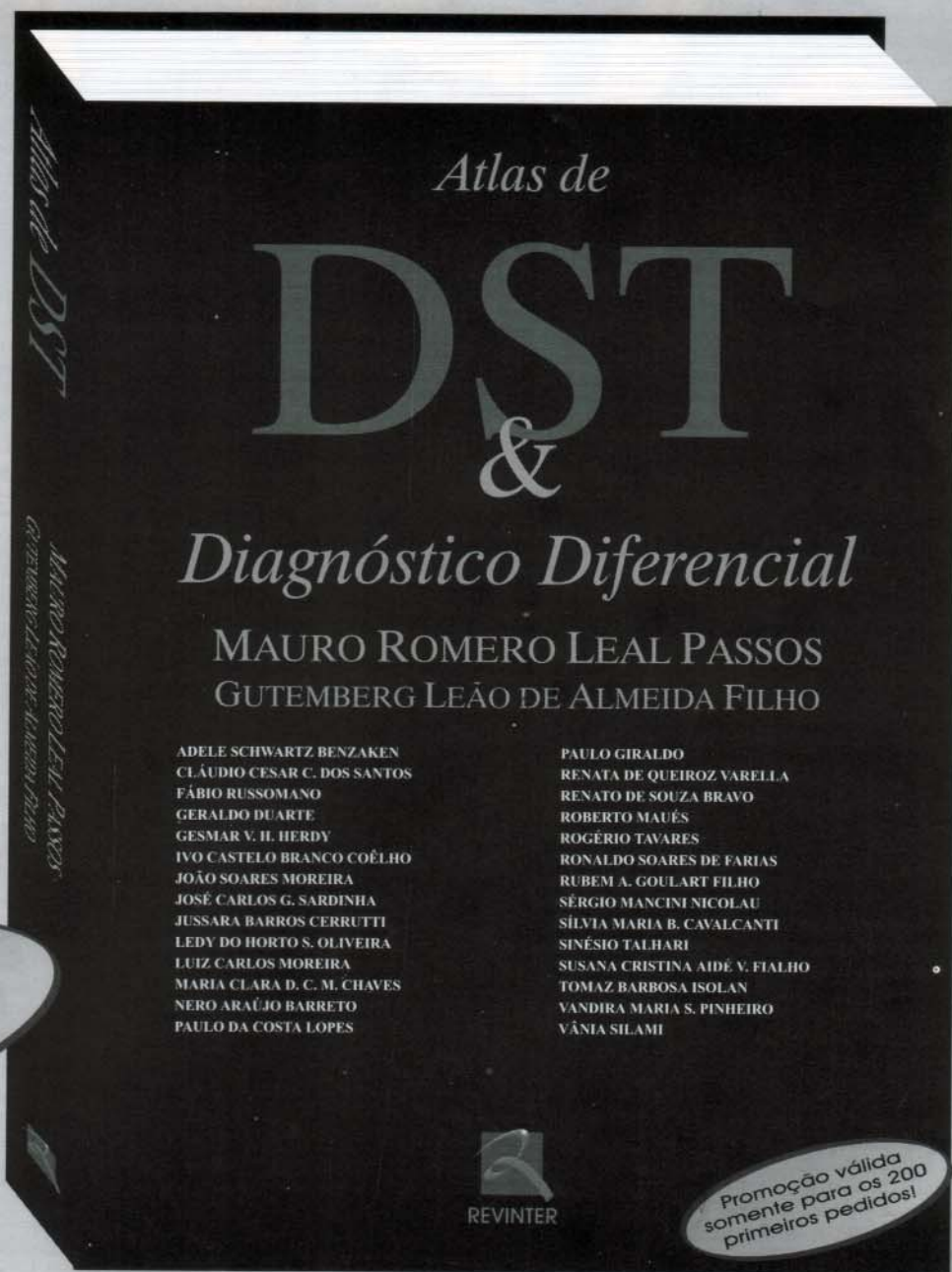
ADQUIRA O MAIS COMPLETO
E MAIS ATUAL ATLAS DE DST

DE 349,00 POR **297,00**

PAGUE EM 3X99,00
E RECEBA GRÁTIS:

- Assinatura por um ano do
Jornal Brasileiro de DST
- Um exemplar do livro
DST - Se Educar dá para Evitar
- Mais um brinde surpresa

- formato: 21 x 28 cm
- papel couché
- encadernação de luxo
- mais de 1.000 ilustrações
- totalmente em cores



ADELE SCHWARTZ BENZAKEN
CLÁUDIO CESAR C. DOS SANTOS
FÁBIO RUSSOMANO
GERALDO DUARTE
GESMAR V. H. HERDY
IVO CASTELO BRANCO COELHO
JOÃO SOARES MOREIRA
JOSÉ CARLOS G. SARDINHA
JUSSARA BARROS CERRUTTI
LEDY DO HORTO S. OLIVEIRA
LUIZ CARLOS MOREIRA
MARIA CLARA D. C. M. CHAVES
NERO ARAÚJO BARRETO
PAULO DA COSTA LOPES

PAULO GIRALDO
RENATA DE QUEIROZ VARELLA
RENATO DE SOUZA BRAVO
ROBERTO MAUÉS
ROGÉRIO TAVARES
RONALDO SOARES DE FARIAS
RUBEM A. GOULART FILHO
SÉRGIO MANCINI NICOLAU
SÍLVIA MARIA B. CAVALCANTI
SINÉSIO TALHARI
SUSANA CRISTINA AIDÉ V. FIALHO
TOMAZ BARBOSA ISOLAN
VANDIRA MARIA S. PINHEIRO
VÂNIA SILAMI



Promoção válida
somente para os 200
primeiros pedidos!

FICHA DE PEDIDO

Nome:

Endereço:

Cidade: CEP: Estado:

Tel.: Fax: E-mail:

Acrescentar R\$ 9,00 (nove reais) ao primeiro cheque nominal/cruzado (Sociedade Brasileira de DST) para despesas postais e remeter para:

Sociedade Brasileira de DST

Av. Roberto Silveira, 123 - Niterói, RJ - CEP: 24.230-160



Sociedade Brasileira de SBDST Doenças Sexualmente Transmissíveis

Ficha de Sócio

Nome: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Tel: () _____ Fax: () _____ E-mail: _____

CPF: _____ Carteira de Ident.: _____ CRM: _____

Instituição de Trabalho: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Tel: () _____ Ramal: _____ Fax: () _____

Cargo/Função: _____

Obs.: _____

VALOR DA ANUIDADE: R\$ 100,00

Assinatura: _____

IMPORTANTE:

- Este valor inclui a assinatura do **DST-JBDST**, com direito a receber gratuitamente, em seu domicílio, todos os números publicados no período de sua anuidade (em geral 6 exemplares).
- Enviar **cheque nominal** e **cruzado** para a **Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis**
Av. Roberto Silveira, 123 - Icaraí - Niterói - RJ - CEP: 24230-150
- Se residente em Estado que possui Regional, enviar o pagamento para a mesma:
AMAZONAS: SBDST - AM - Rua Codajás, 24 - Cachoeirinha - Manaus - AM - 69065-130 - A/C Dr. José Carlos G. Sardinha
CEARÁ: SBDST - CE - Caixa Postal 3166 - Rodolfo Teófilo - Fortaleza - CE - 60431-970 - A/C Dr. Ivo Castelo Branco Coêlho
ESPÍRITO SANTO: SBDST - ES - Rua Jair Andrade, 315 - Praia de Itapoã - Vila Velha - ES - 29101-700 - A/C Dra. Maria Angélica Espinosa
PERNAMBUCO: SBDST - PE - Rua Benfica, 352 - Madalena - Recife - PE - 50750-410 - A/C Dra. Maria Luiza Menezes Bezerra
RIO DE JANEIRO: SBDST - RJ - Av. Roberto Silveira, 123 - Icaraí - Niterói - RJ - CEP: 24230-150 - A/C Dr. Mauro Romero Leal Passos

FATORES ASSOCIADOS ÀS ALTERAÇÕES DA COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA, À INSPEÇÃO VISUAL COM ÁCIDO ACÉTICO E À DETECÇÃO DE DNA-HPV DE ALTO RISCO ONCOLÓGICO EM MULHERES DE UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE EM CAMPINAS

FACTORS ASSOCIATED WITH PAP SMEAR AND VISUAL INSPECTION ALTERATIONS AND ONCOGENIC HIGH-RISK DNA-HPV DETECTION IN WOMEN OF ONE BASIC HEALTH UNIT FROM CAMPINAS

Renata C Gontijo², Sophie FM Derchain¹, Rodrigo T Ortiz³, Renata Guarisi², Luiz Otávio Z Sarian², Joana F Bragança², Luiz Carlos Zeferino¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar fatores associados às alterações da colpocitologia oncológica (CO), à inspeção visual com ácido acético (IVA) e à detecção de DNA-HPV em mulheres de uma unidade de saúde de Campinas. **Sujeitos e métodos:** Corte transversal com 733 mulheres, numa única unidade de saúde. Foi coletado CO em todas as mulheres; a IVA foi realizada em 676 mulheres, e em 218 foi coletada captura híbrida II (CH II) para detecção do DNA-HPV. Para avaliar a relação entre os fatores reprodutivos e sócio-demográficos com os achados dos exames, foram calculados os odds ratio (IC 95%). **Resultados:** O resultado da CO foi normal em 92,2% e insatisfatório em 1,4% das mulheres. Em 47 (6,4%) foram encontradas atipias celulares: 30 atipias de células escamosas de origem indeterminada, 13 alterações escamosas de baixo grau, 3 alterações escamosas de alto grau e uma atipia de células glandulares. Viver sem parceiro e ter 5 parceiros ou mais estiveram associados à CO alterada. A IVA sugeriu neoplasia intra-epitelial em 16 mulheres. O resultado da CH foi positivo para vírus de alto risco oncogênico em 20,6% das mulheres. O único fator associado à positividade da CH foi o tabagismo. Observamos baixa concordância entre os diferentes exames. **Conclusão:** A positividade da CH II foi maior que da CO, que foi maior que a da IVA, nesta população. O tabagismo esteve correlacionado com a detecção do DNA-HPV; viver sem o companheiro e ter 5 parceiros ou mais estiveram associados com CO anormal.

Palavras-chave: lesões cervicais; testes de rastreamento, fatores sócio-demográficos e reprodutivos

ABSTRACT

Objective: To evaluate associated factors with Pap smear and visual inspection with acetic acid (VIA) alterations and DNA-HPV detection in women attended in a health unit from Campinas. **Subjects and methods:** Cross transversal study with 733 women evaluated in one basic health unit. All of them had material collected for Pap smear and VIA was performed in 676 women. Hybrid capture II (HC II) for DNA-HPV detection was collected in 218 women. To assess the relation between groups, odds ratio were calculated with 95% confidence interval. **Results:** The Pap smear results was normal in 92,2% of women and was inadequate in 1,4%. Atypical cells were found in 47 (6,4%) women (30 ASCUS, 13 LSIL, three HSIL and one glandular atypia). Living without a sexual partner and having five or more sexual partners were associated with abnormal Pap smear result. VIA was suggestive of intra-epithelial lesions in 16 (2,4%) women. Among the 218 women that had DNA-HPV analysis, 20,6% were positive for oncogenic high-risk virus. The factor significantly associated with DNA-HPV positivity was smoking. Low concordance was observed among the different tests. **Conclusion:** In this population, HC II had the highest positivity frequency followed by Pap smear and VIA. Smoking showed association with DNA-HPV positivity, and living without a partner and having more than 5 sexual partners were significantly associated with abnormal Pap smear result.

Keywords: cervical lesions; screening tests; socio-demographic and reproductive factors

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 14(4):4-8, 2002

INTRODUÇÃO

O câncer invasor do colo do útero permanece como a segunda neoplasia maligna mais freqüente em mulheres no mundo e é a que apresenta maiores taxas de mortalidade nos países em desenvolvimento^{1,2,3}. Em países onde existem pro-

gramas de prevenção para identificar e tratar lesões pré-cancerosas, as taxas de câncer cervical caíram acentuadamente. É possível conseguir uma redução significativa (70%) na incidência e na mortalidade, usando um teste simples e relativamente barato, o teste de Papanicolaou ou colpocitologia oncológica^{2,3}.

A colpocitologia oncológica (CO) é o principal método utilizado no rastreamento das lesões cervicais. Porém, sua sensibilidade para diagnosticar lesões cancerosas e pré-cancerosas varia de 50-98% com taxas de resultados falso negativos que variam de 2 a 50%. Os fatores que contribuem para estes resultados incluem desde o exame clínico mal assistido com coleta inadequada a erro de leitura, terminando com a falha do clínico em interpretar o laudo e tomar a conduta correta^{4,5}.

¹ Professor(a) Doutor(a) do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas ²Médico (a) Tocoginecologista, Pós-Graduando (a) do Departamento de Tocoginecologia - UNICAMP

³ Graduando com bolsa de Iniciação Científica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP

Apoio: Secretaria de Saúde da Prefeitura Municipal de Campinas. Estudo parcialmente financiado pelo Comitê Europeu de Pesquisa da Comunidade Econômica Européia (CEE) - INCO-DEV ICA4-CT-2001- (10013), Coordenadores: Professores Kari Syrjänen e Paulo Naud.. Parcialmente financiado por CNPq processo 300354/01-0 e FAPESP 02/02091-9. Os kits para Captura Híbrida foram doados pelo Professor Attila Lorincz.

Em muitos países em desenvolvimento, a infra-estrutura e os recursos financeiros requeridos para a manutenção de programas de rastreamento citológico ainda são inacessíveis^{6,7,8}. Para estas regiões, outras medidas têm sido sugeridas, entre estas a inspeção visual com ácido acético e os testes para detecção da infecção por HPV por métodos de biologia molecular^{2,3}. A inspeção visual com ácido acético (IVA) - também chamada de inspeção visual direta - tem recebido atenção considerável como potencial técnica de rastreamento alternativa e acessível para países em desenvolvimento^{6,7,8,9,10,11,12}.

A técnica é muito simples: a cérvix é lavada com ácido acético em concentrações de 3 a 5% e observada a olho desarmado, procurando áreas aceto brancas no epitélio cervical. Este método tem duas vantagens: é relativamente barato e o resultado é imediato, permitindo tratamento na mesma consulta^{10,11,12,13}.

Foi inicialmente descrita por Ottaviano e La Torre em 1982¹⁴, que concluíram que a cérvix de risco poderia ser identificada reconhecendo áreas aceto brancas a olho nú. No final da década de 90, os resultados do "Projeto Zimbabwe" na África, em estudo com 10934 mulheres, voltaram a evidenciar a IVA como método de rastreamento alternativo para câncer do colo, sugerindo que até o tratamento da cérvix poderia ser realizado sem a prévia magnificação colposcópica, pois somente pela IVA foi possível diferenciar a cérvix sadia da possivelmente doente¹⁰. A sensibilidade do método varia de 64% a 77%, sendo inferior à da CO. Porém, pode ser útil como adjunto da citologia aumentando a sensibilidade na detecção precoce de lesões. A especificidade é descrita com a variação de 64% a 74%^{6,7,8,9,10,11,12}.

Está bem estabelecido que o HPV de alto risco é um fator causal no desenvolvimento da neoplasia intra-epitelial cervical e invasora¹⁵. Deste modo, a identificação do vírus tornou-se interesse crescente como método de rastreamento primário ou associado à citologia convencional na detecção precoce de lesões precursoras¹⁶. Os testes de detecção de HPV preenchem alguns requerimentos para os programas de rastreamento: a infecção pelo HPV precede a lesão morfológica por um longo período de tempo, o teste é altamente reproduzível e o procedimento para sua realização não é invasivo¹⁵.

A captura de híbridos (*Digene Diagnostics Inc.*) desenvolvida por *Lörincz et al*¹⁷, tem como virtudes laboratoriais a acuidade diagnóstica, com bons índices de sensibilidade e especificidade. A tecnologia da captura híbrida é de simples realização, de relativo baixo custo e não requer treinamento intensivo¹⁸. Os testes de detecção do HPV associados ao rastreamento citológico podem ser úteis para a identificação de mulheres com risco de lesões cervicais mais graves e também para evitar colposcopias desnecessárias¹⁹. Deste modo, os métodos não citológicos podem ser uma alternativa satisfatória em programas de rastreamento do câncer de colo uterino além de poderem ser utilizados para melhorar o desempenho da CO. Assim, os objetivos deste estudo foram avaliar a frequência de alterações da colpocitologia (CO) convencional da inspeção visual com ácido acético (IVA) e a detecção de DNA-HPV de alto risco oncológico e a influência de alguns fatores sócio-demográficos e reprodutivos na presença do vírus e verificar a concordância e discordância destes exames

SUJEITOS E MÉTODOS

Para este estudo de corte transversal foram avaliadas prospectivamente 733 mulheres atendidas num programa de rastreamento de câncer do colo do útero, numa única unidade da rede básica de saúde, o Centro de Saúde Parque Santa Bárbara, em Campinas, SP, no período de 15 de fevereiro a 31 de julho de 2002. Foram incluídas mulheres com idade entre 15 e 65 anos, com útero intacto, imunocompetentes, sem história prévia de infecção por HPV. Na primeira consulta, as mulheres que preencheram os critérios de inclusão, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e tiveram seus dados anotados em uma ficha especialmente desenhada para o estudo. Todas as mulheres responderam a um questionário pré estruturado relativo a algumas variáveis sócio-demográficas e reprodutivas. Material da endo e ectocérvice foi coletado em todas as mulheres para CO e a IVA foi realizada em 676 mulheres. Material da endocérvice foi coletado em 218 mulheres de forma randomizada, com fim de detecção do DNA-HPV por captura híbrida II (CH II).

A seqüência dos exames realizados obedeceu à seguinte ordem: coleta de material para CO, CH II e IVA. O esfregaço citológico foi constituído de amostras representativas do raspado ectocervical e endocervical, com auxílio de espátulas de Ayre e escova, respectivamente. O material para CH II foi obtido com a utilização de uma escova estéril, fornecido pela *Digene do Brasil*, para análise de DNA-HPV. O material foi processado no Laboratório de Procedimentos Especializados, conforme protocolo do teste de segunda geração, segundo as instruções da *Digene Diagnostics Inc.* Neste estudo, utilizamos somente sondas para DNA-HPV de variantes com alto risco oncológico - tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 60. Após a coleta da citologia e da captura, aplicou-se ácido acético ao colo. Transcorrido um minuto, o colo é iluminado com lâmpada elétrica (de 100 watts) e examinado a olho desarmado a procura de áreas aceto brancas. A aparência visual foi classificada segundo o Atlas de Inspeção Visual da Cérvix²⁰.

Para avaliar a relação entre os fatores reprodutivos e sócio-demográficos - idade, escolaridade, tabagismo, citologia anterior, número de parceiros sexuais, início da atividade sexual, estado gestacional, número de parceiro sexuais totais e nos últimos 12 meses, anticoncepcional hormonal e paridade - com os achados dos exames de rastreamento, calculou-se os *odds ratio* com intervalo de confiança de 95%. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (processo número 25000079145/2001-53) em outubro de 2001.

RESULTADOS

Em relação à CO, 92,2% das mulheres apresentaram resultado normal ou inflamatório e 10 (1,4%) apresentaram esfregaço insatisfatório. Quarenta e sete mulheres (6,4%) apresentaram atípicas celulares na citologia sendo 30 atípicas de células escamosas de origem indeterminada, 13 alterações escamosas de baixo grau (HPV/NIC 1), 3 alterações escamosas de alto grau (NIC 2 ou NIC 3) e uma atípica de células glandulares (tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição das mulheres segundo o resultado da CO

Citologia	Número	Porcentagem
Normal	676	(92,2)
ASCUS	30	(4,1)
Baixo grau	13	(1,8)
Alto grau	3	(0,4)
AGUS	1	(0,1)
Insatisfatória	10	(1,4)
Total	733	100

ASCUS= atipia de células escamosas de significado indeterminado
AGUS= atipia de células glandulares de significado indeterminado

Na tabela 2, podemos observar que apenas o fato de não conviver com o parceiro sexual (OR 2,06 IC 95% 1,06-4,00) e o número de parceiros maior que 5 (OR 2,51 IC 95% 1,07-5,73) mostraram-se como fatores associados à CO anor-

Tabela 2 - Distribuição das mulheres segundo o resultado da citologia e os fatores sócio-demográficos e reprodutivos

Variáveis	Citologia				O.R.	(LC 95%)	
	Normal		Alterada				
	N	(%)	N	(%)			
Idade >40 anos	226/673	(33)	17/47	(37)	1,12	(0,58-2,16)	
Vive sem companheiro	144/668	(21)	17/47	(37)	2,06	(1,06-4,00)	
Escolaridade <1º grau	243/667	(36)	15/47	(32)	1,00		
	1º grau	247/667	(37)	16/47	(34)	1,05	(0,48-2,3)
	2º grau	177/667	(27)	16/47	(34)	1,46	(0,67-3,22)
Fuma	123/590	(21)	16/47	(32)	1,84	(0,94-3,59)	
Não tem CO anterior	78/675	(12)	5/46	(11)	0,93	(0,31-2,56)	
IAS 18 anos ou mais	342/665	(52)	18/47	(39)	0,59	(0,31-1,12)	
Não grávida	606/653	(93)	40/42	(95)	1,55	(0,35-9,58)	
Teve 5 parceiros ou mais durante a vida	58/673	(9)	9/47	(92)	2,51	(1,07-5,73)	
Não teve parceiros no último ano	66/675	(10)	7/47	(15)	1,00		
1 parceiro no último ano	586/675	(86)	34/47	(72)	0,55	(0,22-1,41)	
2 ou mais no último ano	23/675	(4)	6/47	(13)	2,46	(0,65-9,32)	
Usa anticoncepcional hormonal	199/671	(30)	16/47	(29)	0,93	(0,49-1,75)	
Nulipara	85/673	(12)	8/47	(17)	1,00		
1 parto	133/673	(20)	9/47	(19)	0,72	(0,24-2,14)	
2 partos ou mais	455/673	(68)	30/47	(64)	0,70	(0,29-1,72)	

*O número total de mulheres não é igual para todas as variáveis visto que algumas não responderam todas as perguntas.

mal. Na tabela 3, observamos que das 676 mulheres submetidas a IVA, 16 (2,4%) apresentaram alterações sugestivas de neoplasia. Ao exame observou-se adequadamente a paridade, ectrópio, cisto de Naboth e leucorréia. A IVA, entretanto, não foi um método adequado em pacientes com idade superior a 40 anos sendo positiva em apenas uma mulher desta faixa etária (tabela 4).

Tabela 3 - Distribuição 676 mulheres segundo os achados da IVA

Inspeção Visual#	Número	%
Negativo	660	(2,6)
Normal	489	(72,2)
Nulipara	217	(32,1)
Muco cervical	47	(7,0)
Multipara	442	(65,4)
D.L.U.	24	(3,6)
Metaplasia escamosa	2	(0,3)
Atípica	173	(25,6)
Ectrópio	107	(15,8)
Inflamação	13	(1,9)
Naboth	32	(4,7)
Pólipo	13	(1,9)
Leucorréia	18	(2,7)
Positivo	16	(2,4)
Neoplasia intra-epitelial	15	(2,2)
Condiloma	4	(0,6)
NIC 1	11	(1,6)
NIC 2	1	(0,1)
NIC 3	0	0
Câncer	1	(0,1)
Couve-flor	0	0
Massa hemorrágica	0	0

cada mulher com IVA negativa pode apresentar mais do que um achado, assim o número e a porcentagem não correspondem ao número total de mulheres.

Na tabela 5 observamos que 45 mulheres apresentaram DNA-HPV de alto risco oncogênico detectável pela CH II.

Tabela 4 - Distribuição das mulheres segundo o resultado da IVA e os fatores sócio-demográficos e reprodutivos

Variáveis*	IVA				O.R.	LC 95%	
	Normal		Anormal				
	N	(%)	N	(%)			
Idade >40 anos	232/661	(35)	1/16	(6)	0,12	(0,01-0,89)	
Vive sem companheiro	141/653	(21)	3/16	(19)	0,84	(0,19-3,20)	
Escolaridade < 1º grau	246/652	(38)	2/16	(12)	Ref		
	1º grau	235/652	(36)	11/16	(69)	5,76	(1,19-38,01)
	2º grau	171/652	(26)	3/16	(19)	2,16	(0,29-18,63)
Fuma	119/548	(22)	6/15	(40)	2,40	(0,74-7,56)	
Não tem CO anterior	72/660	(11)	2/16	(13)	1,17	(não calculável)	
I.A.S. 18 ou mais	327/651	(51)	6/15	(40)	0,66	(0,21-2,05)	
Não grávida	592/638	(93)	11/12	(92)	0,85	(0,11-18,09)	
Teve 5 parceiros ou mais	54/658	(9)	3/16	(19)	2,58	(0,57-10,11)	
Não teve parceiros no último ano	62/654	(9)	1/16	(6)	Ref		
1 parceiro no último ano	571/654	(87)	12/16	(76)	1,30	(0,17-27,27)	
2 parceiros ou mais no último ano	21/654	(4)	3/16	(18)	8,86	(0,75-234,09)	
Usa anticoncepcional hormonal	194/661	(30)	4/16	(25)	0,80	(0,2-2,72)	
Nulipara	77/658	(11)	3/16	(19)	Ref		
1 parto	129/658	(19)	5/16	(31)	0,99	(0,20-5,42)	
2 partos ou mais	452/658	(70)	8/16	(50)	0,45	(0,11-2,21)	

*O número total de mulheres não é igual para todas as variáveis visto que algumas não responderam todas as perguntas.

Apenas duas mulheres apresentaram carga viral maior que

Tabela 5 - Distribuição das mulheres segundo a detecção do DNA-HPV pela Captura Híbrida II (N= 218)

CH (RLU)	Número	%
Negativo	173	(79,4)
1-100	27	(12,4)
101-500	14	(6,4)
501-1000	2	(0,9)
1000 ou mais	2	(0,9)
Total	218	(100)

1000 RLU. Somente o tabagismo esteve correlacionado com a maior taxa de detecção de DNA HPV de alto risco sendo que os demais fatores sócio-demográficos e reprodutivos não foram significativos (tabela 6).

Quando avaliamos os três métodos, observamos que sete mulheres com citologia alterada apresentaram CH II ne-

Tabela 6 - Distribuição das mulheres segundo o resultado da Captura Híbrida II (N=218) positiva ou negativa e os fatores sócio demográficos e reprodutivos

Variáveis*	Captura Híbrida				O.R.	I.C. 95%
	Negativa		Positiva			
	N	%	N	%		
Idade > 40 anos	35/173	(21)	3/45	(7)	0,28	(0,07-1,02)
Vive sem companheiro	47/171	(27)	19/44	(43)	2,01	(0,96-4,20)
Escolaridade < 1º grau	44/170	(25)	9/45	(20)	1,00	
1º grau	64/170	(38)	19/45	(42)	1,45	(0,56-3,85)
2º grau	62/170	(37)	17/45	(38)	1,34	(0,51-3,61)
Fuma	38/202	(19)	16/38	(43)	3,14	(1,41-6,95)
Não tem CO anterior	22/173	(15)	7/45	(16)	1,26	(0,45-3,42)
I.A.S. 18 ou mais	72/169	(43)	13/45	(29)	0,55	(0,25-1,18)
Não grávida	159/164	(97)	38/41	(93)	0,40	(0,08-2,21)
Teve 5 ou mais parceiros	25/172	(15)	5/45	(12)	0,73	(0,23-2,20)
Sem parceiro no último ano	9/173	(5)	2/45	(5)	1,00	
1 parceiro no último ano	153/173	(88)	39/45	(87)	1,15	(0,22-8,03)
2 parceiros ou mais no último ano	11/173	(7)	4/45	(8)	1,64	(0,18-16,95)
Usa anticoncepcional hormonal	67/173	(39)	16/45	(36)	0,87	(0,42-1,82)
Nulípara	36/171	(21)	12/45	(27)	1,00	
1 parto	41/171	(24)	14/45	(31)	1,02	(0,38-2,74)
2 partos ou mais	94/171	(55)	19/45	(42)	0,61	(0,25-1,49)

*O número total de mulheres não é igual para todas as variáveis visto que algumas não responderam todas as perguntas.

Tabela 7 - Comparação entre os resultados dos três exames de rastreamento em 676 mulheres do Centro de Saúde Santa Bárbara

		Citologia	
		Negativo (%)	Positivo (%)
Captura híbrida negativa	IVA normal	127 (95)	6 (85)
	IVA anormal	6 (5)	1 (15)
Captura híbrida positiva	IVA normal	23 (96)	13 (87)
	IVA anormal	1 (4)	2 (13)
Captura híbrida não coletada	IVA normal	466 (99)	25 (89)
	IVA anormal	3 (1)	3 (11)

gativa e, destas, seis apresentaram IVA normal. Por outro lado, 24 mulheres com CH II positiva apresentaram resultado da citologia normal e, destas, 23 também apresentaram IVA normal (tabela 7).

DISCUSSÃO

Já está bem estabelecido que programas de rastreamento citológico podem reduzir a incidência e a mortalidade pelo carcinoma cervical. Como estes programas requerem boa estruturação dos sistemas de saúde, métodos alternativos estão sendo estudados⁸.

A IVA tem recebido atenção como uma técnica de rastreamento em potencial em países onde os programas baseados em citologia não são totalmente adequados^{10,13}. Em 1996, Megevand et al⁶ em 2426 mulheres avaliadas, relataram positividade da IVA em 76 (3,1%) e da citologia em 315 (12,9%). Em 1998, Sankaranarayanan et al¹³, avaliaram 3000 mulheres e encontraram 298 (9,9%) IVA positivas e 307 (10,2%) citologias positivas. Em nosso estudo, a IVA foi positiva em 2,4% e a citologia em 6,4%, mostrando resultados semelhantes com a literatura.

Um ponto a ser analisado em relação a IVA é a objetividade do exame. Mesmo existindo critérios bem definidos para achados anormais na inspeção visual, a possibilidade de uma decisão subjetiva por parte do examinador não pode ser descartada e a validação do teste como método de rastreamento fica comprometida⁹.

Em relação aos fatores de risco, estudos epidemiológicos identificaram o HPV como o fator central para o câncer cervical. A detecção de HPV de alto risco se correlaciona estatisticamente com a presença de NIC 2 ou 3 em mulheres com citologia anormal²¹. Segundo Koutsky et al²² (1992), 20% das mulheres com teste DNA HPV positivo desenvolveriam lesão de alto grau no seguimento de um ano.

Em estudo realizado com 2098 mulheres usando o teste de detecção de HPV como método de rastreamento, Ratnam et al¹⁸ encontraram 10,8% de testes positivos. Já em Denny et al⁸, a positividade foi de 16,2%. Nosso estudo mostrou positividade em 20,6% das mulheres. Kotloff et al²³, referem que a frequência de testes para HPV positivos em universitárias com citologia normal varia de 18% a 31%, e que os fatores associados com a presença do HPV incluíram início de vida sexual antes dos 17 anos, múltiplos parceiros sexuais (três ou mais) e outras doenças sexualmente transmissíveis prévias. O início da atividade sexual precoce e múltiplos parceiros sexuais são considerados os mais consistentes fatores de risco para o câncer cervical. Estudos mais recentes mostraram um risco independente para o número de gestações, mesmo depois de ajustadas para o comportamento sexual e a situação sócio-econômica²⁴. Mulheres usuárias de contraceptivos hormonais apresentam maior risco para carcinoma cervical, o que sugere que o fator hormonal pode desempenhar um papel de co-fator na condição de portadoras crônicas de HPV ou na progressão das neoplasias relacionadas ao HPV¹⁵. Em nosso estudo, por outro lado, somente a história de múltiplos parceiros mostrou relação com resultado citológico alterado, sendo o fato de se ter um companheiro um fator protetor para este resultado. Todos os demais fatores de risco conhecidos e estudados não tiveram

significação comprovada.

Concluímos assim que a frequência de positividade da captura híbrida II (20,6%) foi maior que a da CO (6,4%) que foi maior que a da IVA (2,4%), nesta população. Apenas o tabagismo se correlacionou com a positividade da CH II e o fato de não viver com o companheiro esteve significativamente associado com a CO anormal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 64. Papillomavirus. IARC, Lyon 1995; pp. 1-409
2. SYRJÄNEN, K. & SYRJÄNEN, S. - Papillomavirus Infections in Human Pathology. J. Wiley & Sons, New York, pp. 1-615, 2000.
3. MILLER AB, NAZEER S, FONN S, BRANDUP-LUKANOWA, REHMAN R, CRONJE H, SANKARANARAYANAN R, KOROLTCHOUK V, SYRJÄNEN K, SINGER A, ONSRUD M. - Report on Consensus Conference on Cervical Cancer Screening and Management. Int J Cancer, 86:440-447, 2000.
4. KOSS, L.- The Papanicolaou Test for Cervical Cancer Detection - A Triumph and a Tragedy. JAMA, 261(5):737-743,1989.
5. GREENBERG, M.; CAMPION, M.; RUTLEDGE, L.- Cervicography as an adjunct to cytologic screening Obstet Gynecol Clin North Am, 20(1):13-29, 1993.
6. MEDEVAND, E.; DENNY, L.; DEHAECK, K.; SOETERS, R.; BLOCH B. - Acetic Acid Visualization of the Cervix: An Alternative to Cytologic Screening. Obstet Gynecol, 88:383-386, 1996.
7. COSTA, S.; SIDERI, M.; BUCCHI, L.; SCHETTINO, F.; MAINI, I.; SPINACI, L.; BOVICELLI, L.; TERZANO, P. - Cervicography and HPV DNA Testing as a Triage Criteria for Patients with Abnormal Pap Smear. Gynecol Oncol, 71:404-409, 1998.
8. DENNY, L.; KUHN, L.; POLLACK, A.; WAINWRIGHT, H.; WRIGHT, T.- Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. Cancer, 89: 826 - 833, 2000.
9. WESLEY, R.; SANKARANARAYANAN, R.; MATHEW, B.; CHANDRALEKAHA, B.; AYSHA BEEGUM, A; AMMA, NS.; NAIR, MK. - Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. British Journal of Cancer, 75(3): 436-440, 1997.
10. ZIMBABWE PROJECT - Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: test qualities in a primary-care setting. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. Lancet, 353(9156):869-73, 1999
11. BELINSON, J.; QIAO, Y. L.; PRETORIUS, R.; ZHANG, W.H.; ELSON, P.; LI, L.; PAN, Q.J.; FISCHER, C.; LORINCZ, A.; ZAHNISER, D. - Shanxi province cervical cancer screening study: a cross sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. Gynecol. Oncol., 83:439-444, 2001.
12. BELINSON, J. L.; PRETORIUS, R. G.; ZHANG, W. H.; WU, L. Y.; QIAO, Y. L.; ELSON, P.- Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. Am. Col. Obstet. Gynecol., 98:441-4, 2001.
13. SANKARANARAYANAN, R.; WESLEY, R.; SOMANATHAN, T.; DHAKAD, N.; SHYAMALAKUMARY, B.; AMMA, S.; PARKIN, M.; NAIR, MK.- Visual Inspection of the Uterine Cervix after the Application of Acetic Acid in the Detection of Cervical Carcinoma and Its Precursors. Cancer, 83:2150-6, 1998.
14. OTTAVIANO, M.; LA TORRE, P.- Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test. Am J Obstet Gynecol, 143:139-42, 1982.
15. BOSCH, F.X.; MUNOZ, N.; SANJOSÉ, S. - Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer. Bio & Pharm, 51 : 268-275, 1997.
16. CLAVEL, C.; MASURE, M.; BORY, JP.; PUTAUD, I.; LORENZATO, M.; NAZEYROLLAS, P.; GABRIEL, R.; QUEREUX, C.; BIREMBAUT, P.- Human papillomavirus testing in primary for the detection of high grade cervical lesions: a study of 7932 women. B. J. Cancer, 89(12):1616-1623, 2001.
17. LORINCZ, AT.; REID, R.; JENSON, AB. - Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk association of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol, 79: 328-337, 1992.
18. RATNAN, S.; FRANCO, E.L.; FERENCZY, A.- Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. Can. Epid. Bio. & Prev., 9: 945-951, 2000.
19. INFANTOLINO, C.; FABRIS, P.; INFANTOLINO, D.; BIASIN, M.R.; VENZA, E.; TOSITTI, G.; MINUCCI, D. - Usefulness of human papillomavirus testing in the screening of cervical cancer precursors lesions: a retrospective study in 314 cases. Euro. J. Obstet. Gynecol., 93:71-75, 2000.
20. BLUMENTHAL, P. - Atlas for UNAIDED VISUAL INSPECTION of the cervix, JHPIEGO, Baltimore, 1997.
21. SHLAY, J.; DUNN, T.; BYERS, T.; BARON, A.; DOUGLAS J. - Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou smears. Obstet Gynecol. 96: 410-16, 2000.
22. KOUTSKY, L.A.; HOLMES, K.K.; CRITCHLOW, C.W.; et al.- A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N. Engl. J. Med. 327: 1272-1278, 1992
23. KOTLOFF, K.; WASSERMAN, S.S.; RUSS, K.; SHAPIRO, S.; DANIEL, R.; BROWN, W.; FROST, A.; TABARA, S.; SHAH, K.-Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women.- Sex. Trans. Dis., may, 243-250, 1998.
24. ELUF-NETO, J. NASCIMENTO, C.M.R. - Cervical câncer in Latin América. Sem. Oncol.28 (2): 188-197, 2001.

Endereço para correspondência:

RENATA C. GONTIJO

Rua Olavo Bilac, 288 / 123 Cambuí

Campinas, SP - CEP: 13024-110

E-mail: rgontijo@terra.com.br

É preciso assumir o desafio e **ERRADICAR** a **SÍFILIS CONGÊNITA** até 2010.

Nós da SBDST já assumimos esse compromisso.

E VOCÊ?

www.uff.br/dst

www.dstbrasil.org.br

BAIXA PREVALÊNCIA DE DST EM PROFISSIONAIS DO SEXO NO MUNICÍPIO DE MANACAPURU - INTERIOR DO ESTADO DO AMAZONAS, BRASIL

LOW PREVALENCE OF STDs AMONG SEX PROFESSIONALS IN MANACAPURU COUNTRY, INTERLAND OF THE STATE OF AMAZONAS, BRAZIL

Adele S Benzaken¹, Enrique G Garcia², José Carlos G Sardinha³
Valderiza L Pedrosa⁴, Osminda Loblein⁵

RESUMO

Estimou-se inicialmente que existiam 500 mulheres profissionais do sexo (MPS), distribuídas em 30 pontos de encontros (bares, ruas, casas de programa e etc.) no Município de Manacapuru. Foi selecionada uma amostra aleatória de 144 MPS (nível confiança 95%, prevalência mínima para uma DST de 5% e erro aceitável 2%), tomando os pontos de encontro como conglomerados. Um total de 147 MPS participaram do estudo no ano 2000. A cada uma das integrantes da amostra aplicou-se um questionário, exame ginecológico e coletou-se amostras para estudos de infecção gonocócica (cultura), infecção por clamídia (IFI), sífilis (VDRL), Trichomonas, Candida e Vaginose Bacteriana (teste das aminas, bacterioscopia e exame a fresco) e foi oferecido a sorologia anti-HIV. Os resultados demonstraram que as taxas de prevalência encontradas para infecção gonocócica, clamídia, trichomonas, sífilis, infecção pelo HIV, condiloma acuminado e herpes genital foram respectivamente de 16,3%; 7,5%; 23,1%; 0,68%; 0,0%; 6,1% e 1,4%. A síndrome do corrimento vaginal esteve presente em 98% dos casos, seguido por dor pélvica (28,6%) e corrimento cervical 12,9%. Setenta e oito mulheres (53%) realizaram VDRL e a soroprevalência de reativas foi de 3,8%. A prevalência de DST diagnosticadas etiologicamente foi de 42,9%. As DST curáveis (bacterianas e tricomoníase) representaram as causas mais frequentes (39,5%), enquanto que as virais estavam presentes em 7,5%. A prevalência de DST em mulheres assintomáticas foi de 33,3% (10/30) por 47% (55/117) nas sintomáticas ($p=0,17$). A prevalência de infecção pelo HIV, sífilis e cervicite por clamídia podem ser consideradas muito baixas, enquanto que as taxas de infecção gonocócica e por trichomonas tem um comportamento similar aos padrões médios internacionais para MPS. As DST curáveis foram mais prevalentes no grupo mais jovem, com exceção da infecção por clamídia, que foi uniforme em todos os grupos etários. Não se encontrou diferença estatística significativa nas taxas de prevalência de infecção gonocócica e por clamídia entre mulheres sintomáticas e assintomáticas.

Palavras-chave: DST, profissionais do sexo, prevalência

ABSTRACT

A random sample of 144 women were selected from what is estimated as being a total of 500 sex professionals distributed among 30 prostitution points in the municipality of Manacapuru (confidence level 95%, minimum prevalence for STD 5% and an acceptable error of 2%), taking the points as being grouped. A total of 147 professionals participated in the study during the year 2000. Each of the sample's sex professionals responded to a questionnaire and underwent a gynecological examination where samples were taken for study of gonococcal infection (culture), chlamydia infection (IFI), syphilis (VDRL), trichomoniasis, candida and bacterial vaginosis infections (amine test, Gram stain and microscopy). Testing for HIV antibodies was also offered. The prevalence rates found for gonococcal infection, chlamydia infection, trichomoniasis, syphilis, HIV, HPV and genital herpes were 16.3%; 7.5%; 23.1%; 0.68%; 0.0%; 6.1% and 1.4% respectively. Vaginal discharge syndrome was present in 98%, pelvic pain 28.6% and cervical discharge 12.9%. 78 women (53%) performed VDRL and reactive serum prevalence found was 3.8%. The global prevalence of STD (etiologically diagnosed) was 42.9%. Curable STD (bacterial vaginosis and trichomoniasis) represented the most frequent problem (39.5%), viral infections were present in 7.5%. The prevalence of asymptomatic STD in women was 33.3% (10/30) and 47% (55/117) were symptomatic ($p=0.17$). The prevalence of HIV, syphilis and chlamydial infection can be considered very low, whilst the levels for gonococcal and trichomoniasis infections are comparable to average international standards. Curable STD's were more prevalent in the younger age group, with the exception of chlamydia infections which were similar throughout the group. No differences were noted in the prevalence of gonococcal and chlamydia infections in symptomatic and asymptomatic women.

Keywords: STD, sex professionals, prevalence

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 14(4):9-12, 2002

INTRODUÇÃO

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) não se distribuem de forma homogênea na população geral, tendendo a se con-

centrarem mais entre pessoas que fazem sexo sem proteção e com múltiplos parceiros. Estes são denominados de "core group" ou grupos nodais, e qualquer intervenção bem sucedida centralizada nestes grupos terá seu impacto amplificado para a população geral, o que obviamente representa uma relação custo-benefício muito mais favorável e a otimização de investimentos quando comparado com intervenções genéricas sem alvo específico.

Iniciado em 1998, através de parceria técnica entre a Fundação Alfredo da Matta e a Secretaria Municipal de Saúde de Manacapuru, foi implantado o Programa Municipal de Controle de DST/Aids e no seu bojo instituiu-se o "Projeto Princesinha", (com financiamento da Fundação MacArthur) que através de educação pelos pares inter-vêm prioritariamente entre profissionais do sexo e sua clientela, dis-

¹ Médica, Ginecologista, Gerente do Setor de DST FUAM
² Prof. Dr. Departamento Medicina Interna e Saúde Pública Faculdade Medicina Calixto Garcia, Universidad de La Habana, Cuba. Médico, Epidemiologista, Consultor da FUAM e da SEMSA Manacapuru
³ Médico, Dermatologista. Diretor Ensino, Pesquisa e Assistência da FUAM
⁴ Assistente Social. Gerente do Setor Epidemiologia FUAM
⁵ Médico Epidemiologista. SEMSA Manacapuru
 Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta (FUAM)- Manaus, Amazonas
 Secretaria Municipal de Saúde de Manacapuru (SEMSA Manacapuru)

seminando informações sobre DST/Aids, o uso do preservativo e promovendo assistência a este grupo vulnerável.

Neste estudo que é também componente da linha de base do Programa Municipal de Controle das DST, os autores apresentam dados de prevalência de DST em profissionais do sexo, em Manacapuru, Estado do Amazonas, após 2 anos de intervenção.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo de corte seccional (prevalência) com componente analítico partindo de uma estimativa de 500 MPS, cifra obtida por contagem direta em 30 pontos de encontro (locais de prostituição) no Município de Manacapuru. Para o cálculo da prevalência de DST nesta subpopulação se estimou um nível de confiança de 95%, prevalência mínima para uma DST de 5% e erro aceitável de 2%, tendo sido obtido um tamanho amostral mínimo necessário de 144 mulheres tomando os pontos de encontro como conglomerados. Um total de 147 mulheres foram selecionadas aleatoriamente e se aplicou um questionário em busca de sintomatologia de DST, realizou-se exame ginecológico com espéculo e coleta de amostras endocervicais para estudo da infecção gonocócica (cultura em meio de Thayer-Martin modificado), infecção por clamídia (Imunofluorescência indireta), amostras vaginais para teste de amina, microscopia a fresco e bacterioscopia para estudo de *Trichomonas*, *Candida* e Vaginose Bacteriana e exame de colpocitologia oncótica. Se coletou amostras de soro para VDRL e se ofereceu teste anti-HIV com aconselhamento prévio.

Se obteve os índices de prevalência para cada patógeno do trato reprodutivo e se comparou mediante a prova de X² para diferença de proporções, a prevalência de infecção para gonococo e clamídia entre as mulheres sintomáticas e assintomáticas e se estimou o risco relativo (Odds Ratio) para o fator grupo de idade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A média de idade das integrantes da amostra foi de 25,5 anos e a mediana de 24 anos com variações compreendidas entre 12 e 54 anos. A moda do grupo foi de 15 anos. 30% eram adolescentes (menor que 20 anos), 6% menor que 15 e todas eram residentes da municipalidade de Manacapuru. 79,6% referiram alguma sintomatologia relacionada com o aparelho reprodutivo e 20,4% eram totalmente assintomáticas.

A prevalência das principais síndromes de DST está apresentada na Tabela 1. Destaca-se que a quase totalidade das amostras estudadas (98%) apresentava corrimento vaginal no momento do exame ginecológico com especulo enquanto que não se observou existência de ulcera genital (0,0%). O corrimento cervical foi identificado em 12,9% e a síndrome de dor pélvica em 28,6%.

Do total de 147 MPS investigadas, em 63 (42,9%) constatou-se pelo menos, um diagnóstico etiológico de infecção de transmissão sexual bacteriana, parasitária ou viral. Destas mulheres, 23 foram diagnosticadas com mais de uma DST num total de 86 (58,5%) diagnósticos etiológicos, resultado coincidente com os achados em numerosos estudos realizados em outros países com profissionais do sexo.

Os achados etiológicos (Tabela 2) mostram que a Tricomoníase vaginal com 23,1% foi a mais freqüente de todas as DST, seguida das infecções cervicais gonocócicas (16,3%) e por clamídia (7,1%). Entre as infecções curáveis a prevalência

da sífilis foi extraordinariamente baixa (0,68%).

As outras etiologias virais: Condiloma acuminado (6,1%) e herpes genital (1,4%) também mostram uma baixa prevalência. Um total de 75 mulheres (51% da amostra) aceitaram realizar a sorologia anti-HIV e em nenhuma o resultado foi positivo.

A relativa baixa prevalência das DST virais é semelhante aos resultados da vigilância epidemiológica na população geral do próprio município, onde elas exercem sua profissão e que no ano 2000 mostrou, também, uma baixa incidência.

As outras infecções do trato reprodutivo que não são propriamente DST (candidíase vaginal e Vaginose bacteriana) respectivamente com 25,9% e 78,9% representam, igual proporção na população feminina do município e são os achados etiológicos mais freqüente na amostra.

Uma busca dos trabalhos sobre prevalência de DST em profissionais do sexo, publicadas no Medline na última década e oriundas de mais de 20 cidades de América, Europa, Ásia e África, mostra que as taxas de prevalência de cervicite gonocócica variam entre muito baixas em Fukuoka, Japão² 1995 com apenas 0,4% e muito alto em Cotonou, República de Benin³ 1993 com 43,2%.

Entre estes valores se encontram um grupo de resultados que arbitrariamente pode-se considerar de baixa prevalência (menos que 10%) como Québec, Canadá⁴ 2000 com 1,1%, República Tcheca e Eslováquia⁵ 2000 com 2,9%, Cidade México⁶ 1997 com 3,7%, Nairobi, Kenya⁷ 2000 com 8% e Bombay, Índia⁸ 1996 com 9,7%.

Outro grupo de estudos que mostraram taxas de prevalência intermediária (valores entre 10% e 20%) como os dados publicados de La Paz, Bolívia⁹ 1995 com 10%, Abdijan, Costa do Marfim¹⁰ 1997 e Melbourne, Austrália¹¹ 1999 com 11% cada um, Iquito, Perú¹² 1998 com 14%, Nativo, República Sudafricana¹³ 1998, Yaundé, Camerún¹⁴ 1998 e Cotonou, Benin¹⁵ 1993 com 20% cada um.

Um terceiro grupo de estudo evidenciou taxas de prevalência elevadas (maior que 20%) como as apresentadas em Manila, Filipinas¹⁶ 1998, Japão¹⁷ 1999 com 32,8%, Dhaka, Bangladesh¹⁸ com 35,5%, Papua, Nova Guiné¹⁹ com 36%, Cebú, Filipinas¹⁶ 1998 com 37% e a já referida Cotonou em Benin³.

Comparativamente com os resultados apresentados pelos autores dos estudos citados, a prevalência da infecção gonocócica nas profissionais do sexo do Município de Manacapuru (16,3%) é de magnitude de intermediária.

Ao contrário do que ocorre com a gonorréia, é difícil comparação entre os diferentes estudos de prevalência de infecção por clamídia devido as diferenças de sensibilidade e especificidade entre as distintas técnicas de laboratório empregadas na atualidade para o diagnóstico, além do que existe um menor número de estudos a serem comparados. Dois estudos realizados (Cebú, Filipinas¹⁸ e Papua, Nova Guiné¹⁷) mostram, respectivamente, taxas de prevalência elevadas de 37% e 31% e a maior parte das investigações publicadas na última década situam as taxas entre 1,6% em Melbourne, Austrália¹¹ e 25% em Dhaka, Bangladesh¹⁶ com uma média ao redor 13%. O achado de 7,1% de Manacapuru está abaixo da média internacional.

A prevalência de sífilis encontrada no presente estudo (0,68%) é a mais baixa de todas em comparação com outras 11 investigações da literatura internacional, cujos indicadores estão entre 1,5% em Cotonou¹⁵ e 42,1% na cidade de Natal, África do Sul¹³.

Somente 7 dos estudos revisados mostram as taxas de prevalência para tricomoníase vaginal e a taxa encontrada em Manacapuru (23,1%) é muito semelhante a média dos estudos que se situam em 22,9% com variações entre 5,9% em Bombay8 e 41,3% em Natal13.

Não foram encontrados nos estudos revisados, informações sobre a taxa de prevalência de Condiloma Acuminado e Herpes Genital e do grupo das DST virais só mostram as taxas de infecção pelo HIV que em vários deles é dramaticamente alta da ordem de 50%. Se destaca a ausência da infecção pelo HIV no presente estudo, igual aos resultados de Fukuoka2 e das Repúblicas Tchecas e Eslováquia5.

Finalmente, entre as infecções que não são propriamente DST a prevalência de Vaginose Bacteriana foi publicada em dois estudos realizados na África (Nairobi, Quênia e Natal África do Sul) com valores de 46% e 71% respectivamente e em Manacapuru foi de 78,9%.

A tabela 3 mostra as taxas de prevalência totais por grupos de DST e outras infecções do trato reprodutivo feminino, segundo grupos de idades das profissionais do sexo onde se observa que as infecções curáveis (bacterianas e tricomoníase) são mais frequentes que as virais nos três grupos de idades em que se subdividem a amostra (menores de 20 anos, entre 20 e 30 anos e maiores que 30 anos), porém as maiores taxas de prevalência tanto para as infecções curáveis como para as virais se encontram entre os adolescentes (<20 anos), existindo diferenças estatisticamente significativas para o total de DST e o grupo das curáveis ($p=0,01$ e $p=0,03$) quando comparados este grupo com os maiores de 30 anos (X^2 para diferenças de proporções).

É conhecido que os adolescentes possuem uma maior vulnerabilidade para adquirir uma DST em comparação com as mulheres mais maduras, por razões relacionadas com o seu ambiente fisiológico²⁰ (microbiológico, hormonal e imunológico). Também é possível que devido a sua juventude elas sejam preferidas e possa obter maior número de clientes. Além de encontrarem-se em desvantagem com as mais velhas devido à inexperiência e desconhecimento das medidas de prevenção e busca de serviços de saúde. Apesar disto uma avaliação do risco da infecção por DST comparando o grupo das adolescentes com as mais velhas proporciona um OR de 1.42 (I.C. 95% 0,84 - 2.39; $p=0,2$) não significativo.

É possível que este resultado esteja relacionado com a presença de outras variáveis que atuam como fatores que confundem tais como taxa de troca de parceiros sexuais, tempo na profissão, escolaridade, taxas de uso de preservativos, etc.

Ao contrário as infecções que não são DST se observou que a prevalência aumenta de maneira diretamente proporcional a idade com taxas de 86,4%, 89,7% e 94,3% respectivamente para adolescentes, mulheres de idades intermediárias e maiores de 30 anos, mas as diferenças não são estatisticamente significativas.

As tabelas 4 e 5 mostram as taxas de prevalência por síndromes e diagnóstico etiológicos DST respectivamente. Nos três grupos de idades (como era de se esperar) predominam a síndrome de corrimento vaginal com taxas superiores a 90%, seguido pela síndrome de dor pélvica, porém o mais importante, na opinião dos autores, é a baixa prevalência de corrimento cervical no grupo de mulheres de mais idade que é cinco vezes menor que a dos grupos mais jovens, sem que as diferenças sejam estatisticamente significativas ($P=0,06$), o que talvez seja um resultado do desenho amostral já que não se estratificou por idade, mas por pontos de prostituição.

O diagnóstico etiológico mostra maior prevalência de cervicites gonocócica, tricomoníase e condiloma acuminado nas mulheres mais jovens, enquanto as mulheres mais velhas têm maior prevalência de Herpes Genital. As taxas de prevalência de infecção cervical por clamídia são praticamente iguais nos três grupos.

Interessante é o resultado mostrado na tabela 6 que compara a prevalência de infecção gonocócica e por clamídia nas mulheres sintomáticas e assintomáticas, onde se observa que não há diferença estatisticamente significativa entre as taxas de ambos os grupos ($p=0,72$ e $p=0,52$).

Finalmente, considera-se que a proporção de infecções cervicais mistas para gonococo e clamídias é extremamente baixo, apenas 0,7%, quando é internacionalmente conhecido que a co-infecção para estes agentes é da ordem entre 10% e 30%. Portanto, é de se supor que existiram problemas relacionados com o diagnóstico, fundamentalmente de clamídia.

CONCLUSÃO

A prevalência de infecção pelo HIV, sífilis e cervicite por clamídia nas profissionais do sexo do Município de Manacapuru pode ser considerado muito baixo, enquanto as taxas de infecção gonocócica e tricomoníase têm um comportamento semelhante aos padrões intermediários internacionais.

Neste estudo as DST curáveis (bacterianas e parasitárias) são muito mais frequentes que as virais, embora estas últimas, com exceção do HIV, não tinham seu espectro de infecção subclínica conhecido.

As DST curáveis foram mais prevalentes no grupo mais jovem, com exceção da infecção por clamídia que surpreendentemente não mostrou variação com respeito às idades e somente o Herpes Genital resultou com maior taxa de prevalência entre o grupo de mulheres de faixa etária mais alta.

Não foi demonstrado diferenças nas taxas de prevalência de infecção gonocócica e por clamídias entre as mulheres sintomáticas e assintomáticas.

Tabela 1 - Prevalência das síndromes de DST em Profissionais do Sexo- Manacapuru 2000

Síndrome	%
Úlcera Genital Sem Vesículas	0,0
Dor Pelvica	28,6
Corrimento Vaginal	98,0
Corrimento Cervical	12,9

Tabela 2 - Prevalência de DST e outras Infecções do Trato Reprodutivo segundo diagnóstico etiológico. Profissionais do Sexo- Manacapuru 2000

DST/ outras infecções do trato reprodutivo	%
Sífilis	0,68
Cancro Mole	0,0
Cervicite Gonocócica	16,3
Cervicite Por clamídia	7,1
Tricomoníase Vaginal	23,1
Donovanose	0,0
L Infogranuloma Venereo	0,0
Condiloma Acuminado	6,1
Herpes Genital	1,4
Hiv	0,0
Candidíase	25,9
Vaginose Bacteriana	78,9

Tabela 3 – Prevalência de DST Curáveis, Virais e outras Infecções do Trato Reprodutivo segundo grupos de idades. Profissionais do Sexo. Manacapuru, 2000

Grupo Idade	Infecções de Transmissão Sexual			Outras Infecções**
	Curáveis*	Virais	Total	
< 20 anos	28/44 = 63,6% (1)	6/44 = 13,6%	30/44 = 68,2% (2)	38/44 = 86,4%
20 – 30 anos	41/68 = 60,3%	4/68 = 5,9%	42/68 = 61,8%(3)	61/68 = 89,7%
> 30 anos	14/35 = 40,0%	1/35 = 2,9%	14/35 = 40,0%	33/35 = 94,3%
Total	83/147=56,4%	11/147= 7,5%	83/147 =56,4%	132/147=89,8%

* inclui DST bacterianas e tricomoníase

** inclui Candidíase e Vaginose Bacteriana

(1) Diferença estatisticamente significativa $p=0,036$ comparada com > 30 anos

(2) Diferença estatisticamente significativa $p=0,01$ comparada com > 30 anos

(3) Diferença estatisticamente significativa $p=0,03$ comparada com > 30 anos

Tabela 4 - Prevalência das Síndromes de DST segundo grupos de idades. Profissionais do Sexo. Manacapuru 2000.

Síndrome	< 20 Anos	20 – 30 Anos	> 30 Anos	Total
U.G.S.V *	0/44 = 0,0%	0/68 = 0,0	0/35 = 0,0	0/147 = 0,0%
Corrimento vaginal	42/44 = 95,5%	67/68 = 98,5%	35/35 = 100%	144/147 = 98%
Corrimento cervical	7/44 = 15,9%	11/68 = 16,2%	1/35 = 2,8%	19/147 = 12,9%
Dor pélvica	10/44 = 22,7%	22/68 = 32,4%	10/35 = 28,6%	42/147 = 28,6%

* Úlcera Genital sem vesículas

Tabela 5 – Prevalência de DST e outras Infecções do Trato Reprodutivo segundo grupos de idades. Profissionais do Sexo. Manacapuru 2000

Diagnóstico	<20 Anos	20 – 30 Anos	>30 Anos
Cervicite Gonocócica	8/44 = 18,2%	14/67 = 20,9%	2/35 = 5,7%
Cervicite por Clamídia	3/42 = 7,1%	5/65 = 7,8%	2/34 = 5,9%
Tricomoníase	14/44 = 31,8%	14/68 = 20,6%	6/35 = 17,1%
Sífilis	1/44 = 2,3%	0/68 = 0,0%	0/35 = 0,0%
Cancro Mole	0/44 = 0,0%	0/68 = 0,0%	0/35 = 0,0%
Donovanose	0/44 = 0,0%	0/68 = 0,0%	0/35 = 0,0%
Linfogranuloma Venéreo	0/44 = 0,0%	0/68 = 0,0%	0/35 = 0,0%
Condiloma Acuminado	5/44 = 11,8%	3/68 = 4,4%	1/35 = 2,9%
Herpes Genital	1/44 = 2,3%	1/68 = 1,5%	6/35 = 17,1%
Hiv*	0/18 = 0,0%	0/32 = 0,0%	0/25 = 0,0%
Candidíase	10/44 = 22,7%	18/68 = 26,5%	10/35 = 28,6%
Vaginose Bacteriana	35/44 = 79,5%	54/68 = 79,4%	27/35 = 77,1%
Vdrl Reagente**	1/19 = 5,3%	1/35 = 2,8%	1/24 = 4,2%

* Aceitação Voluntária n = 75

** Realizadas n = 78

Tabela 6 - Prevalência de Infecção gonocócica e por clamídia em grupos sintomáticos e assintomáticos de Profissionais do sexo. Manacapuru 2000

Grupo	Infecção		
	Gonococica	Clamídia	Ambas
Assintomáticas	4/30 = 13,3%	1/30 = 3,3%	0/30 = 0,0
Sintomáticas	20/116 = 17,2%	9/111 = 8,1%	1/117 = 0,9%
Total	24/116 = 16,4%	10/141 = 7,1%	1/147 = 0,7%

Infecção Gonocócica $p = 0,72$

Infecção por Clamídia $p = 0,52$

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GALBÁN JE, BENZAKEN AS, PEDROSA VL, SARDINAS JC Y LOBLEIN O. El Control de las ITS en un Municipio del interior de Amazonas: Experiencia de Manacapuru Artículo aceptado para publicación en el *DST J bras Doenças Sex Transm*, v. 14, n. 2, p. 22-27, 2002
- TANAKA M, NAKAYAMA H, SAKUMOTO M, TAKAHASHI K, NAGAFUJI T, AKAZAWA K, KUMAZAWA J. Reduced chlamydial infection and gonorrhoea among commercial sex workers in Fukuoka City, Japan. *Int J Urol*;5(5):471-5 Sep 1998
- ALARY M, MUKENGE-TSHIBAKA L, BERNIER F, GERALDO N, LOWNDES CM, MEDA H, GNINTOUNGBE CA, ANAGONOU S, JOLY JR. Decline in the prevalence of HIV and sexually transmitted diseases among female sex workers in Cotonou, Benin, 1993-1999. *AIDS* 15;16(3):463-70 Feb 2002
- POULIN C, ALARY M, BERNIER F, CARBONNEAU D, BOILY MC, JOLY JR. Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae among at-risk women, young sex workers, and street youth attending community organizations in Quebec City, Canada. *Sex Transm Dis*;28(8):437-43 Aug 2001

- KACENA KA, DOHNAL K, BENESOVA V, GRIVNA M, DELIOPOLU J, TRYZNA R, HORAK J, GAYDOS CA, QUINN TC. Chlamydia, gonorrhoea, and HIV-1 prevalence among five populations of women in the Czech and Slovak Republics. *Sex Transm Dis*;28(6):356-62 Jun 2001
- URIBE-SALAS F, HERNANDEZ-AVILA M, CONDE-GONZALEZ CJ, JUAREZ-FIGUEROA L, ALLEN B, ANAYA-OCAMPO R, DEL RIO-CHIRIBOGA C, URIBE-ZUNIGA P, DE ZALDUONDO B. Low prevalences of HIV infection and sexually transmitted disease among female commercial sex workers in Mexico City. *Am J Public Health*;87(6):1012-5 Jun 1997
- FONCK K, KAUL R, KIMANI J, KELI F, MACDONALD KS, RONALD AR, PLUMMER FA, KIRUI P, BWAYO JJ, NGUGI EN, MOSES S, TEMMERMAN M. A randomized, placebo-controlled trial of monthly azithromycin prophylaxis to prevent sexually transmitted infections and HIV-1 in Kenyan sex workers: study design and baseline findings *Int J STD AIDS*;11(12):804-11 Dec 2000
- DIVEKAR AA, GOGATE AS, SHIVKAR LK, GOGATE S, BADHWAR VR. Disease prevalence in women attending the STD clinic in Mumbai (formerly Bombay), India. *Int J STD AIDS*;11(1):45-8 Jan 2000
- LEVINE WC, REVOLLO R, KAUNE V, VEGA J, TINAJEROS F, GARNICA M, ESTENSSORO M, LEWIS JS, HIGUERAS G, ZURITA R, WRIGHT-DE AGUERO L, PAREJA R, MIRANDA P, RANSOM RL, ZAIDI AA, MELGAR ML, KURITSKY JN. Decline in sexually transmitted disease prevalence in female Bolivian sex workers: impact of an HIV prevention project. *AIDS* 1;12(14):1899-906 Oct 1998
- GHYS PD, DIALLO MO, ETTIEGNE-TRAORE V, KALE K, TAWIL O, CARAEL M, TRAORE M, MAH-BI G, DE COCK KM, WIKTOR SZ, LAGA M, GREENBERG AE. Increase in condom use and decline in HIV and sexually transmitted diseases among female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire, 1991-1998. *AIDS* 25;16(2):251-8 Jan 2002
- MORTON AN, WAKEFIELD T, TABRIZI SN, GARLAND SM, FAIRLEY CK. An outreach programme for sexually transmitted infection screening in street sex workers using self-administered samples. *Int J STD AIDS*;10(11):741-3 Nov 1999
- PARIS M, GOTUZZO E, GOYZUETA G, ARAMBURU J, CACERES CF, CASTELLANO T, JORDAN NN, VERMUND SH, Hook EW 3rd Prevalence of gonococcal and chlamydial infections in commercial sex workers in a Peruvian Amazon city. *Sex Transm Dis*;26(2):103-7 Feb 1999
- RAMJEE G, KARIM SS, STURM AW. Sexually transmitted infections among sex workers in KwaZulu-Natal, South Africa. *Sex Transm Dis*;25(7):346-9 Aug 1998
- RYAN KA, ZEKENG L, RODDY RE, WEIR SS Prevalence and prediction of sexually transmitted diseases among sex workers in Cameroon. *Int J STD AIDS*;9(7):403-7 Jul 1998
- ALARY M, MUKENGE-TSHIBAKA L, BERNIER F, GERALDO N, LOWNDES CM, MEDA H, GNINTOUNGBE CA, ANAGONOU S, JOLY JR. Decline in the prevalence of HIV and sexually transmitted diseases among female sex workers in Cotonou, Benin, 1993-1999. *AIDS* 15;16(3):463-70 Feb 2002
- WI T, MESOLA V, MANALASTAS R, TUAZON C, MUGRDITCHIAN DS, PERINE P, GHEE A, HOLMES KK, WHITTINGTON WL. Syndromic approach to detection of gonococcal and chlamydial infections among female sex workers in two Philippine cities. *Sex Transm Infect*;74 Suppl 1:S118-22 Jun 1998
- TSUNOE H, TANAKA M, NAKAYAMA H, SANO M, NAKAMURA G, SHIN T, KANAYAMA A, KOBAYASHI I, MOCHIDA O, KUMAZAWA J, NAITO S. High prevalence of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium in female commercial sex workers in Japan. *Int J STD AIDS*;11(12):790-4. Dec 2000
- RAHMAN M, ALAM A, NESSA K, HOSSAIN A, NAHAR S, DATTA D, ALAM KHAN S, AMIN MIAN R, ALBERT MJ. Etiology of sexually transmitted infections among street-based female sex workers in Dhaka, Bangladesh. *J Clin Microbiol*;38(3):1244-6 Mar 2000
- MGONE CS, PASSEY ME, ANANG J, PETER W, LUPIWA T, RUSSELL DM, BABONA D, ALPERS MP. Human immunodeficiency virus and other sexually transmitted infections among female sex workers in two major cities in Papua New Guinea. *Sex Transm Dis*;29(5):265-70 May 2002
- DALLABETTA G, LAGA M AND LAMPTEY P. *El Control de las Enfermedades de Transmisión Sexual*. AIDSCAP/ Family Health International. Edic en Español 1997

Endereço para Correspondência:

ADELE S BENZAKEN

Tel/Fax: (55-92) 663 8922

E-mail: adele@horizon.com.br

CICATRIZES CORPORAIS EM MULHERES DETENTAS VÍTIMAS DE VIOLÊNCIA FÍSICA E A VULNERABILIDADE ÀS DST-AIDS

BODY SCARS IN IMPRISONED WOMEN VICTIMIZED BY PHYSICAL VIOLENCE AND VULNERABILITY TO STD-AIDS

Annecy T Giordani¹, Sônia MV Bueno²

RESUMO

Fundamentos: a mulher tem sofrido violência nos espaços privado e público, sendo que, em instituições prisionais, também vive maus tratos físicos e morais, extorsão, abuso e assédio sexual. Neste contexto, ela encontra-se exposta a riscos, inclusive, à infecção pelo HIV-aids e DST. **Objetivos:** investigar sua percepção sobre a violência, detectando suas possíveis experiências, considerando suas cicatrizes físicas provocadas por agressões, com ou sem o uso de armas, propondo identificação de riscos às DST-aids. **Métodos:** desenvolvemos pesquisa-ação, humanista e qualitativa, atendendo aos preceitos éticos e o rigor científico. Utilizamos a técnica de gravação em fitas K-7, posterior transcrição de suas falas e fotografias das cicatrizes. Identificamos sua percepção e problemas relativos a violência e riscos às DST-aids, através de estudo exploratório, trabalhando posteriormente a intervenção. Pesquisamos 5 detentas em duas cadeias públicas femininas do interior paulista. **Resultados:** todas têm cicatrizes corporais traumáticas, resultantes de violência física por arma de fogo e/ou arma branca, totalizando 12 lesões. A maioria é mãe, solteira e do lar, idade de 18 a 34 anos e baixa escolaridade. As cicatrizes têm de 1 ano a 11 anos e foram produzidas por golpes desferidos fora e dentro do cárcere, por agressores conhecidos e desconhecidos, envolvendo ciúmes e brigas. A maioria negou significado às suas cicatrizes. **Conclusão:** as mulheres sentem-se profundamente desrespeitadas e violentadas dentro e fora da prisão, pelas inúmeras privações e humilhações a que são submetidas. Suas falas denotam trauma, inconformismo, rancor, revolta e, todas têm consciência da vulnerabilidade às DST e HIV-aids, principalmente, devido a violência sexual.

Palavras-chave: mulher detenta, violência, DST-aids

ABSTRACT

Background: Women have been victimized by violence in both private and public spaces. In prisons, they also experience physical and moral mistreatment, extortion, abuse and sexual harassment. In this setting, they are exposed to risks, including HIV-aids and STD infection. **Objectives:** To investigate their perception of violence by detecting their possible experiences and taking into account their body scars caused by aggression with or without arms aiming at identifying risks of STD-aids. **Methods:** A humanistic and qualitative action-research was developed according to ethical precepts and scientific rigor. The subjects' accounts were recorded on cassette tapes and later transcribed. Photographs of their scars were taken. Their perception and problems related to violence and risks of STD-aids were identified by means of an exploratory study conducted after the intervention. Nine prisoners from two women's public prisons in the interior of São Paulo State were studied. **Results:** All of them presented traumatic body scars resulting from physical violence caused by firearms and/or cutting instruments, totaling 12 lesions. Most of them were single mothers aged 18 to 34 years old, unemployed and had poor education. They had had the scars for 1 to 11 years which had been produced in and out of the prison by known and unknown aggressors as a result of jealousy and fights. **Conclusion:** The women felt deeply disrespected and abused in and out of prison by numerous deprivations and humiliations to which they had been submitted. Their accounts denoted trauma, unconformity, anger and revolt. All of them were aware of their vulnerability to STD and HIV-aids, particularly due to sexual abuse.

Keywords: female prisoner, violence, STD-aids

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 14(4):13-17, 2002

INTRODUÇÃO

Pode-se dizer que há muito, a violência em geral está globalizada, pelo crescente número de vítimas e maiores requintes de crueldade nos crimes. No entanto, mesmo sendo assunto diário bem cotado na mídia nacional e internacional, ainda, a violência mais mostrada, debatida e combatida, é a que circula no espaço público, vitimando milhares de cidadãos de todas as classes sociais, econômicas e culturais, ao dar-se maior ênfase, a acontecimentos trágicos, cujas consequências não se limitam a lesões físicas resultantes ou não em morte.^{1,2}

Assim, a violência tem repercutido na sociedade, pelas vias da imprensa televisiva e escrita, ao divulgar crimes passionais, chacinas, assaltos seguidos de morte, espancamentos individuais e coletivos, homicídios de personalidades públicas que causam comoção social, manifestações e protestos violentos em capitais e nos campos, motins e rebeliões de presos em penitenciárias, cadeias e instituições para correição de menores infratores superlotadas, seqüestros, entre outros. Trata-se de situações cotidianas, as quais têm requerido não somente intervenções repressivas da polícia civil como também da força militar, aparelhos oficiais de defesa e da segurança pública, que por sua vez, comportam alguns elementos, os quais, com impune frequência, praticam atos atrozos de violência contra cidadãos, tanto no interior de instituições que abrigam infratores, como nas vias públicas, gerando sentimentos de indignação, insegurança, descrédito e revolta na sociedade.²

¹ Enfermeira Mestre, Doutoranda pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP Deptº de Enfermagem Psiquiátrica e Ciências Humanas. Bolsista CAPES.

² Pedagoga. Livre Docente da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP. Deptº de Enfermagem Psiquiátrica e Ciências Humanas. Consultora Externa do Ministério da Saúde -CN-DST-Aids.Orientadora.

No entanto, a violência doméstica, circunscrita no espaço privado, onde o espancamento, estupro e o abuso sexual são comuns, e da qual, a mulher tem sido a principal vítima, pouca atenção tem recebido da sociedade civil e de órgãos governamentais, embora, muitas ONGs trabalhem em prol da garantia dos direitos humanos em defesa da integridade física e moral da mulher, principal vítima da violência de gênero.^{3,4,5}

Referenciais teórico-práticos têm revelado que na maioria das vezes, o contingente populacional feminino, enquanto vítima de violência em geral, tem sofrido influência do abuso de poder de autoridades policiais e de homens em casa, geralmente, seus parceiros, parentes ou pessoas próximas que compartilham o mesmo teto e com quem tem envolvimento afetivo.^{6,7,5,8}

Ainda que, por muitos motivos, a lei do silêncio prevaleça dentre as vítimas que nem sempre denunciam à polícia seus agressores, tem-se contabilizado um aumento absurdo do índice de queixas de mulheres vítimas da violência doméstica, nas Delegacias Especializadas ao Atendimento da Mulher em todo o Brasil.^{3,9,10}

Sendo assim, achamos importante um olhar mais atento à questão do aumento da violência que vitimiza a mulher em qualquer fase de sua vida, seja enquanto cidadã livre no espaço público, seja vivendo em confinamento, a exemplo dos casos de mulheres infratoras que cumprem pena ou aguardam sentença judicial em regime fechado de prisão e que, mesmo sob a tutela do Estado, continuam vulneráveis a violência sexual e conseqüente contaminação às DST-aids.^{11,12}

Diversas pesquisas têm demonstrado que as seqüelas provenientes das inúmeras formas de violência contra a mulher, não se resumem tão somente nas cicatrizes corporais resultantes de ferimentos provocados por arma de fogo, arma branca, água fervente, coronhada, chutes e murros.^{6,13} Na verdade, estas lesões físicas cicatriciais, não têm o mesmo doloroso peso das seqüelas psicológicas e morais herdadas pelas vítimas, muitas vezes, por toda sua vida, se comparadas às situações de sofrimento psíquico gerado pela humilhação, constrangimento, sentimentos de medo e culpa, desencadeadores de transtornos comportamentais e traumas psicológicos de difícil superação.^{6,14,15,16}

Em especial, no cotidiano do crime, a violência tem peculiar continuidade, enquanto sustentáculo a uma vida marginalizada, iniciando-se geralmente na infância, perpassando a adolescência e mantendo-se na vida adulta da mulher infratora até como garantia de poder e vida, quando então, a detenção e a prisão, separam-na de seu convívio social, subtraindo-lhe seus referenciais, aumentando o medo, a insegurança, a revolta e gerando conflitos, desencadeadores por sua vez, de novas agressões.^{17,18,12}

Considerando que, estas mulheres, tinham livre trânsito na sociedade e nela, tornarão a viver livremente, foram e provavelmente continuarão a ser alvos de múltiplas agressões físicas, psíquicas e morais, tendo como ofensores, indivíduos conhecidos e desconhecidos circulando em espaços públicos e privados.⁴ Esta realidade, sem dúvida, contribui para o aumento ou no mínimo, para a manutenção da vulne-

rabilidade das mulheres infratoras, ao contágio pelo HIV e outros agentes infecto-contagiosos às DST e aids.^{19,12,20} Tais questões nos sensibilizaram muito e, deste modo, propusemo-nos a trabalhar os objetivos que se seguem.

OBJETIVOS

- aprofundar nossos conhecimentos em torno desta temática, valorizando os sentimentos das mulheres detentas frente à violência sofrida, ao analisarmos suas marcas corporais adquiridas a partir de agressões físicas, em âmbito privado, institucional e público, onde há predominância de agressores masculinos;
- detectar qual a percepção que as mulheres têm sobre violência em geral e investigar as dimensões reais das violências doméstica e pública, geradoras de seqüelas físicas nestes sujeitos comprometidos com a criminalidade, considerando também, suas falas a respeito, como indicadores dos tipos de agressões, situações motivadoras e perfil dos ofensores;
- orientar os sujeitos, quanto à vulnerabilidade e a prevenção às DST-aids e a gravidez não planejada, em detrimento da violência sexual fora ou no ambiente prisional, considerando os conhecimentos e habilidades que já possuem sobre a temática.

METODOLOGIA

Trabalhamos nove (9) mulheres detentas com cicatrizes físicas traumáticas, provenientes de agressões, em duas cadeias públicas femininas localizadas em cidades diferentes do interior paulista, desenvolvendo uma pesquisa-ação humanista e qualitativa e atendendo aos preceitos éticos e o rigor científico. Utilizamos gravação em fitas K-7, com posterior transcrição das falas, e, de fotografias das cicatrizes localizadas em diferentes regiões nos corpos dos sujeitos, com a devida autorização por escrito dos mesmos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A maioria das detentas pesquisadas é solteira, católica, com 18 a 34 anos de idade, não passou pela experiência de aborto, tem apenas o ensino fundamental incompleto, havendo apenas uma (1) analfabeta, e, permanecia a maior parte do tempo em espaço privado, ocupando-se de afazeres domésticos. Todas são mães com 3 filhos em média.

Este estudo sobre cicatrizes contou com a participação de sujeitos de duas cadeias femininas, as quais, no momento da coleta de dados, detinham o total de 61 mulheres infratoras, sendo que dentre estas, nove (9) constituíram nossa amostra e dessas, cinco (5) apresentaram um total de doze (12) cicatrizes traumáticas por ação de agentes mecânicos a serem: armas brancas e de fogo.²¹ Quanto à localização de suas cicatrizes físicas, observamos que mais da metade (7) situa-se em braços e as demais nas costas (3), mão (1), nádega (1), perna (1) e coluna (1). Muito provavelmente, o maior número de cicatrizes nos braços, possa estar relacionado a gestos de autodefesa, ao erguer o braço para proteção do rosto e aparo do golpe.²²



Foto 1 – Cicatriz tipo quelóide proveniente de agressão física com arma branca (faca) no braço direito. A vítima foi golpeada por indivíduo do sexo masculino não identificado pela mesma como seu conhecido ou desconhecido. Ferimento ocorreu durante briga, na qual, esta mulher deten, interferiu em defesa de sua irmã (alvo intencional do agressor).

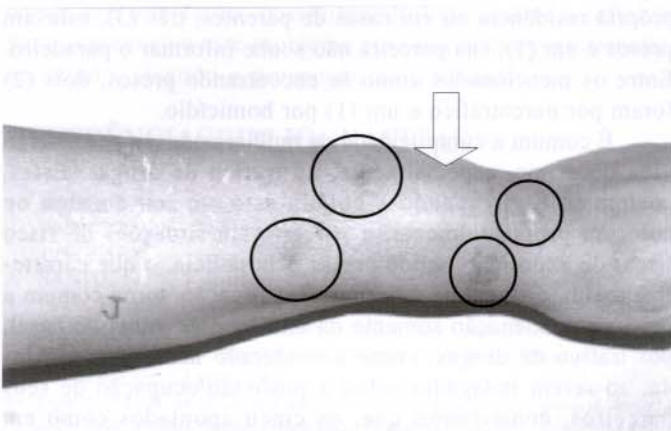


Foto 2 – Mulher detenta com cicatrizes (circuladas) no braço e punho esquerdos, indicativas de postura de autodefesa da vítima. Todas, provem de perfurações provocadas por projéteis de arma de fogo, disparada por inimigo do marido da vítima. A seta aponta edema local na região do punho, devido a projétil alojado (bala de revólver 38) a ser retirado cirurgicamente.

Não considerando o tempo individual em que cada uma das 12 cicatrizes corporais foi produzida nos sujeitos, mas, sim, a idade do conjunto destas em cada vítima, duas (2) mulheres afirmaram tê-la(s) durante um período de 3 a 5 anos. As demais detentas, dataram sua(s) cicatriz(es) de acordo com os seguintes períodos: menos de 1 ano em uma (1) detenta; de 1 a 3 anos em um (1) caso e até 9 a 11 anos em outro sujeito. Em relação ao sexo biológico do agressor, observamos terem sido dois homens e duas mulheres, autores portanto, das lesões físicas cicatriciais em quatro (4) vítimas. Então, em dois (2) casos, os ofensores foram duas colegas de marginalidade; em um (1) caso, o agressor foi um homem inimigo do marido da vítima; em um (1) caso, a detenta foi ferida pelo próprio marido; e, em outro caso (1), a vítima referiu-se ao agressor; apenas como uma “pessoa”, sem revelar tratar-se de seu(ua) conhecido(a) ou desconhecido(a).

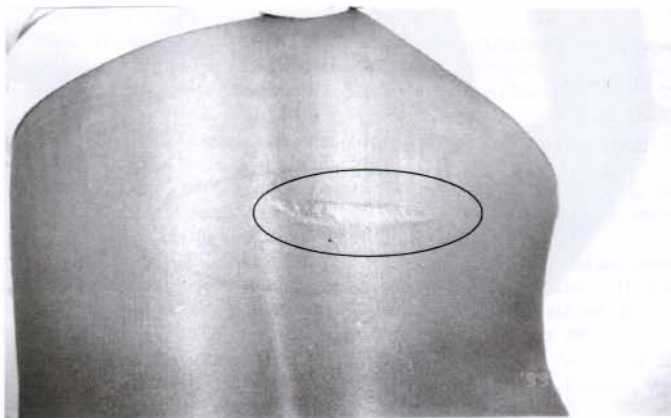


Foto 3 – Mulher detenta com cicatriz nas costas (hemi-tórax posterior direito) proveniente de agressão física com arma branca (faca de cozinha) pelo marido da vítima. Ferimento produzido durante briga do casal em ambiente doméstico.

Assim, com exceção do agressor que não foi identificado, todos os demais, eram pessoas conhecidas das vítimas, mesmo sem qualquer grau de parentesco consanguíneo.⁴

No entanto, pesquisa contendo relatos de outras mulheres detentas que foram vítimas de violência física, resultante ou não em cicatrizes físicas, apontou que os agressores são na grande maioria, homens, conhecidos ou não, civis ou autoridades, nesse último caso, frequentemente são policiais e carcereiros de instituições onde mulheres vivem reclusas.²³

Quatro (4) sujeitos responderam que suas cicatrizes foram provenientes de ferimentos causados por facadas (arma branca) e uma (1) mulher, referiu-se ao uso de arma de fogo (revólver) pelo agressor, inimigo de seu marido, que na verdade, era o alvo principal do ofensor. Em dois (2) casos, as respostas dos sujeitos, sugerem ferimentos acidentais, uma vez, que uma das mulheres encontrava-se no momento da agressão, em companhia do marido, a quem o autor dos disparos pretendia matar, e, outra, disse ter interferido em uma briga na porta de sua casa, aparando golpe de faca desferido por uma pessoa que pretendia acertar sua irmã.



Foto 4 – Mulher detenta com cicatriz no pescoço (região cervical posterior), proveniente de ferimento por projétil de arma de fogo (revólver calibre 38), disparada por pessoa conhecida da vítima em via pública. Provável tentativa de acerto de contas por um traficante do sexo masculino.

Obs.: todas as fotos (1,2,3,4 e 5) são de autoria de Anecy Tojeiro Giordani.

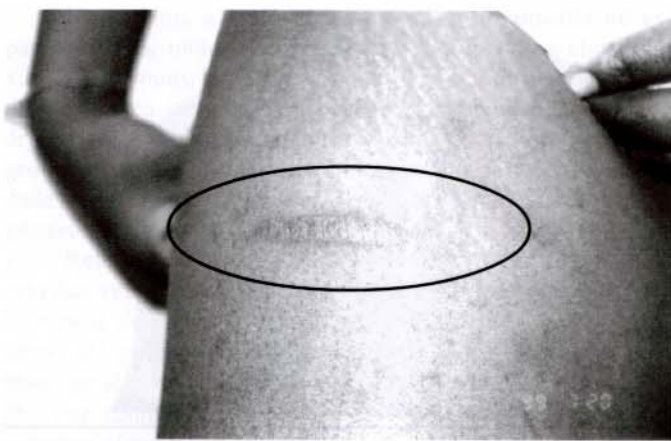


Foto 5 – Mulher detenta com cicatriz na coxa direita (terço ântero-superior) proveniente de agressão física durante briga com colega (outra mulher) em uma boate. A agressora utilizou-se de uma arma branca (faca).

Quanto às condições em que as cicatrizes por violência física foram produzidas, quatro (4) sujeitos afirmaram terem sido devido a brigas em casa, na rua e em uma boate, portanto, situações ocorridas fora da cadeia em questão e que sugerem que a maioria das vítimas, também atuou na ocasião, como agente perpetrador de violência. Apenas em um (1) caso, o sujeito referiu ter sido baleado em via pública, porém, no interior de um veículo e sem qualquer possibilidade de defesa.²³

Ao serem indagadas sobre se sua(s) cicatriz(es) possuía(m) algum possível significado dentro ou fora da prisão, quatro (4) mulheres detentas responderam negativamente e somente uma (1) afirmou que sim, embora essa, tenha mencionado uma seqüela delegada à lesão física sofrida, referindo-se a invalidez de um braço atingido por projétil de arma de fogo.

Embora nesta pesquisa, a maioria dos sujeitos tenha negado a existência de qualquer significado às suas cicatrizes, de modo geral, as lesões cicatriciais encontradas em mulheres detentas, são preferencialmente inscritas no rosto e têm um significado, impedindo seu controle e manipulação, configurando-se mais como marcas de subjugamento, feitas com estiletos ou navalhas, provenientes de brigas motivadas por sentimento de vingança entre mulheres dentro ou mesmo fora de prisões. Assim, uma cicatriz no rosto, submete à mulher a humilhação, funcionando como um estigma diante a sociedade, de modo visível e incontrolável.

É comum no entanto, além das cicatrizes traumáticas na face, serem encontradas inúmeras outras em diferentes partes de seu corpo, provocadas por armas de fogo, armas brancas e objetos como: pedaço de ferro, pau, cinto, corda, pedra, além de coronhada, cassetete, chutes, murros, entre outros.²³

A maioria das detentas entrevistadas, é procedente de cidades interioranas do Estado de São Paulo, com no máximo 200.000 habitantes; não foi transferida de outra instituição penal à cadeia pública feminina onde ocorreram as entrevistas e, foi detida devido ao tráfico de entorpecentes (Art. 12 do Código Penal Brasileiro), o que condiz com outras pesquisas a respeito de populações carcerárias femininas, nas quais são mencionados os principais índices infracionais cometidos por mulheres. Deste modo, no sistema penitenci-

ário brasileiro, mais de 60% das detentas foram condenadas por tráfico de drogas. A proporção é significativamente maior se comparada à dos homens, que representam 96% da população carcerária brasileira, sendo que apenas 15% deles foram condenados por envolvimento com tóxicos. A maioria das mulheres presas, é detida transportando drogas (mulas ou laranjas) e poucas são as donas do próprio negócio. Na verdade, trata-se de um fenômeno mundial, existindo em alguns países como a Argentina, prisões destinadas única e exclusivamente para mulheres traficantes.^{24,25,26}

Em relação aos parceiros sexuais das detentas pesquisadas, quatro (4) mulheres informaram terem tido relações sexuais com dois homens antes de ser presa; uma (1) teve apenas um companheiro; uma (1) informou que teve relações íntimas com três companheiros; uma (1) relacionou-se com quatro parceiros; uma (1) detenta afirmou ter se relacionado sexualmente com seis homens e uma (1), referiu que até o momento de sua prisão, envolveu-se sexualmente com vários parceiros.²⁷

Quanto ao local onde se encontra o único ou seu mais recente parceiro, as informações das entrevistadas foram as seguintes: cinco (5) deles se encontravam em liberdade na própria residência ou em casas de parentes, três (3), estavam presos e um (1), sua parceira não soube informar o paradeiro. Entre os mencionados como se encontrando presos, dois (2) foram por narcotráfico e um (1) por homicídio.

É comum a cumplicidade da mulher com seu parceiro na vida do crime, especialmente, no tráfico de drogas. Estes, costumam fugir quando a polícia está em seu encaixo ou colocam propositalmente, a parceira em situações de risco (isca) de exposição, sendo presas pela polícia, o que caracteriza assim, o flagrante do crime. Tal situação, torna comum a prisão e condenação somente da mulher e às vezes do casal, por tráfico de drogas, crime considerado hediondo.^{25,26} Ainda, ao serem indagadas sobre a profissão/ocupação de seus parceiros, constatamos que, os cinco apontados como em liberdade, encontravam-se trabalhando, sendo que, dois (2) deles, no ramo da construção civil; um (1), na prostituição feminina como gigolô; um (1), como autônomo e um (1), como músico. Dentre os que foram citados como estando presos, um (1) parceiro era mecânico de automóveis; um (1), trabalhador rural no corte de cana de açúcar e outro se encontrava desempregado. De modo geral, nenhum dos parceiros tinha uma qualificação profissional ou formação técnica especializada.

CONCLUSÃO

Depreendemos que, a violência tem sido identificada como um dos maiores problemas que as mulheres vêm sofrendo nos momentos de pós-modernidade. O contingente feminino tem estado vulnerável a diferentes agressões que caracterizam principalmente a violência física dentro e fora do ambiente doméstico, independente de sua faixa etária, social, econômica e cultural. A mulher marginal em detenção tem sofrido, revidado e provocado violências caracterizadas por maus tratos, humilhações, extorsões, abuso e assédio sexual envolvendo ora funcionários, ora as próprias colegas de prisão e marginalidade, resultando por vezes, em agressões físicas causadoras de cicatrizes físicas. Seus freqüentes desentendimentos, ocorrem por variadas razões, porém,

as mais comuns envolvem disputas amorosas, intrigas ou cobranças de objetos de uso pessoal na cadeia, espaço físico nas celas e disputa pelo poder e liderança.

Embora os resultados obtidos, não indiquem nenhum caso específico de vitimização por violência sexual, a violência em geral contra a mulher, mais especificamente a sexual, implica em maior vulnerabilidade às DST e aids, ameaçado-a nesta guerra contra a epidemia da aids, cujo perfil, tem se mostrado predominantemente feminino em nosso país.^{7,28}

As marcas identificadas em diferentes partes dos corpos dos sujeitos, denunciam a existência não só de traumas físicos, mas, de profundas seqüelas psíquicas, denotadas em suas expressões e falas, traduzidas sobretudo, por seus sentimentos de revolta e humilhação, decorrentes das agressões sofridas em diferentes situações e fases de sua vida.

Portanto, seu cotidiano na marginalidade e no crime, mostra que mulheres têm sua existência marcada por episódios constantes de violência, estando efetivamente vulneráveis às DST-aids. Trata-se de estarem inseridas num contexto marginal, dominado pelo poder da autoridade masculina nos ambientes privado e público. As intervenções, favoreceram sua orientação, possibilitando-lhes análise e reflexão para lidarem com este problema em seu cotidiano existencial, sobretudo, visando a prevenção às DST-aids.²⁹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MACÊDO, M. S. Relações de gênero: articulando igualdade e diferença. In: PROJETO AXÉ. *Direitos humanos: coletânea de textos*. Salvador, s.n., 1998. p.51-8.
- SANTOS, J. V. T dos (org.) *Violência em tempo de globalização*. São Paulo, Hucitec, 1999. 570 p.
- HARAZIM, D. A face do silêncio. *VEJA*, São Paulo, n.1553, jul. 1998. Disponível no site: <http://www2.uol.com.br/veja/010798/sumario.html> Capturado em: 12 mar. 2002.
- FONTANA, M. et al. Dossiê violência contra a mulher – interesse de toda sociedade. *J Rede Saúde – Regional Pernambuco*, 1999. Disponível em: <http://www.redesaude.org.br/jornal/html/body_vi-creditos.html> Acesso em: 18 fev. 2002.
- DOXSEY, S. M. R. Cidadania precária na família, 2001/apresentado no III Congresso de Direito de Família, Ouro Preto-MG, 2001/ Disponível: <http://www.mj.gov.br/sedh/cndm/artigos.htm>. Capturado em: 10 mar. 2002.
- GIFFIN, K. Violência de gênero, sexualidade e saúde. *Cad Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v.10, n.1, p. 146-155, 1994.
- DINIZ, S. G. Violência de gênero como questão. *J Rede Saúde*. São Paulo, n. 14, p. 7-8, dez. 1997.
- GUERRA, C. *Violência conjugal e familiar: alguns dados de mundo, Brasil, Minas Gerais e Uberlândia*. Disponível em: http://www.mj.gov.br/sedh/cndm/artigos/viol%C3%Aancia_conjugal_e_familiar.html Acesso em: 10 mar. 2002.
- IZUMINO, W. P. *Justiça e violência contra a mulher: o papel do sistema judiciário na solução dos conflitos de gênero*. São Paulo: Annablume: FAPESP, 1998. 278 p.
- DeSOUZA, E. et. al. A construção social dos papéis sexuais femininos. *Psicol Reflex Crit* v. 13, n.3 Porto Alegre, 2000.
- FERNANDES, M. Saúde e sexualidade da mulher presidiária em São Paulo: relato de uma experiência de prevenção do HIV/AIDS. In: VILLELA, W. (org.) *Mulher e Aids: ambigüidades e contradições*. São Paulo, NEPAI-DS, 1997. p.5-16.
- GIORDANI, A. T.; BUENO, S. M. B. Problemática da mulher que sofre a detenção em cadeia. In: FIERP/EERP-USP/FAPESP (ed.) *Saúde mental: prevenção e tratamento*. Ribeirão Preto: Legis Summa, 2000. v. 2, p. 25-35.
- ROBERTO, C. As marcas da submissão. *Rev Expressão Feedback*. Ano 3, n. 31. Ribeirão Preto, Mar 2000. p.30-37.
- SAUCEDO, I. Violência doméstica um problema emergente. In: Hardy, H. et. al. *Ciências sociais e medicina atualidades e perspectivas latino-americanas*. São Paulo: Semicamp, 1995, p. 99-130.
- AMAZARRAY, M.R.; KOLLER, S. H. Alguns aspectos observados no desenvolvimento de crianças vítimas de abuso sexual. *Psicol Reflex Crit*. v.11, n.3, 1998. Disponível em: http://www.scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-79721998000300014&lng=pt&nrm=is Capturado em: 06 mar. 2002.
- SEIXAS, A.H. Abuso sexual na adolescência. In: Brasil. Secretaria de Política de Saúde. *Cad juventude, saúde e desenvolvimento*. Brasília, Ministério da Saúde, 1999, p.117-135.
- KLINKE, A.; ALCALDE, L. Prisão Brasil. A trágica rotina dos detentos no País é documentada em relatório de uma organização internacional. *ISTO É*. São Paulo, n. 1525, p. 40-2, 23 dez. 1998.
- FAERMAN, M. Caldeirão do inferno. Disponível em: <http://200.231.246.32/sesc/revistas/pb/index.html>. Acesso em: 19 mar. 2000.
- DREZZETT, J. *Estudo de fatores relacionados com a violência sexual contra crianças, adolescentes e mulheres adultas*. São Paulo, 2000. 128p. Tese (Doutorado) - Centro de Referência da Saúde da Mulher e de Nutrição, Alimentação e Desenvolvimento Infantil.
- REIS, J. N. dos. *Violência sexual contra mulheres: análise de dados relacionados ao estupro e Atentado Violento ao Pudor legalmente registrados em Ribeirão Preto-SP*. 2001. 123f. Dissertação (Mestrado em Medicina: Área da Patologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.
- FRANÇA, G.V. *Med Legal*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p. 36.
- THOMÉ, C. *Agressão remonta ao século 5º*, diz pesquisadora. Disponível em: <http://www.estado.estadao.com.br/editoriais/2001/04/14/ger779.html> Acesso em: 18 abr. 2001.
- SILVA, M.A.M. As tatuagens e a criminalidade feminina. *Cad de Campo*. nº1, 1991, p.5-16.
- GIORDANI, A. T. *Pesquisa-ação com mulheres detentas sobre sexualidade, DST-aids e drogas*. Ribeirão Preto, 2000. 163p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
- SCHIVARTCHE, F. *Mulheres presas*. Motivo: drogas. *VEJA*. n.1633. 26 jan. 2001. Disponível em: http://www2.uol.com.br/veja/260100/p_064.html Acesso em: 26 jun. 2001.
- GODOY, L. *Falta de penitenciárias lota cadeias e DPs*. 27 ago. 2000. Disponível em: <http://www.estadao.com.br/editorias/2000/08/27/cid999.html> Acesso em: 23 set. 2001.
- GIORDANI, A. T.; BUENO, S. M. V. Mulheres detentas – prevenção às DST/aids e gravidez no contexto de uma sociedade patriarcalista. *DST - J bras Doenças Sex Transm*. Niterói, RJ. v. 13, n. 5. p. 36-42, 2001.
- RUFINO, A. Seminário nacional 'saúde, mulher e violência intrafamiliar'. *J Rede Saúde*. São Paulo, n. 19, p. 17-19, dez. 1999.
- GIORDANI, A. T.; BUENO, S. M. V. A violência, a mulher detenta e a vulnerabilidade às DST/aids. *DST - J bras Doenças Sex Transm*. Niterói.,RJ v. 11, n. 6. p. 17-25, 1999.

Endereço para correspondência:

ANNECY T GIORDANI

Av. do Café 1695. - Bloco C, Aptº 101, Jd. Monte Alegre

CEP: 14.050-230 - Ribeirão Preto/SP

E-mail: annecy@erp.usp.br

ANÁLISE DAS FICHAS DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS DAS UNIDADES DE REFERÊNCIA DE FORTALEZA, 2000 E 2001*

AN ANALYSIS OF THE RECORD OF PATIENTS WITH SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES IN REFERENCE HEALTH CLINICS IN FORTALEZA, BRASIL, IN 2000 AND 2001

Maria AL Araújo¹, Júlia SNF Bucher², Pierre Y Bello³

RESUMO

Fundamentos: A partir do conhecimento do perfil sócio-demográfico, clínico e comportamental de pacientes atendidos com Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em unidades de referência, é possível desenvolver um trabalho educativo voltado para essa demanda. **Objetivo:** Contribuir para a melhoria da oferta dos serviços de DST, oferecendo ações, especialmente o aconselhamento, de acordo com as características da população atendida. **Metodologia:** O estudo consistiu de um levantamento das 306 fichas dos pacientes atendidos com DST em quatro unidades de referência da cidade de Fortaleza, no período de maio de 2000 a abril de 2001. Estas unidades são dois centros de saúde (C.S. Carlos Ribeiro e C.S. Anastácio Magalhães) e dois hospitais (N. Sr^a da Conceição e Gonzaga Mota) e fazem parte do Projeto DST/HIV, que trabalhou na estruturação de uma rede de referência para DST no Estado do Ceará. Recebeu aprovação do Comitê de Ética do Estado e a análise ocorreu utilizando o Epi-Info 6.04c. **Resultados:** Os achados nos apresentam uma demanda formada por adultos jovens (50,4%) e com boa escolaridade (74,1%). Os homens se auto-medicam mais antes de procurar a unidade ($p < 0,0001$; OR = 3,2; IC a 95%: 1,6-6,3) e referem mais parceiros sexuais que as mulheres ($p < 0,00001$; OR = 9,7; IC a 95%: 4,6-20,8). Quase que a totalidade das mulheres atendidas com DST referiram somente um parceiro sexual nos últimos três meses anteriores à consulta. **Conclusão:** Faz-se necessário incorporar ao conteúdo do aconselhamento para DST estratégias que visem o auto-cuidado e a promoção a saúde dos pacientes.

Palavras-chave: perfil dos pacientes com DST, aconselhamento em DST, centros de referência

ABSTRACT

Fundamentals: Starting from the knowledge of the social, demographic, clinical profile and patients' behaviour assisted with sexually transmitted disease (STD) in units of reference, it is possible to develop an educational work gone back to that demand. **Objective:** To contribute for the improvement of the offer to the services of STD, offering actions, especially the counselling in agreement with the characteristics of the assisted population. **Methodology:** The study consisted if the data collecting from the 306 patients' records assisted with STD in four units of reference in Fortaleza city, throughout May 2000 to April 2001; These units are two centers of health (C. S. Carlos Ribeiro and C. S. Anastácio Magalhães) and two hospitals (N. Sr^a da Conceição and Gonzaga Mota de Messejana) and they are part of the project DST/HIV, that worked in the structuring of a reference net for STD in the state of Ceará. The analysis was conducted using Epi-Info 6.04c. **Results:** The findings show us a demand formed by young adults (50,4%) and with good educational background (74,1%). The men are self-medicated more before seeking the unit ($p < 0,0001$; OR = 3,2; IC at 95%: 1,6-6,3) and they refer more sexual partners than the women ($p < 0,00001$; OR = 9,7; IC at 95%: 4,6-20,8). Almost all women assisted with STD referred only a sexual partner in the last three months previous to the consultation (appointment). **Conclusion:** It is necessary to incorporate to the content of the counselling for STD strategies that seek the self-care and promote the patients' health.

Keywords: the patients' profile with STD, counselling for STD, reference centers

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 14(4):18-22, 2002

INTRODUÇÃO

O câncer invasor do colo do útero permanece como a segunda neoplasia maligna mais freqüente em mulheres no mundo e é a que apresenta maiores taxas de mortalidade nos países em desenvolvimento^{1,2,3}. Em países onde existem pro-

gramas de prevenção para identificar e tratar lesões pré-cancerosas, as taxas de câncer cervical caíram acentuadamente. É possível conseguir uma redução significativa (70%) na incidência e na mortalidade, usando um teste simples e relativamente barato, o teste de Papanicolaou ou colpocitologia oncológica^{2,3}.

A colpocitologia oncológica (CO) é o principal método utilizado no rastreamento das lesões cervicais. Porém, sua sensibilidade para diagnosticar lesões cancerosas e pré cancerosas varia de 50-98% com taxas de resultados falso negativos que variam de 2 a 50%. Os fatores que contribuem para estes resultados incluem desde o exame clínico mal assistido com coleta inadequada a erro de leitura, terminando com a falha do clínico em interpretar o laudo e tomar a conduta correta^{4,5}.

¹ Mestra em Saúde Pública, enfermeira do Projeto HIV/DST.

² Doutora, professora da Universidade Federal do Ceará

³ Mestre em Epidemiologia, médico da Universidade de Bordeaux II

* Projeto HIV/STD-Ceará. Rua São Gabriel, nº 300 apto 1101, parque do Cocó. CEP: 60135-450. Fortaleza, Ceará. E-mail: alix.araujo@secrel.com.br
Universidade Federal do Ceará. Rua Tibúrcio Cavalcante nº 411. Apto 1501. Meireles. CEP:60.125-100. Fortaleza-Ceará.

E-mail: agathon@fortalnet.com.br

ISPED - Universidade de Bordeaux II; Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. 105 Rue Lafayette, 75010. Paris-França.

INTRODUÇÃO

As Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) vêm aumentando a cada ano e esforços têm sido desenvolvidos em estratégias de prevenção. Após o início da epidemia de Aids, as DST adquiriram maior importância como um problema de saúde pública. Os princípios básicos da luta contra as DST são os seguintes:

- interromper a cadeia de transmissão: atuando nos elos que formam essa corrente, ou seja, detectando precocemente os casos, tratando-os, e a seus parceiros adequada e oportunamente.
- Prevenir novas ocorrências por meio de aconselhamento específico, durante o qual as orientações sejam discutidas conjuntamente, favorecendo a compreensão e o seguimento das prescrições médicas e contribuindo de forma mais efetiva para a adoção de práticas sexuais mais seguras (MS, 1999).

O objetivo do trabalho é portanto, a descrição do perfil dos usuários de serviços de atendimento às DST em Fortaleza-Ceará, visando contribuir para a organização dos serviços e com ações educativas compatíveis com as características da demanda atendida.

MATERIAIS E METODOS

População estudada

O estudo consistiu em um levantamento das 306 fichas dos pacientes atendidos com diagnóstico síndromico de corrimento vaginal, corrimento cervical ou cervicite, corrimento uretral, úlcera e verruga genital, que receberam aconselhamento para DST/HIV. Esta ficha foi elaborada por técnicos dessas unidades em parceria com a coordenação do projeto DST/HIV e é preenchida na rotina do atendimento dos pacientes.

Ocorreu no período de maio de 2000 a abril de 2001 em quatro unidades de referência para DST da cidade de Fortaleza-Ceará, (C.S. Anastácio Magalhães, Centro de Saúde Carlos Ribeiro, Hospital Distrital Governador Gonzaga Mota de Messejana, Hospital Distrital Nossa Senhora da Conceição). Os critérios de seleção das unidades eram participar do Projeto DST/HIV-Ceará e terem profissionais treinados realizando aconselhamento individual para DST.

Essas unidades pertencem a regiões administrativas distintas, as Secretarias Executivas Regionais (SER), que têm cada, uma população correspondente a 300 mil habitantes. Fazem parte de uma rede de referência para DST, estruturada no Estado do Ceará através de uma parceria entre o Projeto HIV/DST-Ceará e as Coordenações Estadual e Municipais de DST/Aids. Funcionam também como referência para outras patologias consideradas prioritárias pela saúde pública (tuberculose, Hanseníase, pré-natal de alto risco, etc.).

No Estado do Ceará, a política adotada para o atendimento de casos de DST, é de incorporá-lo aos serviços de saúde convencionais, (atendimento clínico, ginecológico, dermatológico, etc...) das unidades de saúde existentes, considerando que estes já estão disponíveis, atendem DST na rotina, o que dispensaria custos adicionais para a implantação de unidades específicas para atender DST e facilitaria o acesso dos pacientes. A proposta então, seria disseminar o atendimento entre todos os profissionais dessas unidades.

ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados utilizando-se o Programa Epi-info versão 6.04. Apresenta-se inicialmente os dados referentes a sexo, faixa etária, escolaridade, procedência e em seguida uma análise entre os sexos, considerando os seguintes aspectos: procedência, diagnóstico síndromico, número de parceiros sexuais nos últimos três meses, modo de encaminhamento à unidade; uso de antibióticos antes da consulta e se este medicamento tinha por objetivo curar a DST atual. Levantou-se também o número de consultas recebidas pelo paciente.

Informações referentes ao tipo de parceria (homo, hetero ou bissexual), bem como a utilização pelo paciente de drogas endovenosas, não constavam na ficha.

O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética do Estado, segundo resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996.

RESULTADOS

Características sócio-demográficas

Dos pacientes atendidos (306), 99,7% eram procedentes da cidade de Fortaleza. O percentual de homens que procurou as unidades foi igual ao de mulheres, 50,0%. A metade da população atendida 50,3% encontrava-se na faixa etária entre 20 e 29 anos de idade. As faixas etárias acima de 30 anos, representaram 32,7% do total de pacientes. Somente 17% deles tinham entre 10 e 19 anos. A média de idade foi de 27 anos para os homens e 28 anos para as mulheres (tabela 1).

Com relação a escolaridade, 25,8% (79) eram analfabetos ou estavam entre a 1ª e a 4ª série do primeiro grau e 44,1% (135) encontravam-se entre a 5ª e a 8ª série e 30,1% (92) tinham 2º grau/nível superior.

Principais síndromes

O corrimento vaginal representou 76,5% do motivo das consultas das mulheres e o uretral 53,0% dos atendimentos dos homens. As verrugas genitais, síndrome comum aos dois sexos, representou 23,7%, sendo mais frequentes no sexo masculino (28,5%).

Parece não haver muita disponibilidade de exames laboratoriais ou há demora no retorno destes resultados, pois somente um pequeno quantitativo de pacientes tiveram dados de diagnóstico laboratorial ou seja, o diagnóstico etiológico, disponível até a data do retorno à unidade.

Entre a síndrome de corrimento vaginal, o diagnóstico etiológico mais frequente foi de vaginose bacteriana, 13,5% (13/96), seguida de tricomoníase com 10,4% (10/96). A gonorréia nos homens 71,7% (33/46) foi a etiologia mais presente na síndrome de corrimento uretral. O VDRL era um exame solicitado de rotina a todos os pacientes e 24% (23/96) dos pacientes tiveram sorologia positiva. (tabela 2).

Análise entre os sexos masculino e feminino

Dos pacientes que se obteve informações acerca do(a)s parceiro(a)s sexual(is) nos últimos três meses anteriores à consulta, 73,3% (214/292) disseram ter tido somente um(a) parceiro(a) sexual. Destes, 92,3% (132/214) eram mulheres. Somente 26,7% (78) das pessoas relataram ter tido mais de um parceiro sexual durante este período.

A média de parceiros sexuais foi de 1,87 para homens e 1,12 para mulheres. Existe uma diferença estatisticamente sig-

nificante entre homens e mulheres no que se refere ao número de parceiros sexuais, havendo uma maior probabilidade dos homens com DST terem mais parceiras sexuais que as mulheres com DST ($p < 0,00001$; OR 9,7; IC a 95%: 4,6 - 20,8). (Tabela 3).

Modo de chegada à unidade

Informações sobre a maneira como os pacientes chegaram ao serviço de DST da unidade também foram levantadas. Na sua maioria os pacientes vieram de maneira espontânea 57,2% (175). 20,3% (62) foram encaminhados através de um médico ou enfermeiro que trabalha no próprio centro de referência, 13,4% (41) vieram referenciados de outra unidade de saúde e 9,2% (28) vieram através de um amigo. Não se observou diferença estatisticamente significativa no modo de chegada à unidade segundo o sexo ($p = 0,23$).

Uso de antibióticos anteriormente à consulta

Uma ficha não continha informações a respeito de uso de antibióticos e entre os que fizeram o uso (57), uma ficha também não continha a informação se era para curar a DST.

Aproximadamente um em cada cinco pacientes 18,7% (57/305), relatou o uso de antibiótico nos quinze dias que precederam a consulta e destes, 78,6% (44/56), disseram que foi na tentativa de curar a DST atual.

Observou-se uma diferença significativa ($p < 0,0001$) entre homens e mulheres no que se refere ao uso de antibióticos anteriormente à consulta. As chances de um homem com DST ter feito uso de antibiótico antes de procurar a unidade é maior que a das mulheres com DST (OR - 3,2; IC a 95%: 1,6 - 6,3).

Retorno para reavaliação

O retorno foi analisado entre os que vieram espontaneamente e os que não retornaram.

Observa-se que 52,9% (166/306) dos pacientes retornaram espontaneamente e 45,8% (140/306) não retornaram. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os sexos e o tipo de retorno ($p = 0,25$).

DISCUSSÃO

Este levantamento nos apresenta um perfil geral dos portadores de DST atendidos em unidades de referência em Fortaleza.

Um fato interessante é a semelhança no quantitativo de homens e mulheres atendidos. Levantamentos realizados na fase piloto do projeto DST/HIV em 1996-1997 em três unidades e em 1999 em 10 unidades, dentre as quais as deste estudo, mostraram uma predominância de mulheres nos atendimentos (69,1% e 71,5% respectivamente). (Serviço de Epidemiologia do Projeto DST/HIV, 1996-1997; Bello, 1999). A evolução observada pode estar relacionada com as características da clientela das unidades pesquisadas, mas pode também ter ocorrido devido a uma maior acessibilidade dos homens aos serviços de atendimentos às DST.

Outros estudos mostram que quando o atendimento a portadores de DST ocorre em clínicas específicas, a procura por sexo acontece de maneira variada (Faxelid, 1996; Koumans, 1999; Nuwaha, 1999; Boletim epidemiológico de DST-

SP, 1999), mas por outro lado, quando se dá em unidades convencionais, as mulheres procuram mais (Parker, 1999). Parece que a estruturação de serviços de DST em unidades convencionais, dificultam o acesso de determinados segmentos da população (homens, adolescentes, etc.). Este achado no entanto, nos desperta para a necessidade de facilitar este acesso, visto que, é possível que os homens passem a procurar unidades convencionais, desde que estas prestem um atendimento de qualidade. Vale ressaltar que nenhuma dessas unidades tinha um profissional específico para atender DST e o atendimento aos homens era feito pelo ginecologista ou pelo clínico geral.

A faixa etária acima de 20 anos, concentrou a maioria dos casos (82,7%), com uma predominância entre 20 e 29 anos. Este achado se assemelha ao de um levantamento realizado em pacientes masculinos com gonorréia em Niterói, Rio de Janeiro, que apresentou uma concentração de casos entre pessoas de 21 a 30 anos. (Camarte, 2000).

Os homens apresentaram mais parceiras sexuais que as mulheres. Este dado é semelhante ao que encontrou Faxelid (1996) no Zâmbia, Koumans (1999) e Parker (1999) na África Central e diferente do que encontrou Tyden (2000) na Suécia. Sugere uma reflexão acerca das questões culturais, incluindo aí as questões de gênero, que podem levar os homens a terem e/ou referirem mais parceiras sexuais que as mulheres. Observa-se também um percentual considerável de mulheres que mencionaram somente um parceiro sexual, o que reforça a situação de vulnerabilidade destas mulheres ao HIV, visto que, apesar de não apresentarem comportamento de risco, vivem uma situação de risco.

Outro aspecto importante, é que a síndrome do corrimento vaginal apresentou-se como queixa mais freqüente entre as mulheres. Faz-se necessário especificar melhor esta síndrome, pois o corrimento vaginal não se traduz necessariamente em uma DST e o baixo percentual de corrimentos confirmados com diagnóstico laboratorial pode representar um problema, já que as estratégias terapêuticas podem variar de acordo com a etiologia.

Em se tratando de serviços de referência, observamos que o número de encaminhamentos de outras unidades de saúde é relativamente pequeno (13,4%), enquanto um percentual considerável de pessoas vieram espontaneamente (57,2%) ou encaminhado de outro profissional da própria unidade (20,3%). Isto pode estar relacionado com a divulgação e reconhecimento dos serviços por parte da população mas também pode retratar uma certa verticalização do atendimento na unidade ou um desconhecimento das ações de DST pelos outros profissionais.

A prática da auto-medicação parece ser algo comum entre pessoas com DST, visto que 18,7% (57/305) usaram antibióticos e destes 78,6% (44/56) fizeram na tentativa de curar a DST.

Os homens se auto-medicaram mais que as mulheres (27,0 e 10,5 respectivamente). Este achado porém, é inferior ao que apresentou Benjarattanaporn (1997) em Bangkok e Parker (1999) na África. Em Bangkok, 50% dos homens que se medicaram na farmácia acharam as orientações e o tratamento inadequados.

Um dado que reforça a existência de dificuldade de acesso ao setor formal para pessoas com DST, encontra-se em um

estudo qualitativo realizado no Estado do Ceará, que apresenta as barreiras sociais, culturais e econômicas como justificativas para as pessoas inicialmente procurarem as farmácias privadas (Queiróz, 2000).

Um percentual considerável de pacientes não retorna à unidade. O retorno é um fator importante, visto que tem por objetivo avaliar a cura e dar alta ao paciente. Oferece também outro momento oportuno para troca de informações do trabalho educativo, considerando que momentos pontuais podem não ser suficientes para esgotamento do assunto.

CONCLUSÃO

As fichas analisadas apresentaram um grupo constituído na sua maioria por pessoas jovens e por pessoas que sabem ler e escrever, embora um percentual considerável de pacientes eram analfabetos ou haviam cursado somente até a 4ª série do primeiro grau (25,8%).

O percentual semelhantes de homens e mulheres pode sugerir uma mudança no perfil dos pacientes com DST que procuram essas unidades, especialmente relacionado a questão do sexo e pode ser um bom indicador de que um atendimento de qualidade pode atrair pacientes masculinos, possibilitando o desvio da procura destes pelas farmácias privadas para tratamento das DST.

Por outro lado, um pequeno quantitativo de pacientes referiu mais de um parceiro sexual, levando-nos a concluir que pessoas com comportamento de alto risco não estão buscando tratamento nestas unidades. Serviços convencionais que são referência para DST, podem dificultar o acesso de pessoas com comportamento de alto risco. Faz-se necessário portanto divulgar mais os serviços de DST para a população e facilitar o acesso dos homens a estes serviços e promover uma articulação entre as unidades de referência para DST e a sociedade civil organizada através de organizações governamentais que trabalham com pessoas que mantêm comportamento de alto risco, visando garantir o atendimento dessas pessoas nestas unidades.

Por fim, concluir que informações adicionais necessitam ser incorporadas a ficha de atendimento, para que se possa ter elementos suficientes para uma análise mais aprofundada acerca dos pacientes.

Tabela 1- Sexo, idade e escolaridade de pacientes atendidos em unidades de referência para DST. Fortaleza - CE, 2000 e 2001.

Características	Nº	%
Sexo		
Masculino	153	50,0
Feminino	153	50,0
Total	306	100,0
Faixa Etária		
10-19 anos	52	17,0
20-29 anos	154	50,3
30-39 anos	71	23,2
> 40 anos	29	9,5
Total	306	100,0
Escolaridade		
Analfabetos	15	4,9
1ª - 4ª séries	64	20,9
5ª - 8ª séries	135	44,1
2º grau/nível superior	92	30,1
Total	306	100,0

Tabela 2- Distribuição do diagnóstico síndrômico, entre os pacientes atendidos com DST, segundo o sexo. Fortaleza - CE, 2000 e 2001.

Diagnóstico Síndrômico	Sexo				Total	
	Homens		Mulheres			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Corrimento vaginal	-	-	114	76,5	114	38,0
Verrugas genitais	43	28,5	28	18,8	71	23,7
Corrimento uretral	80	53,0	-	-	80	26,7
Cervicite	-	-	51	34,2	51	17,0
Dur Pélvica	-	-	28	18,8	28	9,3
Úlceras genitais	15	9,9	8	5,4	23	7,7
Vesículas genitais	3	2,0	3	2,0	6	2,0
Nº de pessoas com pelo menos uma síndrome genital	141		232		373	100,0

OBS: Esta tabela pode apresentar um total superior a 100%, pois um paciente pode ter mais de uma síndrome.

Tabela 3- Distribuição por sexo do(a)s pacientes atendidos em unidades de saúde de referência para DST, segundo número de parceiros sexuais nos últimos três meses, modo de chegada à unidade, uso de antibióticos anterior à consulta e retorno para reavaliação. Fortaleza - CE, 2000 e 2001.

Variáveis	Sexo				Total	Valor p	OR	IC a 95%
	Homens		Mulheres					
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Nº de parceiro(a)s Sexual(is)								
1 parceiro(a)	82	55,0	132	92,3	214	73,3	<0,00001	9,7
2 ou mais parceiros(a)s	67	45,0	11	7,7	78	26,7		
Total	149	100,0	143	100,0	292	100,0		
Modo de chegada à unidade								
Demanda espontânea	82	53,6	93	60,8	175	57,2	0,23	
Unidade de saúde	21	13,7	20	13,1	41	13,4		
Colega da unidade	31	20,3	31	20,3	62	20,3		
Amigo	19	12,4	9	5,9	28	9,2		
Total	153	100,0	153	100,0	306	100,0		
Uso de antibiótico nos últimos 15 dias								
Sim	41	27,0	16	10,5	57	18,7	<0,0001	3,2
Não	111	73,0	137	89,5	248	81,2		
Total	152	100,0	153	100,0	305	100,0		
Se foi para tratar a DST								
Sim	37	90,2	7	46,7	44	78,6		
Não	4	9,8	8	53,3	12	21,4		
Total	41	100,0	15	100,0	56	100,0		
Retorno								
Espontâneo	78	51,0	88	57,5	166	54,2	0,25	
Não retornou	75	49,0	65	42,5	140	45,8		
Total	153	100,0	153	100,0	306	100,0		

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids.- *Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Brasília, 3ª edição, 1999.
- PROJETO HIV/DST - CEARÁ - Serviço de Epidemiologia, 1996-1997.
- BELLO, P.Y.; QUEIRÓZ, T.R.B.S.; MARTINS, T. A.; BOUTET, N.; SALOMON, R.; GTE. Características de pacientes atendidos em 1999 em centros de referência em DST do Ceará, Nordeste do Brasil. *Fórum 2000 - I Fórum e II Conferência de Cooperação Técnica Horizontal da América Latina e do Caribe em HIV/Aids e DST*, Rio de Janeiro, 1999.
- FAXELID, E.; TEMBO, G.; NDULO, J.; KRANTZ, I. Individual counselling of patients with sexually transmitted disease: a way to improve partner notification in a Zambian setting? *Sex. Transm. Disease*. 23(04): 289 - 292, 1996.
- KOUMANS, E.H.; BARKER, K.; MASSANGA, M. *et al.* Patient-led partner referral enhances sexually transmitted disease service delivery in two towns in the Central African Republic. *Intern. Journal of STD & AIDS*, 10(6): 376-82, 1999.
- NUWAHA, F. *et al.* Predictors of condom use among patients with sexually transmitted disease in Uganda. *Sex. Transm. Disease*. 26(9): 491 - 495, 1999.
- SÃO PAULO - Programa de DST/Aids - *Boletim Epidemiológico de DST/AIDS*. Ano III, Nº 1, São Paulo, setembro de 1999.
- PARKER, K.A.; KOUMANS, E.H.; HAWKINS, R.V. *et al.* Provinging

- low-cost sexually transmitted disease services in two semi-urban health centers in Central African Republic (CAR): characteristics of patients and patterns of health care-seeking behavior. *Sex. Transm. Disease.* 26(9): 508-516, 1999.
9. CAMARTE, E.M.; MATTA, M.F.B.; FERRO, V.R.B; PASSOS, M.R.L. Urethrite Gonocócica em Pacientes Masculinos do Setor de DST-UFF. *DST-J. bras. Doenças Sex Trans.* 6: 17-30, 2000.
 10. TYDEN, T. e RAMSTEDT K. A. survey of patients with chlamydia trachomatis infection: sexual behaviour and perceptions about contact tracing. *Intern Journal of STD & AIDS.* 11: 92-95, 2000.
 11. BENJARATTANAPORN, P.; LINDAN, C.P.; MILLS, S. *et al.* Men with sexually transmitted diseases in Bangkok: where do they go for treatment and why? *Sex. Transm. Disease* 11(1): 87 - 95, 1997.
 12. QUEIRÓZ, T. R. B. S. GERBASE, A. ARAÚJO, M.A.L. *et al.* Intervenções prioritárias para o controle das infecções do trato reprodutivo (ITR) no Ceará. *Fórum 2000 - I Fórum e II Conferência de Cooperação Técnica Horizontal da América Latina e do Caribe em HIV/Aids e DST*, Rio de Janeiro, 2000.

Agradecimentos: Professor Dr. Roger Salamon – ISPED - Universidade de Bordeaux II); Dr. Kevin O'Reilly - Organização Mundial da Saúde; Dra. Telma Queiróz - Coordenadora do Projeto HIV/DST; Funcionários do projeto HIV/DST; portadores de DST; Equipe Técnica de Aconselhamento - Laurinete Andrade, Mª Teresa Franco, Verônica Linhares, Rosário Pessoa, Fátima Salgueiro, Aparecida Araújo. Apoio financeiro parcial da União Europeia a través do projeto HIV/DST Ceará (UE B7-6211/97/048)

Endereço para Correspondência:

MARIA ALIX LEITE ARAÚJO

Rua São Gabriel Nº 300, Aptº 1101, Parque do Cocó

CEP: 60135-450 - Fortaleza - CE

E-mail: alix.araujo@secrel.cm.br

**IX Simpósio Internacional de
Patologia do Trato Genital Inferior**

COLPOSCÓPIO

Manaus - Amazonas - 22 a 26 de Outubro de 2003

INFORMAÇÕES:

E-mail: gilson@unimedfamoc.com.br

(92) 633-4472 - 236-1369

HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND CO-FACTORS TO CERVICAL CANCER AMONG WOMEN ATTENDED AT UNIVERSITY HOSPITAL OF UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

PAPILOMAVÍRUS HUMANOS E CO-FATORES PARA CÂNCER CERVICAL EM MULHERES ATENDIDAS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Ledy HS Oliveira¹, Eliane VM Rodrigues², José A Pantaleão²,
Ana Paula TAS Lopes³, Silvia MB Cavalcanti¹

RESUMO

Fundamentos: Evidências laboratoriais e epidemiológicas têm demonstrado associação entre infecção por papilomavírus (HPV) e neoplasias. Tipos de HPV de alto risco tem sido relacionados a carcinoma cervical. Além da infecção por HPV, fatores adicionais têm sido envolvidos no processo de desenvolvimento de tumor. **Objetivos:** Este estudo foi empreendido para investigar infecção por HPV e co-fatores associados a câncer cervical em pacientes atendidas no Hospital Universitário Antonio Pedro (Universidade Federal Fluminense), no estado do Rio de Janeiro. **Materiais e métodos:** A amostra totalizou 35 mulheres submetidas a exame ginecológico de rotina para detecção de lesões cervicais. Dados demográficos e de risco foram obtidos por entrevista. A reação da polimerase em cadeia (PCR) foi utilizada para investigar HPV em esfregaços genitais. Os oligonucleotídeos de consenso MY09/11 foram usados para detectar DNA de HPV genérico. A tipagem de HPV foi realizada com oligonucleotídeos de seqüências do gene E6 dos HPV 6, 11, 16, 18, 31,33 e 35. **Resultados:** A maioria das pacientes era natural do estado do Rio de Janeiro, casadas ou com parceiro estável, nível de escolaridade elementar e pertenciam à classe econômica desfavorecida. Entre os fatores de risco para lesões cervicais, a maioria dos pacientes iniciou sua vida sexual entre 16 e 20 anos, tinha de 1 a 3 parceiros sexuais, não utilizava métodos anticoncepcionais, tendo de 1 a 3 paridades. Lesões cervicais incluíam ASCUS, condiloma, LSIL, HSIL e câncer. O DNA de HPV foi detectado em 94% dos casos. HPV tipo 16 foi encontrado em 100% dos carcinomas como infecção única ou associado aos tipos 18 (14%) ou 33 (8%). Observamos também que a maioria dos casos de SIL (60%) estava infectados pelo tipo 16. Entretanto, o HPV tipo 6 (baixo-risco) foi detectado em um caso de HSIL de uma paciente positiva para HIV. Os resultados mostraram uma tendência entre câncer e origem étnica ($p=0.05$). Encontramos também uma tendência de associação entre câncer e paridade ($p=0.01$). História familiar de neoplasia e abortos apresentou uma associação significativa se considerarmos $p<0.1$. Este trabalho detectou uma alta taxa de pacientes assintomáticas com lesões cervicais. **Conclusão:** Os resultados obtidos neste trabalho enfatizam a necessidade de exames ginecológicos preventivos a intervalos regulares.

Palavras-chave: HPV, lesões genitais, co-fatores para câncer cervical

ABSTRACT

Background: Evidences from laboratory and epidemiological studies have shown association between papillomavirus (HPV) infection neoplasias. High risk HPV types have been linked to cervical carcinoma. Besides HPV infection, additional factors can be involved in the process of tumor development. **Objectives:** This study was undertaken to examine HPV infection and co-factors to cervical cancer in a female population attended in Antonio Pedro Hospital (Universidade Federal Fluminense) at Rio de Janeiro State. **Material and methods:** The sample held 35 women enrolled to routine screening for cervical lesions. Demographic and risk data were obtained by interview. A polymerase chain reaction (PCR) technique was used to investigate HPV in cervical smears. Consensus primers MY09/11 were utilized to detect generic HPV DNA. HPV typing was done with primers from the E6 gene DNA sequences of HPV 6, 11, 16, 18, 31,33, and 35. **Results:** Most of the patients were from the State of Rio de Janeiro, married or had stable partner, had elementary school and were from low economic class. About risk factors for cervical lesions, most of them had begun their sexual life between 16-20 years old, have had 1-3 sexual partners during their lives, have used no contraceptive methods, had 1-3 parities. Cervical lesions included ASCUS, condyloma, LSIL, HSIL and cancer. HPV DNA was detect in 94% of the cases. HPV type 16 was found in 100% of the carcinomas alone or associated to HPV type 18 (14%) or 33 (8%). It was also found that most of the SIL (60%) were infected by HPV type 16. However, the HPV type 6 (low risk) was detected in a HSIL of an HIV positive woman. It was noted a trend between cancer prevalence and ethnic origin (0.05). We also found a trend of association between cancer and parity ($p=0.01$). History of familiar neoplasia and abortions also had a significance if we consider $p<0.1$. This work detected a high rate of asymptomatic patients carrying neoplastic lesions. **Conclusion:** The data obtained in this work emphasize the need of gynaecologic preventive exams at regular intervals.

Keywords: HPV, genital lesions, co-factors to cervical cancer

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 14(4):23-27, 2002

INTRODUCTION

Breast cancer is the highest cause of incidence and mortality among female malignancies, and the cervical cancer have declined in developed countries. However, this neoplasm promotes high rates of sickness and mortality in developing countries included Brazil. Around 40000 cases of cervical cancer arises per year among Brazilian women.

¹ Prof. Adjunta do Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Doutorado em Ciências Biológicas (Microbiologia), Instituto Biomédico, Universidade Federal Fluminense

² Prof. Adjunto da Disciplina de Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense

³ Aluna do Curso de Mestrado em Patologia Experimental, Universidade Federal Fluminense, bolsista da CAPES
Work supported by CNPq and FAPERJ

LOPES et al. studying the behavior of the Brazilian women in face to prevention of cervical cancer verified that most of the people presented lack of preventive exams¹. Uterine cervix cancer and not specified uterine part cancer were the second rate of underlying causes of death owing to neoplasms for women aged 30-49 in the state of São Paulo².

Evidences from laboratory and epidemiological studies have shown association between papillomavirus (HPV) infection and both cervical cancer and precancerous neoplasias^{3,4}. High risk HPV types as HPV 16 and 18 have been strongly linked to cervical carcinoma⁵. Besides HPV infection, additional factors can be involved in the process of tumor development. Epidemiological studies have also shown relationship between cervical neoplasia and others potential risk factors as sexual behaviour, genetic predispositions, immune status, smoking, diet, income status⁶. Few studies have examined the role of demographic factors as racial/ethnic differences and intraepithelial lesions and HPV infection⁷. Geographic disparities were also found for HPV infection and cervical intraepithelial neoplasias (CIN)⁸.

In this current study, we conduct a small group of women who underwent routine Papanicolau test to assess the association between HPV infection, cervical cancer and demographic and risk factors.

MATERIAL AND METHODS

Patients

In this work we have studied 35 women attending at Hospital Universitário Antônio Pedro of Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro between April 2000 and December 2001. Colpocitology test screening was performed at the first or subsequent visit to the clinic. For women with abnormal cervical cytology biopsies were performed.

Interviews

Demographic data (sex, age, place of birth, ethnic origin, civil status, education, and socio-economic conditions) and risk factors (age at first intercourse, number of labours, abortions, smoking, drug users, life time number of sexual partners, sexually transmitted disease history, familiar history of neoplasias, colpocitology, histology, immunosuppressors, HIV infection and contraceptive and reproductive history) were obtained from patients by an interview using a structured questionnaire. All patients gave written informed consent.

Materials

Cervical smears containing ectocervical and endocervical cells were taken from each patient, placed in TE buffer (TRIS 10 mM pH 7.4, EDTA 1mM) and stored at -20°C.

Colpocitology

The cases were classified as Normal, ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance), HPV infection, low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL - CIN I), high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL - CIN II e III), carcinoma "in situ" and squamous invasive carcinoma (CA).

DNA extraction

Samples were incubated for 4 hours at 50°C in 200 ml of digestion buffer (10mM TRIS-Hydrochloric acid pH 8.3, 1mM EDTA pH 8.0, 0,5% Tween 20, proteinase K, 400 mg/ml of

final concentration). After they were extracted with phenol-chloroform-isoamyl alcohol (25:24:1). DNA was precipitated with one tenth volume of 0,3M sodium acetate and three volumes of 100% ice cold ethanol, washed with 70% ethanol, air dried and suspended in 50 ml of sterile water.

PCR amplification of generic HPV

Consensus primers MY09/11 which amplify 450 bp DNA sequences within the L1 region of HPV were used to detect generic HPV DNA. Amplification was carried out in 50 ml reaction mixture (1X PCR buffer, 200 mM dNTPs, 1,5mM MgCl₂, 50 pmol of each primer, 0,25U unit of Taq polymerase, and 5² ml of sample) with 35 cycles of amplification. Each cycle included a denaturation step at 94°C for 1 minute, an annealing step at 55°C for 2 minutes, and a chain elongation step at 72°C for 2 minutes using DNA Thermal Cycler (Pekin Elmer, CETUS). The b-actine primers (0,1 pmol each), which amplify a 330 bp region of the human DNA was used as internal control. PCR products were analysed on 1,3% agarose gel with ethidium bromide staining for visualisation of DNA under ultraviolet light and their PM determined by comparison with a 100bp DNA ladder.

HPV typing

HPV typing was done by PCR amplification with primers from the E6 gene DNA sequences of HPV 6, 11, 16, 18, 31,33, and 35 (Table 1). PCR reactions included a denaturing step at 94°C for 30 seconds, 60°C for 1 minute, and 72°C for 1 minute. Negative controls for background contamination no added DNA template. The PCR run was completed by extension for 10 minutes at 72°C.

Statistical analysis

To evaluate if the selected factors affect the probability of cervical cancer in a small sample, tests for trend were performed. Data were analysed using EPIInfo 2000 statistical software package (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, EUA, 2000). The Chi-squared test assessed the trend between variables and carcinoma (in situ and squamous) Probability values smaller than 0,05 were considered significant.

RESULTS

Description of the sample

The demographic finds of the sample are listed in table 2. The age range was 18-68 years with a average of 37.8 years, standard deviation, 11.9 .

Most of the patients (74%) were from the State of Rio de Janeiro. Among them, 43% were white, 20% had black origin and 34% were mulattos. The analysis of the relationship status revealed that 34% were single, 49% were married or had stable partner, 6% were divorcee and 11% were widower. Considering the education level, 3% were illiterates; 53% had elementary school (completed or not); 31% had high school (completed or not); and 3% had college (completed or not). At the time of the survey, 49% had familiar income about one or two living wages, 29% had from 3 to 5 living wages, 8% had from 6 to 10 living wages and 8% had up 10 living wages. One living wage is about 80 dollars.

According to cytological diagnosis we have found 4 normal cases, 2 ASCUS, 5 HPV infection, 9 LSIL, 7 HSIL and 8 carcinomas. Cervical cancer and demographic variables

are given in the Table 2. We have observed a trend between cancer prevalence and ethnic origin. The highest cancer prevalence was found in the black women group ($p=0.05$).

The risk factors data are showed in the Table 3. - Among the patients, 34% had begun their sexual life between under 16 years old, 54% between 16-20 years old, 8% between 21-25 years old and 2% up to 25 years old; 57% have had 1-3 sexual partners during their lives, 28% have had 3-4 sexual partners and 14% have had multiple sexual partners; 18% have used oral contraceptive methods, 14% have used condom, 28% have made Fallopiian tube attachment, 38% have used no methods and 2% have no sexual relations; 8% have no parity, 55% have had 1-3 parities, 31% have had 4-7 and 6% did not answered; 43% never done abortion, 40% have done 1-2 abortions, 11% have done up to 3 and 6% did not answered; 14% have had menarche between 14 years old, 34% have had between 12-13 years old, 45% between 14-15 years old, 2% up to 16 years old and 2% did not answered; 31% were smoker and 69% were non smoker; 14% were drunker, 77% were non drunker and 8% did not answered; 20% had have others sexual transmitted disease than HPV and 80% no had; 45% have history of familiar neoplasia, 41% did not have and 14% did not answered. Risk factors data suggest a trend of association between cancer and parity ($p=0.01$). History of familiar neoplasia and abortions also had a trend of significance if we considerer $p<0.1$.

The clinical history, cytology and histology diagnosis are listed in the table 4. The study revealed fourteen women without complaint covering several kinds of cervical lesions including three HSIL and one cancer case.

Detection of HPV DNA

The results were summarised in the Tables 5 and 6. The sample had a high rate of HPV infection. Ninety fourth per cent of the patients were positive for the presence of HPV genome when they were tested to L1 and E6 HPV. One carcinoma were negative to L1 primers but positive to 16 and 18 E6 primers. HPV type 16 was found in 100% of the carcinomas or alone or associated to HPV type 18 (14%) or 33 (8%). It was also found that most of the SIL (60%) were infected by HPV type 16. Among six cases of condyloma, four were associated to SIL and all of them were positive to HPV as showed in the table 5. Four positive HPV patients (11%) were also HIV positive and the HPV type 6 was detected in a HSIL of an HIV positive woman.

DISCUSSION

Infection with high-risk HPV type is frequent among sexually active women, with incidence ranging from 15 to 40%⁹. However, the majority of the infections are found to be transient because most of individuals develop an specific immune response¹⁰. When the infection persists precancer lesions can be developed. About 1% of the population present genital warts and 4% of women have SIL. High grade SIL observed in women aged 35-40 years are at high risk of progression toward cancer⁶.

Our findings support a strong association between HPV infection and cervical diseases. HPV 16 was the most frequent type in benign as well as in premalignant or malig-

nant cases. The exception occurred in a HIV positive woman, carrying a LSIL and infected by HPV type 6. HPV is considered a opportunistic infection in these patients. The deep failure of the immune status linked to HIV patients can increase the development of the premalignant neoplasia. The association between HIV and HPV carried the Center for Disease Control to consider the uterine cancer as an AIDS disease¹¹. All of the carcinomas had HPV type 16 infection. The use of two sets of primers increased HPV detection in cervical tumors, elucidating its etiology. Walboomers JM, Jacob MV, Manos MM et al., 2001¹², in a review article relates HPV infection in 99% of the invasive cervical cancer cases.

However, if HPV infection leading the process of tumor development, it is not enough. Co-factors try for this process. Despite the small number of cases, our results show some of these variables affecting the cervical cancer incidence.

According to sociodemographic data, most of the patients were from lower economic class. In comparison to demographic characteristics and cervical carcinoma, we have observed that black women had a higher incidence of cancer than in white women. This data showed to be independent of income class. It is worth to observe that 14% of the women had HPV 18, a frequent type found in Rio de Janeiro¹³. Aleixo Neto (1991)¹⁴, have reported in a review paper that the incidence of cervical cancer in United States, 1978, was 6.8/100,000 among white women and 14.7/100,000 among black women.

Among risk factors analysed, we have also found a significant trend between 4-7 parities and cancer incidence. Three patients of this group were black. The small number of cases do not allow a statistical treatment, hence we were not able to associate these variables. The number of parities is considered a risk factor to cervical cancer¹⁵. Trauma to the cervix or hormonal effects could increase the risk of malignant development. Abortion and familiar neoplasia could have significance for cancer if we consider $p<0.1$. Genetic predisposition to cervical neoplasia have been described¹⁶. Recent studies show that the development of the cervical cancer can be associated to HLA alleles^{17,18}. but we not found reports which associates number of abortions to cervical cancer. Although sexual history and smoking are established co-factors to cervical neoplasia, we did not found any trend to these variables.

One important and preoccupant data obtained was the high rate of asymptomatic cases carrying neoplastic lesions, as showed in Table 4. The presence of three HSIL and one carcinoma emphasize the need of gynaecologic preventive exams at regular intervals. A remarkable finding, the asymptomatic woman with carcinoma in situ were affected by several risk variables: HPV type 16 and 18 infection, black ethinia, 40 years old, smoker, multiple partners, six parities, two abortions and familiar neoplasia. Besides variables out of control, there were co-factors preventable by educational and health policies.

CONCLUSION

Cervical cancer is a preventable disease. Strategies to prevent it include the screening of the female population trough Papanicolao test, HPV testing, close management and follow-up of women with precancerous lesions. Despite

the limitations of this work, we have shown a sample with high incidence of HPV infection associated to SIL, condyloma and carcinoma. All the patients have been treated in the most of the cases and they have come back to the hospital to be submitted a regular follow-up .

Table 1 - Promers sequence of specific E6 HPV types:

DNA HPV	Primers
6 P1/P2	CAC CAT AAG GTC CTG TTT/ GAA CCG CGC CTT GGT TAG
11P1/P2	CGC AGA GAT ATA TGC ATA TG/ AGT TCT AAG CAA CAG GCA CA
16P1/P2	CC AGA AAG TTA CCA CAG/ TAC TAT GCA TAA ATC CCG
18P1/P2	GAA ACC GTT GAA TCC AGC/ GIT CCT GTC GTC CTC GGT
31P1/P2	GAC CTC GGA AAT GTC ATC/ TGT TTC TGT TAA CTG ACC
33P1/P2	GTA TAT AGA GAG GGA AAT/TAA AGG TTT TTT AAC TGT
35P1/P2	ACA AGA ATT ACA GCG GAG/TAA CTG TTT GTT GCA TTG

Table 2 - Demographic details and cytological diagnosis of the sample studied (N=35)

	N	%	Normal n=4	ASCUS n=2	HPV n=5	LSIL n=9	HSIL n=7	CA n=8	p*value
Age group									
<20	2	6	0	0	1	0	1	0	0.28
20-29	6	17	2	1	1	2	0	0	
30-39	12	34	0	1	1	4	3	3	
40-49	9	26	0	0	2	3	2	2	
50-59	5	14	2	0	0	1	1	1	
>60	1	3	0	0	0	0	0	1	
From Rio de Janeiro									
Yes	25	71	3	2	2	6	5	5	0.61
No	9	27	0	0	3	3	2	3	
Unknown	1	22	1	0	0	0	0	0	
Ethnic origin									
White	15	43	2	1	2	5	4	1	
Black	7	20	0	0	2	0	0	5	0.05
Mulattos	12	34	2	1	0	4	3	2	
Others	1	3	0	0	1	0	0	0	
Civil status									
Single	12	34	1	1	2	2	2	4	0.22
Married	17	49	2	1	3	4	5	2	
Divorcee	2	6	1	0	0	1	0	0	
Widower	4	11	0	0	0	2	0	2	
Education level									
Illiterate	1	3	0	0	0	0	1	0	0.21
Elementary school	19	53	3	1	2	3	5	5	
High school	13	31	1	1	3	5	1	2	
College	1	3	0	0	0	1	0	0	
Unknown	1		0	0	0	0	0	1	
Familiar income ¹									
1-2	19	49	4	0	2	4	4	5	0.4
3-5	11	29	0	2	1	3	3	2	
6-10	3	8	0	0	1	2	0	0	
>10	0	8	0	0	0	0	0	0	
Unknown	2	6	0	0	1	0	0	1	

p* value between CA and variables ¹g: number of minimum salaries (US \$80 each) received per month; N: normal; One minimum salary is equivalent to \$80.00 per month

Table 3 - Sexual history and risk factors of the sample studied and cervical lesion

	N=35	%	Normal n=4	ASCUS n=2	HPV n=5	LSIL n=9	HSIL n=7	CA n=8	p-value
Age of sexual debut									
<16	12	34	0	0	2	3	4	3	0.8
16-20	19	54	4	2	2	4	2	5	
21-25	3	8	0	0	1	1	1	0	
>25	1	2	0	0	0	1	0	0	
Number of lifetime sexual partners									
1-2	20	57	2	1	3	7	4	3	0.9
3-4	10	28	2	1	2	1	1	3	
Multiple	5	14	0	0	0	1	2	2	
Methods anticontraceptives									
OC	6	18	1	0	2	1	2	0	0.7
Condom	5	14	1	1	2	0	0	1	
LT	10	28	0	0	0	4	3	3	
No methods	13	38	2	1	1	3	2	4	
No relations	1	2	0	0	0	1	0	0	
Parity									
0	3	8	1	0	1	1	0	0	
1-3	19	55	1	2	2	7	5	2	
4-7	11	31	2	0	1	1	2	6	0.01
Unknown	2	6			2				
Abortions									
0	15	43	1	0	5	4	3	2	0.08
1-2	14	40	1	2	0	5	3	3	
=>3	4	11	0	0	0	0	1	3	
Unknown	2	6	2						
Age of menarche									
10-11	5	14	1	0	1	1	1	1	0.6
12-13	12	34	1	0	3	2	2	4	
14-15	16	45	2	2	0	6	3	3	
16	1	2	0	0	0	0	1	0	
Unknown	1	2	0	0	1	0	0	0	
Smoking									
Yes	11	31	1	0	2	3	2	3	0.8
No	24	69	3	2	3	6	5	5	
Drunker									
Yes	5	14	1	0	0	2	0	2	0.2
No	27	77	3	2	3	7	6	6	
Unknown	3	8	0	0	2	0	1	0	
Others STD									
Yes	7	20	0	0	2	3	2	0	0.2
No	28	80	4	2	3	6	5	8	
Family neoplasia history									
Yes	16	45	2	2	2	3	3	5	0.07
No	14	41	2	1	1	6	2	2	
Unknown	5	14	0	0	2	0	2	1	

Table 4 - Clinical and cytological/histological findings

Clinical findings	N	Normal	ASCUS	HPV	LSIL	HSIL	CA
Asymptomatic	14	2	2	1	5	3	1**
Condyloma	6	1*		2	2	1	
Vegetant lesion	8					1	7
HIV	4			2	1	1	
Others diseases	3	1			1	1	

*Condyloma perianal **in situ carcinoma

Table 5 - Clinic findings, cytological/histological and HPV detection of asymptomatic patients

Patient number	Clinic findings	Colpocitology	Biopsy	HPV	L1	E6	Type
1	Asymptomatic	ASCUS	CIN II	No	No	No	Missing
4	Asymptomatic	Normal	HPV	No	No	No	16,18
5	Asymptomatic	ASCUS	HPV	Yes	Yes	Yes	Missing
8	Asymptomatic	LSIL	CIN I/HPV	Yes	Yes	Yes	6
9	Asymptomatic	LSIL	Hyperplasia	Yes	Yes	Yes	6
11	Asymptomatic	HPV	Missing	Yes	Yes	Yes	16,18
12	Asymptomatic	Normal	HPV	Yes	Yes	Yes	16
14	Asymptomatic	HSAL	CIN III	Yes	Yes	Yes	6,16
18	Asymptomatic	LSID/HPV	Missing	Yes	Yes	Yes	16
29	Asymptomatic	LSIL	Conization- NIC III	Yes	No	Yes	16
32	Asymptomatic	LSIL	HTV	Yes	Yes	Yes	16,18
38	Asymptomatic	CA in situ	CA in situ	Yes	Yes	Missing	16,18

Table 6 - Clinic findings, cytological/histological and HPV detection of symptomatic patients

7	Condyloma	LSIL	HPV	Yes	Yes	Yes	6,33
13	Condylome perianal	Normal	Condyloma acuminata	Yes	Yes	Yes	6,16
20	Condyloma	LSIL/HPV	Missing	Yes	Yes	Yes	16
24	Condyloma	HPV	Condyloma acuminata	Yes	Yes	Yes	6,11
31	Condyloma	HSIL	HSIL (CINI)	Yes	Yes	Yes	Missing
35	Condiloma	HPV	Missing	Yes	Yes	Missing	16,18
2	Vegetant lesion	HSIL	CIN III	Yes	Yes	Yes	16
7	Vegetant lesion	Squamous CA	Squamous CA	Yes	No	Yes	16,18
15	Vegetant lesion	AdenoCA in situ	CIN III/HPV	Yes	Yes	Yes	16,33
21	Vegetant lesion	AdenoCA	AdenoCA/ HPV	Yes	Yes	Yes	16
23	Vegetant lesion	Squamous CA	CIN III	Yes	No	Yes	16
28	Vegetant lesion	Squamous CA	Squamous CA /HPV	Yes	Yes	Yes	16
30	Vegetant lesion	Squamous CA	Squamous CA	Yes	No	Yes	16
33	Vegetant lesion	CA in situ	CA in situ	Yes	Yes	Yes	16
19	HIV	LSIL/HPV	Missing	Yes	Yes	Yes	33
6	HIV/Herpes	HSIL	HPV/Herpes	Yes	Yes	Yes	6
22	HIV	HPV	Missing	Yes	Yes	Yes	16
36	HIV/HPV	HPV	Missing	Missing	Missing	Missing	Missing
17	Diabetes	HSIL	CIN not classified	Yes	Yes	Yes	16
26	Renal ins.	LSIL/HPV	LSIL/HPV	Yes	Yes	Yes	16
27	Conisation/HPV	Normal	LSIL/HPV	Yes	No	Yes	16

- MUÑOZ, N. Human papillomavirus and cervical cancer. In: *New development in cervical cancer screening and prevention* (E. Franco & J. Monsonego, eds) pp. 3-13, Cambridge: Blackwell Science, 1997.
- SCHIFFMAN, M.H., BRINTON, L.A. The epidemiology of cervical carcinogenesis *Cancer*; 76: 1888-1901, 1995.
- SCHIFFMAN, M.H., BAUER, H.M., HOOVER, R.N., GLASS, A.G., CADELLE, D.M., RUSH, B.B., SCOTT, D.R., SHERMAN, M.E., KURMAN, R.J., WACHOLDER, S., STATON, C.K. & MANOS, M.M. Epidemiology evidences showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J. Nat. Cancer Inst.*; 385: 958-964, 1993.
- BOSCH, F.X.; MANOS, M.M.; MUÑOZ, N.; SHERMAN, M.E.; JANSEN, A.; PETO, J.; SCHIFFMAN, M.H.; MORENO, V.; KURMAN, R. & SHAH, K.V. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC). *J. Nat. Cancer Inst.*, 87: 796-802, 1995.
- TORTOLERO-LUNA, G., MITCHELL, M.F., SWAN, D.C., TUCKER, R.A., WIDEROFF, L., ICENOGLU, J.P. A case-control study of human papillomavirus and cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) I Harris County, Texas: difference among racial/ethnic groups. *Cad. Saúde Pública* 14; (supl 3):149-159, 1998.
- BOSCH, F.X.; MUÑOZ, N.; DE SANJOSE, S.; NAVARRO, C.; MORENO, P.; ASCUNCE, N.; GONZALEZ, L.C.; TAFUR, L.; GILI, M.; LARRAÑAGA, I.; VILADIU, P.; DANOIEL, R.W.; ALONZO DE RUIZ, P.; ARISTABAL, N.; SANTAMARÍA, M.; GUERRERO, E. & SHAH, K. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade III/Carcinoma in situ: a case-control study in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2:415-422, 1993.
- MOUGIN, C., DALSTEIN, V., PRETET, J.L., GAY, C., SCHAAL, J.P., RIETHMULLER, D. Epidémiologie des infections à papillomavirus. *Presse Méd.*, 30 (20): 1017-1023, 2001.
- EVANGER, M., EDLUNG K, GUSTAFSSON, A., JONSSON KARISSON R, RYLANDER, E. & WADEL. Human papillomavirus infection transient in young men: a population based cohort study. *J. Infect. Dis.*; 171: 1026-1030, 1995.
- CDC 1998 GUIDELINES FOR TREATMENT OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES. Center for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 47:1-11, 1998.
- WALBOOMERS, J.M., JACOB, M.V., MANOS, M.M., BOSCH, F.X., KUMMER, J.A., SNIJDERS, P.J., PETO, J., MEIJER, C.G., MUNOZ, N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Patol.*; 189:12-19, 1999.
- CAVALCANTI, S. M. B.; ZARDO, L. G.; PASSOS, M. R. L.; OLIVEIRA, L. H. S. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *J. Infect.*, 40 (1):80-97, 2000.
- ALEIXO NETO, A. - Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. *Rev. Saúde Pública*, 25 (4): 326-333, 1991.
- CONTRAN, R.S.; KUMAR, V.; STANLEY, L.R. Intraepithelial and invasive squamous neoplasia. In *Robbins pathologic basis of disease* 5ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1994. p:1047-1053.
- HILDESHEIM, A., SCHIFFMAN, M., BROMLEY, C., WACHOLDER, S., HERRERO, R., RODRIGUES, A., BRATTI, M.C., SHERMAN, M.E., SCARPIDIS, U., LIN, Q.Q., TERAI, M., BROMLEY, R.L., BUETOW, K., APPLE, R.J., BURK, R.D. Human papillomavirus type 16 variants and risk of cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 315-318, 2001.
- CUZICK, J.; TERRY, G.; HO, L.; MONAGHAN, J.; LOPES, A.; CLARKSON, P. & DUNCAN, A. Association between high risk HPV types, HLA DRB1* and DQB1* alleles and cervical cancer in British women. *Br. J. Cancer* 2000; 83: 1348-1352.
- VILLA, L.L. Human papillomavirus and cervical cancer. *Advances in Cancer Research*, 71: 321-341, 1997.

REFERENCES

- LOPES, E.R., REBELO, M.S., ABREU E., SILVA, V.L.C., EISEMBERG, L.M., LAVOR, M.F. Comportamento da população brasileira feminina em relação ao câncer cérvico-uterino *J. Bras. Ginecol.*; 105: 505-515, 1995.
- HADDAD, N., DA SILVA, M.B. Mortalidade por neoplasmas em mulheres em idade reprodutiva -15 a 49 anos - no Estado de São Paulo, Brasil, de 1991 a 1995. *Rev. Assoc. Med. Bras.*; 47 (3): 221-230, 2001.

Endereço para correspondência:

LEDY DO HORTO DOS SANTOS OLIVEIRA

Departamento de Microbiologia e Parasitologia/CMB/CCM-UFF
Rua Prof. Ernani Pires de Mello, 101, Centro, Niterói
24210-030, RJ, Brasil

E-mail: mipleddy@centroin.com.br ([main author](#))

SOROPREVALÊNCIA DA SÍFILIS EM GESTANTES HIV-NEGATIVAS, OBTIDA DE TRÊS TESTES DIAGNÓSTICOS: VDRL, ELISA, TPHA

SYPHILIS SEROPREVALWENCE IN HIV-NEGATIVE PREGNANT WOMEN, USING 3 DIAGNOSTIC TESTS: VDRL, ELISA M AND TPHA

Brandão, JEC¹, Nina, MPSN², Cervelli, IK³, Obrar, AM⁴, Terra, AS⁵, Sion, F⁶,
Ribeiro, LCP⁷, Vasconcellos, M⁸, Melca, LA⁹, Morais e Sá, CA¹⁰,
Asensi, MD¹¹, Pessoa Silva, LG¹²

RESUMO

A sífilis é uma infecção crônica com diversas manifestações clínicas que ocorrem ao longo de estágios variados. Apesar do seu declínio última década, tem sido, novamente, um importante problema de saúde pública. No Brasil, a média de prevalência é de 4% pelo VDRL em gestantes atendidas em serviços públicos. Na gestação constitui problema importante, pela gravidade das lesões e pela possibilidade real da profilaxia medicamentosa. É grande a dificuldade de se proceder ao diagnóstico nesta fase, e ainda sim, mesmo com tratamento apropriado, durante a gestação a infecção fetal poderá ocorrer em mais de 14,0% dos casos. O presente trabalho objetiva determinar a soroprevalência da sífilis por meio da realização de prova de VDRL confirmada por teste específico.

Palavras-chave: sífilis na gestação, DST, diagnóstico laboratorial

ABSTRACT

The syphilis is a chronic infection with several clinical manifestations that happen along varied stages. In spite of its decline last decade, it has been, again, an important problem of public health. In Brazil, the prevalence average of 4,0% for VDRL in pregnant woman assisted in public services. In the pregnancy constitutes important problem, for the gravity of the lesions and for the real possibility of the drugs prophylaxis. It is very difficulty of proceeding to the diagnosis in this phase, and still even with appropriate treatment, during the pregnancy the fetal infection can happen in more than 14,0% of the cases. The present study objective to determine the seroprevalence of the syphilis by means of VDRL test confirmed by specific confirmation.

Keywords: syphilis in pregnancy, STD, laboratory syphilis

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 14(4):28-31, 2002

INTRODUÇÃO

A sífilis, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum ssp. pallidum*, é uma infecção crônica com diversas manifestações clínicas que ocorrem ao longo de estágios variados¹.

Existe uma discussão acerca do local e de quando a sífilis se originou. Pesquisas realizadas em ossadas do século XIV de monges ingleses têm revelado sinais de sífilis nas amostras analisadas, contrariando a tese de que a infecção teria sido disseminada pela Europa pelos marinheiros da esquadra de Colombo, após retornarem da América²⁵. Apesar do declínio da sífilis na última década, a infecção tem sido, novamente, um importante problema de saúde pública com

evidências de que a epidemia se encontra num risco sempre presente⁷. As informações sobre a sua prevalência são, ainda hoje, difíceis e a situação da doença tornou-se mais complicada após o advento da aids¹⁷.

A OMS (Organização Mundial de Saúde) estima que, nos países em desenvolvimento, do total de mulheres atualmente gestantes, 10 a 15 % têm sífilis. Na África, 15 % de todas as gestantes estão acometidas pela sífilis, resultando um percentual de 5% de todas as crianças do país sofrem malformações, retardos ou morrem por sífilis congênita. No Brasil, a média de prevalência é de 4% pelo VDRL em gestantes atendidas em serviços públicos. De acordo com o senso de 1991, das 4.384.635 gestantes, 153.462 teriam sido soropositivas para a sífilis e possivelmente propiciaram 130.443 casos de sífilis congênita^{16,17}.

A sífilis na gestação constitui problema importante, fundamentalmente por duas razões antagônicas, seja pela gravidade das lesões que pode ocasionar no concepto, quando não tratada, seja pela possibilidade real da profilaxia medica-

1,1.1.12 Fiocruz / IFF(Instituto Fernandes Figueira) - Av. Rui Barbosa 716,4º andar - Secretaria Acadêmica - Flamengo, Rio de Janeiro, RJ. CEP22250-020. E-mail: ebrandao@ism.com.br

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle- Rua Mariz e Barros 775 Laboratório de Imunologia e Aids - Tijuca, Rio de Janeiro, RJ CEP: 20240-010.

mentosa da sífilis congênita conseqüente a um controle pré-natal correto. Quanto mais cedo o atingimento do feto, mais graves as conseqüências. Na sífilis congênita, a infecção se processa por via transplacentária. As manifestações da sífilis congênita em geral são mais graves do que as que ocorrem na sífilis adquirida. A infecção do feto durante o parto é considerada como sífilis adquirida. A sífilis adquirida do infante tem evolução clínica semelhante à do adulto. Esta ocorrência tem lugar por contágio no canal do parto, ao nascer, em contato não-sexual com doentes em fase contagiosa, por atividade sexual e por violência sexual^{1,9,10}.

Quando a mulher adquire sífilis durante a gravidez, pode ocorrer abortamento espontâneo, morte fetal, prematuridade, feto hidrópico, recém-nascidos sintomáticos e assintomáticos. A sífilis congênita apresenta, da mesma forma que a sífilis adquirida, dois estágios: precoce, quando as manifestações clínicas são diagnosticadas até o segundo ano de vida, e tardia, após esse período. Na forma precoce podem ocorrer baixo peso, coriza, prematuridade, osteocondrite, periostite, choro ao manuseio, hepatoesplenomegalia, icterícia, lesões cutâneas, dentre outras. A partir dos dois anos de idade surgem tibia em lâmina de sabre, fronte olímpica, nariz em sela, dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de Hutchinson), mandíbula curta, arco palatino elevado, ceratite intersticial, surdez neurológica, dificuldades no aprendizado²⁴.

A taxa de transmissão vertical em mulheres não-tratadas é de 70 a 100,0% para a sífilis primária, 40,0% para a sífilis latente precoce e 10,0% para a infecção tardia²¹. A transmissão da sífilis gestacional continua a ocorrer, mesmo em países desenvolvidos. No Reino Unido, de 1994-97, 139 mulheres foram diagnosticadas e tratadas para a sífilis durante a gravidez, 121 detectadas pelo pré-natal e, 31 com probabilidade de transmissão congênita⁹. Nos EUA, em 1998, 801 casos de sífilis congênita foram notificados (20,6 por cada 100.000 nascidos vivos); 651 (81,3%) ocorreram por não receberem tratamento ou tratamento inadequado durante a gestação; 91 recém-natos (11,4%) de mães que receberam tratamento adequado apresentaram sinais de sífilis congênita¹⁸. Ainda sim, mesmo com tratamento apropriado durante a gestação, a infecção fetal poderá ocorrer em mais de 14,0% dos casos⁴.

Tendo em vista que a bactéria não pôde, até o momento, ser cultivada, o diagnóstico pode ser obtido pela microscopia em campo escuro e pelos testes sorológicos - testes não-treponêmicos, usados como *screening* (VDRL e RPR); testes treponêmicos, ou confirmatórios (TPHA, FTA-Abs, ELISA)¹²; e detecção direta do antígeno (W.blot, PCR, Imunoblot).

Atualmente, não se dispõem de testes sorológicos específicos para a sífilis congênita, principalmente pelo fato de ocorrer transferência transplacentária de IgG antitreponema materna para a circulação fetal. Como a IgM não atravessa a placenta humana, se encontrada no soro do recém-nato ou do feto, é uma conseqüência da resposta imune fetal. Contudo, a sensibilidade e especificidade nesse caso permanecem desconhecida^{12,19,22}. Ao contrário da antiga noção de que o *T. pallidum* não atravessaria a barreira placentária antes da 20 semana de gestação, aceita-se hoje que ele possa atingir

o conceito e todas as fases da gestação e em qualquer estágio da doença materna^{2,5}. Possivelmente a associação do PCR-DNA para o *T. pallidum* de líquido amniótico associado com a IgG fetal permitirá uma avaliação mais precisa no diagnóstico da sífilis congênita^{14,26}.

Torna-se necessário a realização de estudos, novos critérios para a classificação e estágio da sífilis e estabelecer métodos diagnósticos e regimes terapêuticos mais adequados e apropriados²⁰, assim como programar um acompanhamento (*follow-up*) bem programado e controlado, de modo que o paciente fique sob máxima vigilância³.

OBJETIVO

Estimar a soroprevalência da sífilis em gestantes HIV-negativas, através de três métodos diagnósticos - VDRL, ELISA e TPHA - atendidas no serviço de pré-natal do HUGG, durante o período de janeiro a março de 2002.

MATERIAL E MÉTODOS

As amostras de soro de noventa e sete (97) gestantes atendidas no ambulatório de pré-natal do HUGG, durante o período de Janeiro a Março/2002, previamente testados para o HIV (ELISA negativo em duplicata, Access ELISA), foram submetidos aos seguintes testes para a sífilis: a) Teste de *screening* ou não específico: V.D.R.L. (Venereal Disease Research Laboratory) - suspensão antigênica estabilizada para a realização da prova de detecção de sífilis, Biolab; b) Testes confirmatórios ou específicos: Absorção de Hemaglutinação do *Treponema pallidum* (TPHA), da Biolab e "Trepagnostika" T.P. ELISA - Microelisa system, Organon Teknika.

RESULTADOS

Das noventa e sete amostras testadas para a sífilis, pela análise do VDRL, encontrou-se reatividade em quatorze (14) amostras (14,4%), nas diluições de 1/2 (6 amostras), 1/4 (6 amostras) e 1/8 (2 amostras). Das amostras reativas ao VDRL, cinco (05) foram confirmadas por ambas técnicas confirmatórias (ELISA e TPHA); uma amostra VDRL (+) foi reativa apenas pelo TPHA, configurando discordância entre os testes ELISA e TPHA. Oito amostras (08) com VDRL (+) configuravam falso-positivo biológico, uma vez que os testes ELISA e TPHA foram negativas (-). Três amostras de VDRL negativas (-) foram reativas às provas treponêmicas. Oitenta amostras foram não-reativas às três técnicas.

Tabela 1 - Resultado das provas sorológicas dos respectivos testes, com resultado positivo ou reagente (+) e negativo ou não reagente (-)

VDRL	ELISA	TPHA	Total=97	%
(-)	(-)	(-)	80	82,5
(+)	(-)	(-)	8	8,2
(+)	(-)	(+)	1	1
(+)	(+)	(+)	5	5,2
(-)	(+)	(+)	3	3,1

DISCUSSÃO

No Brasil, os dados de soroprevalência da sífilis na gravidez são bastante variados, com índices de 3.0 até 14.0%; nos EUA e Europa varia de 0.02 a 4.5%⁸. Em nossa casuística, obtivemos uma prevalência real de 5.2%, ou seja, as amostras foram reagentes aos três testes diagnósticos executados. Porém, esta disponibilidade de provas não constitui realidade no dia-dia, tornando o momento da consulta clínica, com apenas um único VDRL, o marco decisivo da conduta do profissional Gineco-Obstetra para a sífilis.

Na avaliação dos casos negativos (82,5%), tranquilizamos quanto a impossibilidade de infecção, uma vez que o VDRL e os dois testes treponêmicos terem sido concordantes e negativos.

Os resultados falso-positivos biológicos (VDRL reator não confirmado por prova treponêmica) constituem um verdadeiro fator confundidor não só às estatísticas oficiais, como também aos clínicos, uma vez que este resultado pode ser encontrado em diversas situações clínicas e patológicas, incluindo a gravidez, sem ser indicativo de infecção. Tendo em vista a grande maioria dos serviços de pré-natal do país possuírem somente (e quando possuem!) um simples VDRL, nesta situação específica, a paciente será dada como infectada e conseqüentemente submetida ao tratamento, e, assim mesmo, se este estiver disponível. Por isso, é de fundamental importância a realização de prova treponêmica confirmatória mediante um VDRL reator. Encontramos em nossa casuística 8.2% de falso-positivo biológico, comparado à literatura mundial de 1.0%¹⁹.

Obtemos uma paciente com resultado discordante entre as provas treponêmicas (ELISA não-reator e TPHA reator), sendo a mesma paciente novamente testada ao final da gestação, mantendo-se os resultados. Observa-se uma diferença de sensibilidade entre as provas citadas, principalmente no início da gestação, possuindo o ELISA sensibilidade de 90.0 a 99.0% e o TPHA, de 70.0 a 95.0%. A paciente foi submetida, por decisão clínica, ao tratamento. Seria uma excelente oportunidade de executarmos nesta situação uma prova mais específica e esclarecedora como o PCR para a detecção do DNA do *T. pallidum* (Reação de Cadeia de Polimerase).

Constitui também um grande desafio a análise e decisão clínica mediante casos com VDRL negativo e provas treponêmicas positivas, semelhante aos três casos identificados no trabalho. A paciente, nesta situação, inserir-se-á nas possíveis condições: início da infecção sem o VDRL ter ainda positivado; ou representar uma cicatriz sorológica a custa de IgG; ou ainda, uma infecção despercebida no passado, sem ocorrência de tratamento, com negativação espontânea do VDRL, com manutenção da reatividade das provas treponêmicas; ou infecção passada tratada. Pelos relatos das pacientes, todas não fizeram referência à sífilis no passado ou no presente recente, assim como nos seus parceiros. Seria também uma excelente oportunidade em realizarmos uma prova de PCR. Também, por decisão clínica, todas foram submetidas ao tratamento.

Em ensaios preliminares, o diagnóstico da infecção fetal está sendo feito, como subsídio adicional aos casos não definidos, por meio de análise de sangue fetal e fluido amni-

ótico para avaliação de IgM fetal e detecção do DNA do *T. pallidum* pelo PCR¹⁵.

Enquanto que o tratamento adequado da gestante infectada pode conferir ainda importante proteção contra a sífilis congênita e de suas respectivas complicações, o maior problema continua sendo a disponibilidade diagnóstica e sua interpretação da infecção.

CONCLUSÃO

Deve-se dar atenção quando a única prova diagnóstica para a sífilis na gravidez for dada pela técnica de VDRL, pois se pode traduzir uma idéia errônea da situação de real prevalência, uma vez ser possível uma falsa-reatividade durante esta fase. Encontrou-se discordância em uma amostra com VDRL (+), onde a única prova treponêmica a positivar foi o TPHA. Os casos de VDRL não-reator devem ser submetidos a, pelo menos, uma prova confirmatória, assim como um acompanhamento clínico mais próximo, pois podem traduzir-se numa infecção passada não-tratada ou mal-tratada, assim como na possibilidade de uma infecção recente, onde o VDRL ainda não apresente +reatividade. Demonstra-se, assim, a problemática da interpretação laboratorial da sífilis na gestação, onde diagnóstico deverá traduzir-se numa maior clareza possível, interpretando e rastreando títulos indeterminados ou de determinação duvidosa, mantendo um *follow-up* mais próximo, ou realizando provas mais específicas. Tts

A melhor prevenção para sífilis congênita possivelmente seja a realização dos testes de triagem durante o pré-natal, principalmente nas mulheres consideradas de comportamento de risco para a infecção pelo HIV e demais DSTs. Entretanto, já foram descritos casos de gestantes soronegativas durante a gravidez e que seus respectivos bebês nasceram infectados²².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELDA, W. SÍFILIS. IN: VERONESI, R. *Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 3ª ed; 1991. p-917.
- BOGLIOLO, L. Sífilis e outras treponematoses. In: *Patologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. p. 1061-2 e 1087.
- BRANDÃO, JEC; LAMARCA, J; DORNELES, J; COIMBRA, MV; MORAIS E SÁ, CA; ASENSI, MD. Acompanhamento clínico-laboratorial (follow-up) de pacientes com sífilis, ao longo do período de doze meses. III Congresso Brasileiro da Sociedade de DST. Fortaleza, 3-6 Set/2000.
- DOBSON, SRM; TABER, LH; BAUGHIN, RE. Recognition of *T. pallidum* antigens by IgG and IgM antibodies in congenitally infected newborns and their mothers. *J Infect Dis*, 1998;157:903-910.
- FELMAN, YM. Sexually Transmitted Diseases: Selections From the Literature Since 1990, Syphilis: Epidemiology. *CUTIS*, 1993; 52 (2): 72-74.
- GENC, M; LEDGER, WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Inf*, 2000. 76: 73-79.
- GOLDMEIER, D; HAY, P. A review and update on adult syphilis, with particular reference to its treatment. *Int J STD & AIDS*, 1993;4:70-82.
- GUST, DA; LEVINE, WC; ST. LOUIS, ME; BRAXTON, AS; BERMAN, SM. Mortality associated with congenital syphilis in the United States, 1992-1998. *Pediatrics*, 2002; 109(5): p. 79.
- HURTIG, AK; NICOLL, A; CARNE, C; LISSAUER, T; CONNOR, N; WEBSTER, JP; RATCLIFFE, L. Syphilis in pregnant women and their children in the United Kingdom: results from national clinician reporting surveys 1994-7. *BMJ*, 1998;317(7173):1617-1619.
- Koh, L, S; PICKENING, L. Congenital Syphilis. In: Nelson, Princípios de Pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p-249.
- KRUGMAN, S; KATZ, S; GERSHON, A; HOTEZ, PJ. Syphilis. In: *Krugman's Infectious Diseases in Children*. Washington: Morby; 1997. 28:441-449.
- LARSEN, AS; STEINER, BM; RUDOLPH, AH. LABORATORY Diagno-

sis and Interpretation of Tests for Syphilis. *Clin Microbiol Ver.*, 1996; Jan.8(1):1-21.

13. LEWIS,LL;TABER, LH;BAUGHN, RE. Evaluations of IgM Western blot analysis in the diagnosis of congenital syphilis. *J Clin Microbiol* ,1990;28:296-302.
14. LIU, H; RODES, B;CHEN, CY;STEINER, B. New tests for syphilis:rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J Clin Microbiol* ,2001;(5):1941-1946.
15. MICHELOW,IC; WENDEL,GD; NORGARD,MV; ZERAY,F; LEOS,NK; ALSAADI,R SANCHEZ PJ . Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* ,2002; 346 (23) 1792-8.
16. Brasil. Ministério da Saúde. *Manual de Controle de DST/AIDS, Sífilis e Sífilis Congênita*; Brasília;1999. p40-54.
17. Brasil. Ministério da Saúde. *Programa Nacional de Controle de DST/ Aids. Bases Técnicas para Eliminação da Sífilis Congênita*.Brasília; 1993.p28.
18. MMWR. *Congenital Syphilis - United States*;1998.48:757-761.
19. PHAOSAVASDI, S; SNIDVONGS,W; THASANAPRADIT,P. Rapid plasm reagin test (RPR) compared to VDRL for the diagnosis of syphilis in pregnancy. *J Med Assoc Thai* .1989; 72 : 202-206.
20. Romero,MLP; Gouvêa,TVD;Filho,GLA .In : *DST, Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1995.p87-108.
21. ROSEMBERG, NM: Congenital syphilis and emerging emergency. *Pediatr Emerg Care*,1992. 7:171-176.
22. SANCHEZ, PJ;MCCRACKEN, GH;WENDEL, GD;OLSEN, K;THREKELD, N;NORGARD, MV:Molecular analysis of the fetal IgM

response to *T. pallidum* antigens: implications for improved serodiagnosis of congenital syphilis. *J Infect Dis*,1989; 159:508-517.

23. SCHMID,GP. Serologic screening for syphilis. Rationale, cost and realpolitik. *Sex Trans Dis*,1996; 23(1): 45-49.
24. SINGH,AE;ROMANOWSKI,B.Syphilis:Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, and Some Biologic Features.*Clin Microbiol Ver*, 1999;12(2):187-209.
25. Washington Times. "Dead Monks Disprove Columbus Theory" [*On Syphilis*] Sept. 24;2000, p-A15.
26. WICHER, K;HOROWITZ, HW;WICHER, V. Laboratory Syphilis in pregnancy for the beginning of the third millennium.*Microbes and Infections*, 1999;1:1035-1049.
27. WICHER, K; NOORDHOEK, GT; ABBRUSCATO, F; WICHER, V. Detection of *Treponema pallidum* in early syphilis by DNA amplification. *J Clin Microbiol* ,1992;Feb;30(2):496-497.
28. ZENKER, PN;BERMAN, SM. Congenital syphilis: trends and recommendations for evaluation and management. *Pediatr Infect Dis*,1991; 10:516-522.

Endereço para Correspondência:

EDUARDO BRANDÃO

Fiocruz / IFF(Instituto Fernandes Figueira)

Av. Rui Barbosa 716,4º andar – Secretaria Acadêmica

Flamengo, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 22250-020

E-mail: ebrandao@ism.com.br

Assine DST

**DST - JORNAL BRASILEIRO DE
DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS**

ISSN: 0103-4065

ASSINATURA ANUAL – 6 NÚMEROS

Individual R\$ 60,00 – Institucional R\$ 80,00

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: mipmaur@vm.uff.br www.uff.br/dst/

DETECÇÃO E TIPAGEM VIRAL PARA PAPILOMAVÍRUS HUMANOS : PROGRESSOS RECENTES E PERSPECTIVAS CLÍNICAS*

HUMAN PAPILLOMAVIRUS DETECTION AND TYPING: RECENT PROGRESS AND CLINICAL PERSPECTIVES

Cecília T Bigio¹, Fabiano A Barboza², Silvia MB Cavalcanti³

RESUMO

A biologia molecular e tecnologias relacionadas tiveram um avanço espetacular nos últimos anos, ao contrário da microscopia de rotina. A contribuição dos testes de DNA para HPV como triagem de mulheres com anormalidades de baixo grau ou diagnóstico impreciso em esfregaços de colo uterino parece ser valiosa, auxiliando na conduta clínica. O uso em larga escala dos testes para HPV necessita de estudos prospectivos em andamento utilizando grandes populações de pacientes de rotina clínica. É esperado que os resultados tragam dados para as expectativas em relação ao valor dos testes para HPV na triagem de precursores de câncer de colo uterino, sua contribuição na triagem diagnóstica de pacientes com laudos de citologia inconclusivos e para o controle de qualidade da excelência em citopatologia.

Palavras-chave: Papilomavírus humanos, neoplasia, câncer, biologia molecular

ABSTRACT

The molecular biology and related technologies had made impressive advances in the last decades, differently from routine optical microscopy. The contribution of those recent DNA tests to the detection of HPV in screening female low grade lesions and inconclusive diagnosis in cervical smears are valious, improving clinical management. The large scale use of HPV test still needs prospective studies evaluating greater populations of clinical routine. It is worth to expect that the new data will clarify the usefulness of HPV detection in screening cancer precursors, contributing in diagnostic screening of patients at higher risk for cancer and to help in improve citopathology as a quality control.

Keywords: Human papillomavirus, neoplasia, cancer, molecular biology

ISSN: 0103-4065

DST – J bras Doenças Sex Transm 14(4): 32-35, 2002

INTRODUÇÃO

Avanços da biologia molecular, nas últimas décadas, aumentaram indubitavelmente nossa compreensão da relação entre o Papilomavírus Humano (HPV) e a neoplasia cervical. No começo dos anos oitenta, a biologia molecular trouxe informações principalmente sobre a interação vírus-célula e sua relação com a carcinogênese. Posteriormente, foram identificadas alterações morfológicas induzidas pelo vírus e, mais recentemente, passamos a utilizar potentes testes de detecção viral para diagnosticar alterações compatíveis com HPV, o que tem sido o centro das atenções científicas.

Em estudos utilizando técnicas de mensuração viral foi confirmado que determinados tipos de HPV são a causa central de desenvolvimento do câncer cervical e seus precursores. Além disso, tecnologias desenvolvidas nessa área promoveram avanços na nossa compreensão do processo preciso de detecção e tipagem do HPV bem como na investigação e diagnóstico de lesões relacionadas com o vírus (para revisão – Ferenczy, 1995)¹. Este artigo faz uma revisão sobre os

testes de HPV desenvolvidos, seus protocolos de investigação e diagnóstico, assim como dos controles de qualidade dos estudos patológicos e citológicos do vírus.

MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO DO DNA DO HPV

Há várias técnicas disponíveis para demonstrar a presença do DNA dos HPVs. O teste de hibridização por *Southern Blot* vem sendo usado em vários experimentos laboratoriais e é, ainda, o padrão ouro para detecção do DNA do HPV. Este teste tem alta sensibilidade e pode detectar uma única cópia viral por célula. Além disso, este teste distingue os diferentes tipos de HPV. Por ser complexa, consumir muito tempo e necessitar de tecidos a fresco, essa técnica é imprópria para uso clínico. A hibridização por *Dot Blot* é a simplificação do Método de *Southern Blot*. O *Dot Blot* é fácil de usar, de baixo custo e possui sensibilidade similar à do *Southern Blot* (Schiffman, 1991)². O *Food and Drug Administration* - FDA dos Estados Unidos aprovou o uso clínico dos testes de *Dot Blot*, de nome comercial *Virapapã* e *Viratypeã* (*Digene Diagnostics Inc., Silver Spring, MD*). Amostras para detecção do DNA dos Papilomavírus têm sido coletadas com auxílio de escova cervical e um tubo coletor para o transporte. O teste *Virapapã* usa um limite de 3 pg/ml de amostra.

1 Bolsista de Iniciação científica – Projeto PIBIC- UFF/CNPq

2 Bolsista de Iniciação científica – Projeto PIBIC- UFF/CNPq

3 Professora Adjunta da Disciplina de Virologia – MIP/CMB/CCM-UFF

*Trabalho financiado pelo CNPq e pela FAPERJ

Utiliza-se de um coquetel radioativo de RNA do vírus dos tipos 6, 11, 18, 31, 33 e 35. O *Viratype* distingue tipos de baixo risco (6 e 11) daqueles de alto risco (16 e 18) e de risco intermediário (31,33,35). Para se aumentar a sensibilidade de detecção do DNA do HPV, este tem sido aprimorado com a adição de 7 novos tipos de HPV, que foram mais recentemente descritos. São eles: 42, 43, 44 (baixo risco), 51, 52, 45 e 56 (risco intermediário/alto). Esses 14 tipos são os mais encontrados nos cânceres e pré-cânceres de colo e de outras regiões do trato genital baixo. Recentemente desenvolvido pela *Digene Diagnostics Inc.*, está a tão falada captura híbrida de DNA viral. Esse teste possui 18 tipos de HPV associados em dois grupos: baixo e alto risco. A Captura Híbrida utiliza a técnica de hibridização sanduíche, na qual um híbrido, formado por DNA de HPV da lesão com RNA complementar do mesmo é capturado por um anticorpo anti-híbrido e o complexo é colocado em reação com fosfatase alcalina e substrato quimioluminescente. A luz emitida sofre uma leitura em espectrofotômetro, dando uma medida precisa. O teste detecta presença ou ausência de DNA do papilomavírus, quando tipos virais de baixo ou alto risco oncogênico estão presentes, e fornece medidas quantitativas dos tipos presentes, embora sua significância clínica não esteja ainda determinada. A sensibilidade da Captura Híbrida é semelhante à da Hibridização com *Southern Blot* (Ferency, 1995)¹.

Outros métodos de detecção do DNA de HPV utilizam a tecnologia de Hibridização *in situ* (Enzo) com amostras não radioativas de HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35) em tecidos histológicos embebidos em parafina. A técnica permite uma avaliação da relação entre o HPV e a morfologia dos espécimes histológicos. Como a sensibilidade da Hibridização *in situ* é de 20 a 50 vírus por célula, resultados positivos têm valor clínico (Lorincz, 1989)³.

A mais sensível técnica de detecção de HPV é, sem dúvida, a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR com Primer L1). Esse método é baseado na amplificação enzimática *in vitro* do DNA do HPV. Neste, o primer de consenso, L1, é usado para a detecção de um gene do vírus. A princípio, a quantidade de cópias mínima detectada do vírus é de uma unidade, mas, na prática, esse valor sobe para cerca de 100 vírus. O PCR é relativamente fácil de usar, os resultados possuem leitura mecânica, não subjetiva, o que permite diferenciação de tipos. Sua alta sensibilidade é potencialmente uma desvantagem, uma vez que a contaminação cruzada entre amostras pode ocorrer, representando um alto índice de resultados falsos positivos. No entanto, a importância clínica da detecção de baixa quantidade de vírus na amostra ainda não está muito clara. Hoje, o PCR não é ainda uma tecnologia molecular padronizada, ainda não está sendo aprovada para detecção clínica de DNA do Papilomavírus pelo FDA, mas é uma grande ferramenta diagnóstica (Schiffman, 1992)⁴.

Desconsiderando o teste utilizado, a presença do HPV é influenciada por vários fatores, incluindo idade, fase do ciclo menstrual, hormônios exógenos e imunocompetência. Altos índices de detecção foram observados em mulheres jovens, grávidas e/ou imunossuprimidas. Em todas essas situações, a replicação viral está altamente ligada a cargas virais elevadas, levando a uma grande probabilidade de detecção do DNA viral.

REGRAS CLÍNICAS PARA TIPAGEM DO HPV

A importância clínica do teste viral pode ser observada em três aspectos:

- investigação de mulheres com alto risco de terem lesões pré-malignas;
- investigação de mulheres com alterações de baixo grau em seus esfregaços citológicos que têm tipos de HPV de alto risco;
- promoção de controle de qualidade de diagnósticos histológicos e citológicos.

INVESTIGAÇÃO UTILIZANDO TESTES DE DETECÇÃO DE HPV

A investigação de uma doença requer que o teste ou testes empregados possuam alta sensibilidade e especificidade de detectá-la. Sensibilidade se refere ao número de pacientes com a doença que têm resultado positivo no teste em questão enquanto que especificidade mede a proporção de pacientes com resultados positivos que possuem mesmo a doença em questão. A citologia de colo uterino, por tanto tempo utilizada como teste de triagem para detectar doença cervical, demonstrou altos índices de resultados falso-negativos (baixa sensibilidade), assim como falso-positivos (baixa especificidade), com índices de 20% e maiores de 15%, respectivamente. A utilização dos testes de detecção do DNA do HPV poderia reduzir os índices de falso-positivos e falso-negativos dos testes e citologia, o que é um forte apelo já que tem sido vistas altas taxas de carcinoma invasivo em mulheres jovens. Para reduzir os numerosos falso-negativos e falso-positivos, pesquisadores sugerem uma rotina combinada de citologia com testes de detecção de DNA viral (Reid e Lorincz, 1991)⁵.

Em um estudo, Sherman *et al* (1994)⁶ observaram que testes de detecção viral aumentou o número de pacientes doentes de 68% (utilizando somente a citologia) para 89% (utilizando os dois exames). No entanto, esse estudo inclui mulheres com uma história de esfregaços anormais e não somente a população de mulheres sob triagem de rotina. Teoricamente, pacientes com lesões cervicais, mas com esfregaço cervical negativo, devem fazer o teste de detecção de DNA viral e vice-versa. Resultados de estudos recentes mostraram vários problemas nessas futuras combinações. O maior fator limitante foi a dificuldade em aconselhar as mulheres com infecção latente pelo vírus. Estão essas mulheres em risco de desenvolver uma neoplasia intra-epitelial cervical. Se estão, deveriam fazer colposcopia ou serem acompanhadas por esfregaços cervicais em intervalos inferiores aos normalmente recomendados (Cox *et al*, 1992)⁷.

Mais recentemente, o valor diagnóstico de testes virais para detectar precursores de alto grau de câncer cervical foi demonstrado em ensaios clínicos utilizando o novo kit de captura híbrida. Esses estudos incluem mais de 800 mulheres com colposcopia prévia sugestiva de células escamosas atípicas com significado indeterminado (ASCUS) ou Lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau (LSIL). A sensibilidade do teste viral misto, utilizando as 18 sondas ou somente 9 (de risco oncogênico intermediário/alto), para detectar NIC de alto grau, atingiu máximo de 70 a 85%. Quando o teste de detecção de DNA viral foi usado em conjunto com a

citologia, os níveis de detecção de NIC foram de 93 a 100%. Estes estudos, assim como os mencionados anteriormente, foram realizados em populações já sabidamente positivas e, portanto, não se pode extrapolá-los para populações sob triagem de rotina (Cox et al, 1992; Wright et al, 1995)⁸.

O custo – benefício dos testes de detecção do DNA viral pode talvez melhorar com o aumento de sua especificidade. Isso pode ser feito limitando o uso para mulheres com idade maior que 35 anos ou com alta persistência ou, ainda, positivas para vírus de alto potencial oncogênico bem como com lesões de alto grau e, finalmente, pacientes com alto risco de desenvolver lesões de alto grau, como pacientes HIV-positivo. Nessas situações, um simples teste positivo é considerado com maior significância clínica do que nas adolescentes e menores de 20 anos, porque isso sugere fortemente a presença de doença persistente ou infecção latente por HPV (Schiffman, 1992)⁴.

A prevalência de infecção latente por HPV em mulheres acima de trinta anos é inferior a 10% e menos da metade destas estão associadas com vírus de alto risco oncogênico, como os tipos 16, 18, 45 ou 56. Observando a problemática do controle citológico negativo, pacientes com teste de DNA positivos ou mulheres com infecção persistente e alteração de baixo grau possuem um baixo risco de desenvolver lesões significantes, enquanto que aquelas com altos níveis de DNA do vírus talvez possuam alto risco de desenvolver NIC (Cox et al, 1995)⁹. Koutsky et al. (1992)¹⁰, em seu estudo de corte de 241 mulheres, encontrou uma incidência cumulativa de CIN de alto grau em dois anos, estando 28% entre aquelas com persistência de testes de DNA positivos versus 3% entre aquelas com teste de DNA negativo. Outros estudos indicaram um risco elevado a NIC de alto grau, detectável à citologia relacionado àqueles resultados positivos no teste de DNA que perduram por 2 a 8 anos (Cavalcanti et al, 2000)¹¹.

Isto mostra que mulheres com citologia negativa com altos níveis de HPV de alto risco oncogênico talvez se beneficiem com um exame colposcópico, e, se a doença não for encontrada, talvez devam ser acompanhadas por 5 anos, de 6 em 6 meses, para a procura de NIC em estágios iniciais. Curiosamente, o risco de NIC retorna para níveis controlados depois de 5 anos de positividade. Essas mulheres podem, então, retornar aos seus exames de rotina. Quantificar o DNA do HPV na amostra talvez seja importante para se avaliar se lesões sub-clínicas estão aptas a produzir mais cópias virais do que infecções latentes, e testes virais que quantificam o DNA, como o PCR, podem ser úteis para diferenciar processos infecciosos. Como um todo, a epidemiologia e os dados moleculares suportam os valores preditivos da quantificação dos testes de DNA em pacientes com citologia negativa com infecções latentes persistentes com altos níveis de DNA viral (Koutsky et al, 1992)¹⁰.

TRIAGEM DIAGNÓSTICA PARA HPV

Um dos maiores debates em patologia do colo uterino hoje está concentrado na conduta clínica de pacientes com resultados incertos, inconclusivos e baixo grau de neoplasia (LSIL) em esfregaços corados pela técnica de Papanicolaou. Uma corrente recomenda colposcopia para todas as pacientes com diagnóstico citológico de atipia com base nos

seguintes critérios: 1- Uma parcela significativa (7-20%) das pacientes com ASCUS/LSIL apresentam na histopatologia lesões NIC de alto grau e 2- terapia para lesões intraepiteliais estão amplamente difundidas e tem grande eficácia. A outra corrente recomenda o acompanhamento ao invés de colposcopia e tratamento das pacientes com diagnóstico citológico de neoplasia de baixo grau. Segundo essa corrente mais de 60% das lesões de baixo grau na citologia regredem espontaneamente, não são lesões teciduais iniciais, mas na realidade representam falsos-positivos da citologia de condições benignas ou variações normais do epitélio, por exemplo, metaplasias escamosas.

O sistema de Bethesda¹² foi criado para eliminar a confusão no diagnóstico, reduzir erros da citologia e exames excessivos e desnecessários, pois traz um sistema de terminologia da citologia padronizado e simplificado. As duas principais categorias nesse esquema de classificação são ASCUS e LSIL. A primeira substitui a classe II de Papanicolaou e a segunda classe III de Papanicolaou (displasia leve, CIN I, atipia colicitótica com ou sem displasia, atipia condilomatosa e efeito HPV). Infelizmente, classificações não necessariamente melhoram a excelência do diagnóstico, e não houve redução de falso-positivos com a introdução da nova terminologia.

Para remediar esta situação, foram propostas duas opções para apurar de forma mais acurada o que realmente é patológico. Uma opção é treinar mais colposcopistas com alto grau de excelência. Porém, excelência em colposcopia só se adquire após longo treinamento, e a interpretação da colposcopia é baseada em critérios subjetivos. A precisão diagnóstica e a capacidade de reprodução de lesões de baixo grau é de regular a pobre. Uma segunda estratégia seria o uso de um teste baseado em medidas objetivas para que mulheres com esfregaços ASCUS/LSIL fossem identificadas como de alto risco para a presença ou o desenvolvimento de NIC de alto grau. Somente essas pacientes seriam submetidas à colposcopia, enquanto que as outras seriam acompanhadas com exames citológicos repetidos (Ferenczy, 1995)¹.

Métodos potencialmente interessantes seriam os testes para HPV como os ensaios de DNA sistema HPV ProfileTM (dot blot), a hibridização in situ e a captura híbrida. Os estudos que usaram esta tecnologia mostram um alto grau de sensibilidade quando associada à citologia. Estudos recentes com pacientes com esfregaços corados pelo Papanicolaou apresentando discretas anormalidades, a combinação da citologia com teste de DNA para HPV (usando qualquer dos testes de hibridização) teve uma sensibilidade de 93/100% para detectar NICs de alto grau (Terry et al, 2000). Finalmente, o teste utilizando sondas de vírus com alto e médio potencial oncogênico identificaria pacientes com LSIL que estão sob risco de evoluírem para alto grau CIN. Em estudo prospectivo 29% das pacientes com lesões morfológicas de baixo grau mas com vírus de alto potencial oncogênico 16/18 evoluíram para NIC III/Ca (Cavalcanti et al., 2000)¹¹.

Testes de biologia molecular para HPV tornam as decisões na conduta clínica (colposcopia x acompanhamento) mais fáceis, baseando-as em critérios objetivos, ao invés de critérios morfológicos e de colposcopia arbitrários. Segundo esse protocolo de triagem intermediária, somente mulheres com esfregaços com diagnóstico de ASCUS/LSIL e teste

positivo para HPV com alto potencial oncogênico seriam indicadas à colposcopia. As pacientes cujo teste de HPV fosse negativo, e apresentassem aspecto normal da cérvix não teriam indicação para colposcopia (Cox *et al*, 1992)⁷.

CONTROLE DE QUALIDADE COM O TESTE VIRAL

Estudos de correlação viral demonstraram quanto maior for a alteração morfológica na citologia ou na histologia, maior é o grau de positividade para HPV. Em um estudo recente utilizando cinco patologistas e *Southern blot* e PCR para detectar DNA de HPV, foi observado 100% de correlação entre o diagnóstico definido de lesão *intra-epitelial* escamosa (SIL) confirmado pela equipe, e detecção de DNA de HPV. Do mesmo modo, ausência de atipia significativa foi associada com baixa frequência de DNA de HPV, e a medida que a frequência fosse aumentando, crescia paralelamente a probabilidade de SIL. Portanto o teste de detecção viral contribui para: 1- permitir ao patologista avaliar sua precisão diagnóstica. 2- ensinar residentes a reconhecer critérios de alterações morfológicas relacionadas ao HPV. 3- controle do diagnóstico do laboratório de citologia. Vale saber que em vários estudos, 10-20 % de resultados positivos para HPV, mas negativos na citologia foram reclassificados como positivos em revisões (Kurman *et al*, 1994)¹⁴.

CONCLUSÃO

A biologia molecular e tecnologias relacionadas tiveram um avanço espetacular nos últimos anos, ao contrário da microscopia de rotina. A contribuição dos testes de DNA para HPV como triagem de mulheres com anormalidades de baixo grau ou diagnóstico impreciso em esfregaços de colo uterino parece ser valiosa, auxiliando na conduta clínica.

O uso em larga escala dos testes para HPV necessita de resultados de estudos prospectivos em andamento utilizando grandes populações de pacientes de rotina clínica. É esperado que os resultados tragam dados para as expectativas em relação ao valor dos testes para HPV na triagem de precursores de câncer de colo uterino, sua contribuição na triagem diagnóstica de pacientes com laudos de citologia inconclusivos e para o controle de qualidade da excelência em citopatologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FERENCZY A. Viral testing for genital human papillomavirus infections. *Int J Gynecol Cancer* (5): 321-328. 1995.
2. SCHIFFMAN MH, BAUER HM, LORINCZ AT, *et al*. Comparison of *Southern Blot* hybridization and polymerase chain reaction methods for detection of human papillomavirus DNA. *J Clin Microbiol* (29): 573-577. 1991.
3. LORINCZ AT. Detection of human papillomavirus testing. *Diag Clin Test* (27): 28-37. 1989.
4. SCHIFFMAN MH. Validation of hybridization assays: correlation of filter in situ, *Dot Blot* and PCR with *Southern blot*. In: Munoz N, Bosch FX, Shah KV, *et al.*, eds. *The Epidemiology of Human Papillomavirus and Cervical Cancer*, IARC Scientific Publication No 119. Oxford: Oxford University Press, 169-179. 1992.
5. REID R, LORINCZ AT. Should family physicians test for human papillomavirus infection? An affirmative view. *J Fam Pract* (32): 183-188. 1991.
6. SHERMAN ME, SCHIFFMAN MH, LORINCZ AT, *et al*. Toward objective quality assurance in cervical cytopathology: correlation of cytopathologic diagnosis with detection of high risk HPV types. *Am J Clin Pathol* (102):182-187. 1994.
7. COX JT, SCHIFFMAN MH, WINZELBERG AJ, PATTERSON JM. An evaluation of human papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinic. *Obstet Gynecol* (80): 389-395. 1992.
8. WRIGHT TC JR, SUN XW, KOULOS J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with lowgrade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* (85): 202-210. 1995.
9. COX JT, LORINCZ AT, SCHIFFMAN MH, SHERMAN ME, CULLEN A, KURMAN RJ. HPV testing by hybrid capture is useful in triaging women with a cytologic diagnosis of ASCUS. *Am J Obstet Gynecol* (85): 312-321. 1995.
10. KOUTSKY LA, GALLOWAY DA, HOLMES KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol rev* (10): 122-163. 1992.
11. CAVALCANTI, SMB; ZARDO LG; PASSOS MRL; OLIVEIRA LHS. Epidemiological aspects of Human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *J Infection* 2000 (40): 80-87.
12. National Cancer Institute National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnostic. *JAMA* (262): 931-934. 1989.
13. TERRY G; HO L; CUSICK J; LOHNAS IM; LORINCZ A. Detection of High-Risk HPV types by the hybrid Capture 2 test. *J Med Virol* (65): 155-162. 2001
14. KURMAN 1994 KURMAN RJ. Integrim guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA* (271): 1866-1869. 1994

Endereço para correspondência:

SILVIA MB CAVALCANTI

Departamento de Microbiologia e Parasitologia/CMB/CCM-UFF
Rua Prof. Ernani Pires de Mello, 101, Centro,

Niterói - 24210-030, RJ, Brasil

E-mail: silviabc@ism.com.br

DST5

V CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

A GENTE SE VÊ NO RECIFE EM 2004

29 de agosto a 01 de setembro

FATORES IMUNOGENÉTICOS ENVOLVIDOS NA PROGRESSÃO PARA A AIDS

IMMUNOGENETIC FACTORS INVOLVED IN THE PROGRESSION TO AIDS

Ana Paula M Fernandes¹, Maria Alice G Gonçalves², Elucir Gir³, Eduardo A Donadi⁴

RESUMO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) é uma doença caracterizada pela progressão para graves infecções oportunistas e neoplasias resultantes da progressiva imunossupressão adquirida após a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A variedade de padrões temporais para iniciação e progressão para a Aids leva-nos à hipótese da existência de vários fatores desencadeadores da doença. Fatores genéticos tais como os alelos de histocompatibilidade (HLA) têm sido associados com a rápida ou a lenta progressão da doença, podendo ser utilizados como marcadores imunogenéticos a fim de predizermos o tipo de evolução da doença.

Palavras-chave: HLA, HIV/Aids, fatores imunogenéticos

ABSTRACT

Acquired immunodeficiency syndrome (Aids) is a disease characterized by the progression towards opportunistic infections and neoplasia due to the progressive acquired immunosuppression after Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection. The variety of temporal patterns from the initiation of HIV infection to the progression of aids make us believe in the hypothesis of several factors involved in the development of the disease. Genetic factors, such as *Human Leukocyte Antigen* (HLA) have been associated with rapid or slow progression of the disease, and may be utilized as immunogenetic markers in order to predict the evolution of the disease.

Keywords: *VIH/aids, HLA, immunogenetic factors*

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 14(4): 36-38, 2002

INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresenta um amplo espectro clínico, incluindo desde quadros assintomáticos até formas plenamente manifestas que podem evoluir para a morte. Por tratar-se de uma doença de conhecimento recente, tanto a velocidade de progressão da infecção, assim como a probabilidade da doença se manter em formas estáveis ainda não está claramente definida.¹ Uma alta prevalência de infecção pelo HIV em indivíduos assintomáticos, especialmente oriundos de populações vulneráveis, tem sido demonstrada através de inquéritos soro-epidemiológicos. O portador assintomático representa, portanto, a grande maioria dos indivíduos infectados pelo HIV.² A real probabilidade de o portador assintomático evoluir para o estágio de doença ainda não está bem estabelecida.³

Após o diagnóstico de infecção pelo HIV, variações no padrão de progressão para Aids, têm sido descritas por vários autores,⁴⁻⁶ porém os mecanismos precisos envolvidos na iniciação e progressão da doença, com evolução mais rápida ou mais lenta, ainda não estão totalmente elucidados. Estudos recentes sugerem um mecanismo de ação multifatorial, envolvendo participações de fatores genéticos, imunológicos e ambientais.^{7,8}

Atualmente, a presença de indicadores laboratoriais de imunodeficiência, tais como a contagem de células T CD4+ e a quantificação da carga viral são os principais parâmetros utilizados para se identificar o status dos pacientes com infecção pelo HIV.⁹ Apesar de ser considerada como um marcador clássico de progressão, a contagem de células T CD4+ apresenta uma grande variabilidade intra- e interindividual, principalmente quando os níveis encontram-se > 200 células/mm³, dificultando a sua valorização nas fases mais precoces da infecção.¹⁰

Segundo dados da literatura mundial, aproximadamente 10% dos portadores do HIV progridem para a Aids em cerca de seis meses a dois anos (rápidos progressores). No extremo oposto, aproximadamente 5-10% mantêm-se assintomáticos, com níveis de linfócitos T CD4+ estáveis por cerca de 10 anos (não progressores).¹¹⁻¹⁶

¹ Profª Assistente do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP

² Pós-Doutoranda do Departamento de Clínica Médica, Divisão de Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

³ Profª Associada do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP

⁴ Prof. Associado do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Enquanto que os fatores de risco associados à progressão da doença e ao tempo de vida dos indivíduos infectados pelo HIV ainda estão fracamente definidos,^{4,5} os estudos dos fatores imunogenéticos confere novos conhecimentos sobre a patogenia da infecção pelo HIV.¹⁷⁻²⁰

Este artigo traz uma breve revisão da diversidade imunogenética que afeta a susceptibilidade da infecção e progressão para a Aids.

REVISÃO DA LITERATURA

Alguns marcadores moleculares têm sido associados à susceptibilidade ou à proteção em relação à rápida progressão para a Aids, entre esses, o Complexo Principal de Histo-compatibilidade (CPH). Este complexo é composto pelo conjunto de genes responsável pela codificação das moléculas de histocompatibilidade em uma determinada espécie, sendo chamado no ser humano de sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*).

Localizado no cromossomo 6, o CPH compõe o conjunto de genes mais polimórficos até então conhecido, ou seja, eles possuem uma grande variedade de alelos que são responsáveis pela diversidade de moléculas HLA expressas nos diferentes tipos celulares. As moléculas HLA podem ser categorizadas em dois grupos: -classe I (HLA-A, -B e -C) e -classe II (HLA-DR, DQ e -DP), tendo como principal função a apresentação de peptídeos provenientes de agentes infecciosos para os linfócitos T CD8+ e CD4+, respectivamente.¹⁹

O polimorfismo (diversidade de alelos) dessas moléculas determina a especificidade dos peptídeos que serão apresentados às células T, definindo, por conseguinte, o padrão de resposta imunológica às doenças infecciosas.²¹

Várias teorias têm sido propostas para explicar as associações entre os alelos HLA e a rápida progressão para a Aids.^{22,23} Um possível mecanismo seria a diversidade das moléculas HLA na apresentação dos peptídeos do HIV aos linfócitos T específicos e na indução de uma resposta imune apropriada.

TOMIYAMA²⁴ aventou a hipótese de que os indivíduos portadores de determinadas moléculas HLA, ao apresentarem os peptídeos virais de maneira mais apropriada, desenvolveriam progressão mais lenta para a Aids. Em contrapartida, aqueles portadores de moléculas HLA, que apresentam os peptídeos virais inadequadamente, não induziriam resposta imunológica apropriada, e, por conseguinte, apresentariam rápida progressão para a Aids. Um exemplo típico é o caso da molécula HLA-B35 que foi relacionada com a rápida progressão e com a apresentação deficiente de peptídeos do HIV aos linfócitos T CD8+.

Se por um lado, dois haplótipos HLA-A1-Cw7-B8-DR3-DQ2 e HLA-A11-Cw4-B35-DR1-DQ1 foram descritos em casos de rápida progressão para a Aids, associados à diminuição da contagem de linfócitos T CD4+ e ao aumento da carga viral,²⁵⁻³⁸ por outro lado, os alelos HLA-B44, HLA-B55 e HLAB1*5701 foram relacionados com a lenta progressão para a doença.^{6,39}

Outros marcadores imunogenéticos têm também sido associados à resistência para adquirir a infecção e para a progressão da doença, sendo os receptores de quimiocinas, CCR5 e CXCR4, os mais estudados atualmente. Quimiocinas

são proteínas solúveis que têm como função o direcionamento e o tráfego de células para os locais de infecção, para que a resposta imunológica seja deflagrada.

A fim de se consumir a infecção pelo HIV, os receptores virais necessitam interagir com as moléculas CCR5 e CXCR4 das células hospedeiras, sendo estas, portanto utilizadas como co-receptores para a penetração do HIV (na qual a molécula CD4+ é o principal receptor para o vírus).^{40,41}

Os receptores CCR5 e CXCR4 são responsáveis pelo tropismo celular do HIV, sendo considerados linfocitotrópicos, os vírus que se acoplam aos co-receptores CXCR4 (infectando linfócitos T CD4+) e macrófagotrópicos, aqueles que se acoplam aos co-receptores CCR5 (infectando células dendríticas, macrófagos e células T).⁴²

Alguns autores sugeriram que a resistência à infecção pelo HIV em indivíduos com alto risco de exposição ao vírus ocorra devido à deleção de alguns aminoácidos do co-receptor CCR5, dando origem a uma variante não funcional deste receptor. Indivíduos homocigóticos para essa deleção apresentam maior resistência à aquisição da infecção pelo HIV e à progressão para a Aids.⁴³⁻⁴⁵ A deficiência heterocigótica da deleção do CCR5 pode conferir proteção contra a transmissão sexual da infecção pelo HIV e uma taxa razoavelmente pequena de progressão da doença.⁴⁶

CONCLUSÃO

Estudos dos fatores imunogenéticos das doenças infecciosas, como a Aids, apontam para importância de mecanismos protetores e patogênicos, associados com a susceptibilidade para aquisição da infecção e a subsequente evolução clínica. Tais mecanismos podem determinar padrões específicos de respostas imunes, tanto humorais quanto celulares. Pesquisas futuras nesta área poderão propiciar o desenvolvimento de intervenções profiláticas e terapêuticas mais eficazes, assim como fornecer subsídios para o desenvolvimento de vacinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HOGAN CM, HAMMER SM. -Host determinants in HIV infection and disease. Part I: cellular and humoral immune responses. *Ann Intern Med*, 134 (9Pt1): 761-776, 2001.
- NASCIMENTO A. -AIDS uma epidemia em mutação. *Radis/Fiocruz*, 1996.
- http://www.aids.gov.br
- MELLORS JW, RINALDO CR, GYPTA P, et al. -Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, 272 (5265): 1167-1170, 1996.
- HO WZ, LI YH, ZHU XH, et al. - Induction of HIV-1 expression in chronically infected promonocytic cells cocultured with human lung fibroblasts. *Clin Immunol Immunopathol*, 80 (2): 171-178, 1996.
- SORRENTINO AH, MARINIC K, MOTTA P, et al. -HLA class I alleles associated with susceptibility or resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection among a population in Chicago province, Argentina. *J Infect Dis*, 182(5):1523-1526, 2000.
- O'NEIL SP, NOVEMBRE FJ, HILL AB, et al. -Progressive infection in a subset of HIV-1 positive chimpanzees. *J Infect Dis*, 182(4):1051-1062, 2000.
- REYNES J, PORTALES P, SEGONDY M, et al. -CD4+ T cells surface density as a determining factor of virus load in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*, 181(3):927-932, 2000.
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. -Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*; 41: 1-19, 1992.
- http://www.riscobiologico.org
- LIFSON AR, BUCHBINDER SP, SHEPPARD HW, et al. -Long-term hu-

- man immunodeficiency virus infection in symptomatic homosexual and bisexual men with normal CD4 lymphocyte counts: immunologic and virologic characteristics. *J Infect Dis*, 163 (5): 959-965, 1991.
12. SHEPPARD HW, LANG W, ASCHER MS, *et al.*-The characterisation of non-progressors: long-term HIV-1 infection with stable CD4 T cells levels. *AIDS*, 7 (9): 1159-1166, 1993.
 13. PHAIR JP. -Keynote address: variations in the natural history of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 10 (8): 883-885, 1994.
 14. CAO Y, QIN L, ZHANG L, *et al.*-Virologic and immunologic characterisation of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 332 (4): 201-208, 1995.
 15. PANTALEO G, MENZO S, VACCAREZZA M, *et al.*-Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 332 (4): 209-216, 1995.
 16. HAYNES BF. -New frontiers of immunotherapy for HIV. *Lancet*, 348 (9041): 1531-1532, 1996.
 17. ROHN WM, LEE YJ, BENVENISTE EN. -Regulation of class II MHC expression. *Crit Rev Immunol*, 16(3):311-30, 1996.
 18. ROGER M. -Influence of host genes on HIV-1 disease progression. *FASEB*, 12 (9): 625-632, 1998.
 19. ROE DL, LEWIS RE, CRUSE JM. -Association of HLA-DQ and -DR alleles with protection from or infection with HIV-1. *Exp Mol Pathol*, 68(1):21-28, 2000.
 20. SAIFUDDIN M, SPEAR GT, CHANG C, *et al.*-Expression of MHC class II in T cells is associated with increased HIV-1 expression. *Clin Exp Immunol*, 121(2):324-331, 2000.
 21. ASHTON-RICKARDT PG, Tonegawa S. -A differential-avidity model for T-cell selection. *Immunol Today*, 15:362-66, 1994.
 22. JUST JJ. -Genetic predisposition to HIV-1 infection and acquired immune deficiency virus syndrome: a review of the literature examining associations with HLA. *Hum Immunol*, 44 (3): 156-169, 1995.
 23. WESTBY M, MANCA F, DALGLEISH AG. -The role of host immune responses in determining the outcome of HIV infection. *Immunol Today*, 17 (3): 120-126, 1996.
 24. TOMIYAMA H, MIWA K, SHIGA H, *et al.*-Evidence of presentation of multiple HIV-1 cytotoxic T lymphocyte epitopes by HLA-B*3501 molecules that are associated with the accelerated progression of AIDS. *J Immunol*, 158 (10): 5026-5034, 1997.
 25. KASLOW RA, DUQUESNOY R, VANRADEN M, *et al.*-A1, Cw7, B8, DR3 HLA antigens combination associated with rapid decline of T helper lymphocytes in HIV-1 infection. A report from the multicenter AIDS cohort study. *Lancet*, 335 (8695): 927-930, 1990.
 26. KASLOW RA, CARRINGTON M, APPLE R, *et al.*-Influence of combination of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med*, 2 (4): 405-411, 1996.
 27. CAMERON PU, MALLAL AS, FRENCH MA, *et al.*-Major histocompatibility complex genes influence the outcome of HIV infection. Ancestral haplotypes with C4 null alleles explain diverse HLA associations. *Hum Immunol*, 29 (4): 282-295, 1990.
 28. FABIO G, SMERALDI RS, GRINGERI A, *et al.*-Susceptibility to HIV infection and AIDS in Italian haemophiliacs is HLA associated. *Br J Haematol*, 75 (4): 531-536, 1990.
 29. KAPLAN C, MULLER JY, DOINEL C, *et al.*-HLA associated susceptibility to acquired immune deficiency syndrome in HIV-1 seropositive subjects. *Hum Hered*, 40 (5): 290-298, 1990.
 30. LOUI LG, NEWMAN B, KING MC. -Influence of host genotype on progression to AIDS among HIV infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 4 (8): 814-818, 1991.
 31. ITESCU S, MATHUR-WAGH U, SKOVVAN ML, *et al.*-HLA-B35 is associated with accelerated progression to AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 5 (1): 37-45, 1992.
 32. ITESCU S, ROSE S, DWYER E, *et al.*-Certain HLA-DR5 and DR-6 major histocompatibility complex class II alleles are associated with a CD8 lymphocytic host response to human immunodeficiency virus type 1 characterised by low lymphocyte viral strain heterogeneity and slow disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91 (24): 11472-11476, 1994.
 33. DONALD JÁ, RUDMAN K, COOPER DW, *et al.*-Progression of HIV related disease is associated with HLA DQ and DR alleles defined by restriction fragment length polymorphisms. *Tissue Antigens*, 39 (5): 241-248, 1992.
 34. KLEIN MR, KEET IP, D'AMARO J, *et al.*-Associations between HLA frequencies and pathogenic features of human immunodeficiency virus type 1 infection in seroconverts from the Amsterdam cohort of homosexual men. *J Infect Dis*, 169 (6): 1244-1249, 1994.
 35. MCNEIL AJ, YAP PL, GORE SM, *et al.*-Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease. *QJM*, 89 (3): 177-185, 1996.
 36. JUST J, CASABONA J, BERTRAND J, *et al.*-MHC class II alleles associated with clinical and immunological manifestations of HIV-1 infection among children in Catalonia, Spain. *Tissue Antigens*, 47 (4): 313-318, 1996.
 37. KEET IP, JANSSEN M, VEUGELERS PJ, *et al.*-Longitudinal analysis of CD4 T cells counts, T cell reactivity and human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in persons remaining AIDS-free despite CD4 cells counts <200 for >5 years. *J Infect Dis*, 176 (3): 665-671, 1997.
 38. CARRINGTON M, NELSON GW, MARTIN MP, *et al.*-HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science*, 283(5408):1748-1752, 1999.
 39. MIGUELES AS, SABBAGHIAN MS, SHUPERT WL, *et al.*-HLA-B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 14:97(6):2709-2714, 2000.
 40. CONNOR RI, SHERIDAN KE, CERADINI D, *et al.*-Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1 infected individuals. *J Exp Med*, 185:621-628, 1997.
 41. MOORE JP, TRKOLA A, DRAGIC T. -Coreceptors for HIV 1 entry. *Curr Opin Immunol*, 9:551-562, 1997.
 42. UNUTMAZ D, LITTMAN DR. -Expression pattern of HIV 1 coreceptors on T cells: implications for viral transmission and lymphocyte homing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:1615-1618, 1997.
 43. LIU R, PAXTON WA, CHOE S, *et al.* -Homozygous defect in HIV coreceptor accounts for resistance of some multiply exposed individuals to HIV 1 infection. *Cell*, 86:367-377, 1996.
 44. SAMSON M, LIBERT F, DORANZ BJ, *et al.*-Resistance to HIV 1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokines receptor gene. *Nature*, 382:722-725, 1996.
 45. SMITH MW, DEAN M, CARRINGTON M, *et al.*-Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variations on HIV-1 infection and disease progression. *Science*, 277:959-965, 1997.
 46. PASI KJ, SABIN CA, JENKINS PV, *et al.*-The effects of the 32-bp CCR-5 deletion on HIV transmission and HIV disease progression in individuals with haemophilia. *Br J Haematol*, 111(1):136-142, 2000.

Endereço para correspondência:

ANA PAULA M FERNANDES

Av. Bandeirantes 3900, Monte Alegre

CEP 14040-902

E-mail: anapaula@eerp.usp.br

Visite nossa página
www.uff.br/dst/

DST 5, RECIFE 2004
www.dstbrasil.org.br

APRESENTAÇÃO DE RESUMOS SELECIONADOS

19th INTERNATIONAL PAPILLOMAVIRUS CONFERENCE
1 A 7 DE SETEMBRO, 2001, FLORIANÓPOLIS, SC – BRASIL

A infecção causada pelo Papilomavírus Humano é conhecida desde a antiguidade. No entanto, a sua relação com as lesões intra-epiteliais cervicais só foi devidamente estabelecida em 1976 através dos trabalhos de Meisels e colaboradores. Posteriormente, os estudos epidemiológicos demonstraram nítida relação do HPV com as lesões invasoras. Neste particular Bosch e colaboradores, evidenciaram que mais de 95% dos casos de câncer do colo do útero contém DNA-HPV.

Embora o avanço dos conhecimentos tenha sido muito significativo, a impossibilidade de cultivo do HPV limitou, de certa forma, o desenvolvimento da pesquisa clínica. A introdução na década de 70 dos métodos moleculares por Zur Hausen e colaboradores, o aprimoramento e a descomplicação da utilização desses métodos permitiu o avanço definitivo da pesquisa do HPV como fator necessário na carcinogênese do Trato Genital Inferior, em especial do colo do útero.

O crescente interesse do clínico sobre o conhecimento desses métodos e a sua aplicação na clínica com o devido senso crítico da utilização dos mesmos, permitiu estreitamento na relação entre pesquisadores da bancada e aquele.

A partir desse claro interesse tanto do pesquisador quanto do clínico ensejou a criação da *International Papillomavirus Society* (IPVS), atualmente presidida por Thomas Broker, motivando a realização dos vários even-

tos envolvendo, ao mesmo tempo, ginecologistas, dermatologistas, urologistas, citologistas, patologistas, imunologistas, virologistas, epidemiologistas dentre outros, com o intuito de juntos, discutirem os avanços epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, pertinentes a infecção pelo HPV nos diferentes sítios humano.

De 1 a 7 de setembro de 2001, na cidade de Florianópolis, Brasil foi realizada a *19th International Papillomavirus Conference* abordando todas as áreas anteriormente referidas. O evento foi organizado por *Luísa L. Villa (Brasil), Gustavo Amestoy (Argentina) e Eduardo L. Franco (Canadá) e patrocinado por Roche diagnostics, Merck, Sarp & Dohme vaccines, GlaxoSmithKline e 3M Pharmaceuticals, Children Vaccine Program at Path, Cytoc Corporation e Ludwig Institute for Cancer Research*. Contou com apresentação de 202 comunicações orais e de 312 pôsteres.

No entanto, com a realização de workshop clínico durante dois dias, foi dada especial atenção às patologias do trato genital inferior HPV-induzidas, onde foram discutidos os aspectos mais atuais da infecção ano-genital.

Com a finalidade de difundir os tópicos ali debatidos sobretudo entre aqueles que embora interessados não puderam comparecer àquele evento, selecionamos os que julgamos serem de maior interesse para os clínicos para serem divulgados no DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis.

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 14(4): 39-51, 2002

GUTEMBERG ALMEIDA

Professor Adjunto do Instituto de Ginecologia da UFRJ
Professor Titular da Faculdade de Medicina de Valença

ISABEL CHULVIS DO VAL

Professora Adjunta da Faculdade de Medicina de Valença

EDITORES CONVIDADOS

EPIDEMIOLOGIC EVIDENCE

F.X. Bosch

Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer, Institut Català d'Oncologia, Hospitalet Llobregat Barcelona, Spain

STATE OF THE ART EVIDENCE ON THE ROLE OF CERTAIN HPV IN THE ETIOLOGY OF THE DISEASE.

The evidence relating HPV infections to cervical cancer includes a large and consistent body of studies indicating a strong and specific role of the viral infection in all countries where investigations have taken place. The association has been recognized as causal in nature by a number of international review parties since the early 90's (IARC 1992, IARC 1995, National Institutes of Health 1996).

Nucleic Acid Amplification Techniques (NAT) regularly identifies HPV DNA in 90-95% of the cervical cancer specimens both squamous cell and adenocarcinomas. Detailed investigations of the few cervical cancer specimens that appear as HPV DNA negatives in every series has been conducted and the results strongly suggest that these are largely false negatives. The reasons of non-detection are attributable to: a) poor quality of the specimen, poor preservation or absence of cancer tissue b) HPV DNA integration into cellular DNA with increased target fragmentation and c) NAT technology, notably length and target sequences of the b globin probes and of the HPV type specific probes. (Bosch et al. 1995, Walboomers et al. 1999).

HPV TYPES

Of the more than 35 HPV types found in the genital tract, some 10 (HPV types 16,18,31,33,35,45,51,52,58 and 59) have been adequately evaluated as high risk types in relation to invasive cervical cancer. For all of them, risk estimates were greater than 30 (range 35-350) strongly suggesting that these associations are causal in nature (Muñoz et al. HPV2000, abstract 053 reported in Bosch et al. 2001).

HPV 16 accounts for some 50% to 60% of the cervical cancer cases in most countries, followed by HPV 18 (10-12%) and HPV 31 and 45 (4-5 % each). Cervical adenocarcinomas showed a slightly different distribution and the most common types are HPV 16 (some 45%) HPV 18 (some 40%) and HPV 45 and 59 (4-5 % each).

In series of women without cervical lesions, (corresponding to controls in most case control studies or ad-hoc HPV prevalence surveys from the general population) the HPV type specific distribution embraces a much larger series of viral types. HPV 16 remains again the most common type (some 20 %) followed by HPV 18 (some 10%) HPV 45 (some 8%) HPV 59 (some 2 %) and smaller proportions of some 30 additional HPV types. Many of these rare types are occasionally found in controls and still convey a high risk for cervical cancer. (Muñoz et al., abstract 53 and Bosch et al. abstract 64 reported in Bosch et al. 2001).

It is of interest to notice that the geographical variation in type distribution has not been fully documented. Some recent studies from areas where little work has been done in the past suggest that some additional variability could be

expected. For example, high rates of HPV 35 and 58 in the general population in Mozambique is now being reported (X Castellsague et al. submitted). New technical developments are also describing high frequencies of multiple HPV infections that were most probably undetected by previous testing systems (J Kornegay special contribution).

Finally, studies on HPV variants (variation within HPV types affecting down to one nucleotide of the viral genome) are beginning to unveil that the risk of some HPV 16 variants (non-european like) may differ from that of the HPV 16 European prototype (Xi et al. 1997, Hilldesheim et al. 2001). The geographical distribution of HPV variants is still being described and its relevance for HPV testing and for vaccine developments is still uncertain.

COHORT STUDIES

Cohort studies have consistently shown that HPV infections precede by some 10-15 years the development of cervical cancer. In addition to HPV DNA detection, additional markers of neoplastic progression includes HPV type, estimates of the viral load, persistency of the viral detection (as determined by repeated sampling) viral integration and possibly the presence of other environmental factors and some, less known, host factors. Most importantly, close follow up of cohorts of women investigated as to their HPV status have established that 1) the presence of HPV DNA is necessary for the development and persistency of cervical neoplasm and 2) that disappearance of the viral DNA predicts regression of the neoplastic cells, (Ho et al., 1995 & 1998, Koutsky et al. 1992, Nobbenhuis et al. 1999, Wallin et al. 1999). even at a stage of HGSIL (Meijer et al 2001 pc). The latter (i.e identification of HGSIL that is scheduled to spontaneous regression) may prove to be of substantial importance in the evaluation of screening methods and tests. Additional markers may be developed that provide information on morphologically identical lesions with opposite prognosis. To this respect, viral load, viral integration or markers of viral and cellular genetic interaction may prove to be of value.

Understanding of the time intervals of transient infections is likely to be of critical importance to define how best to use HPV testing in screening programs. From various sources it has been estimated that the mean duration of transient infections for most high risk viral types seems to follow a normal distribution with averages is in the order of 8 months and that HPV16 may perhaps double this interval. This seems to be consistent in both high risk and low risk countries (Ho 1998; Koutsky et al., 1992; Franco et al., 1999).

Cohort studies are also indicating that infection with one HPV type does not confer protection against novel infections with phylogenetically related HPV types or with other HPV types (Thomas et al. 2000, Liaw et al. 2001).

CASE CONTROL STUDIES

The IARC research program on HPV organized a series of case control studies in different countries, mostly in areas at high risk for invasive cervical cancer. To date, this represents the largest data set on invasive cancer in high-risk countries and a major source of reference data.

Preliminary results on the pooled analyses of studies

in nine countries, including some 2288 invasive squamous cell carcinomas, 141 adenocarcinomas and 2513 matched controls were presented at the 18th International Papillomavirus Conference (Bosch et al. 2001). The adjusted Odds Ratios (the factor by which the risk of cervical cancer of a given woman is multiplied if HPV DNA is detected) for HPV DNA detection was OR= 83.3 (95%CI: 54.9-105.3). Type specific risk estimates were as follows: HPV 16: OR= 182; HPV 18: 231; HPV 45 OR= 148; HPV 31 OR= 71.5; HPV 33 OR=77.6; HPV 35 OR=34.8; HPV51, OR= 42.7; HPV 52 OR= 145.7; HPV 58 OR= 78.9; HPV 59 OR= 347.3. The estimates of the attributable fraction AF %, (the proportion of disease that is related to HPV DNA) in most studies range from 90 to 98%.

The magnitude and the consistency of these estimates indicate that the association is one of the strongest identified for any human cancer making the case for claiming a necessary cause of the disease (i.e. that HPV negative cervical cancer cases are extremely rare). (Walboomers et al. 1999).

HPV AND PRE INVASIVE CERVICAL NEOPLASM

In developed countries and in areas where screening programs are operational, invasive cervical cancer is a relatively rare disease and most diagnosis are achieved at earlier stages (i.e. Carcinoma in Situ, HGSIL or CIN III). Several studies in both developed and developing countries have also shown that HPV is related to these precursor lesions with the same strength (as measured by the magnitude of the ORs) than the more advanced invasive cancers. (Schiffman et al. 1993, Bosch et al. 1993, Olsen et al. 1995, Moreno et al. 1995, Liaw et al. 1995, Kjaer et al. 1996, Herrero et al. 2000). As the HPV detection methods developed, the prevalence of HPV DNA in LGSIL / HGSIL increased steadily to levels of 80-90%. In fact, the very high prevalence observed in recent studies promoted the notion that HPV testing would not be suitable for triage of LGSIL (ALTS study group). A substantial part of the variability observed across studies is related to variability in the definition of the pre neoplastic lesions rather than variability in HPV testing.

OTHER RISK FACTORS FOR CERVICAL DYSPLASIA AND CERVICAL CANCER

Before HPV was investigated, epidemiological studies identified a series of factors as being more prevalent in cases of cervical cancer than in their control groups. This was the case for different sexual and reproductive behavioral traits, use Oral Contraceptives (OC), smoking or history of venereal infections, typically Herpes virus type 2. The ORs observed for such associations were in the range 1 to 3 and the results were inconsistent across studies. Having unveiled the very strong associations with HPV, all these putative additional factors require reevaluation.

Most investigators have attempted such reevaluation by restricting the comparison of the relevant exposures in cases of cervical cancer - most of which were shown to be HPV-positive- with their HPV-positive controls (women in the same age groups from the same underlying population, with HPV infection but without cancer). Preliminary results of the case control studies included in the IARC program were reported at the 18th International Papillomavirus Conference and identified long term use of oral contraceptives

as an environmental risk factor for HPV infected women. According to these results, users of Ocs for 5+ years and HPV DNA positive are at a 4-fold increased risk that equally HPV exposed women without Ocs exposure. The results are equally valid for cervical adenocarcinoma (Moreno et al. and Bosch et al. quoted in Bosch et al., 2001). Other factors that probably play a role are exposure to HIV infections and advanced immunosuppression, (IARC, 1996) therapeutic immunosuppression post transplant, exposure to Chlamydia Trachomatis (Anttila et al., 2001) and perhaps smoking .

ENVIRONMENTAL CO-FACTORS IN HPV CARCINOGENESIS

Xavier Castellsagué

Institut Català d'Oncologia, Barcelona, Spain

Epidemiological and natural history studies have shown that despite the high prevalence of cervical HPV infections in sexually active women, only a small fraction of women infected with oncogenic HPV types will eventually progress to high-grade intraepithelial lesions (HSIL) and cervical cancer (CC). As infection by oncogenic genital HPVs is a necessary cause of CC, it has been assumed that there must be an important role of co-factors, which acting in conjunction with HPV, influence the risk of transition from cervical HPV infection to cervical malignancy.

Candidate co-factors may be classified into three groups: a) environmental co-factors, including parity, oral contraceptives (OC) use, tobacco smoking, co-infection with HIV or other STDs, and diet; b) HPV-related co-factors, such as genotype, co-infection with other types, HPV variants, viral load, and viral integration; and, c) host co-factors such as HLA, and immune response-related co-factors. The purpose of this presentation is to summarize and review the evidence of the role of environmental co-factors in HPV carcinogenesis.

Ideally, the study of environmental HPV co-factors for cervical cancer requires a study group known to be exposed to HPV. Thus, this review will mainly focus on the key studies that, using reliable HPV DNA detection methods, reported associations with co-factors within a well-defined HPV-positive group. These include: a case-control of CIN from the Portland (USA) cohort (Schiffman *et al.*, 1993), a US case-control study of CIN3 and CC (Lacey, Jr. *et al.*, 1999); a case-control study of ASCUS, LSIL and HSIL from the Copenhagen cohort (Kruger-Kjaer *et al.*, 1998); a case-control study of CIN3 from the Manchester cohort (Deacon *et al.*, 2000); a case-control study of HSIL and CC from the Costa Rica cohort (Hildesheim *et al.*, 2001); and a sero-epidemiologic case-control study within a cohort of Nordic women (Koskela *et al.*, 2000). Preliminary results are also presented from

the pooled analyses of the International Agency for Research on Cancer (IARC) case-control studies conducted in Spain, Colombia, Brazil, The Philippines, Thailand, Morocco, Peru, and Paraguay (IARC, in press).

High *parity* has consistently been found in most case-control studies to be associated with both CC and carcinoma in situ (CIS). Most of the major studies restricting the analy-

sis to HPV-positive women report an increased risk for CC or HSIL with increasing number of pregnancies. In the IARC study—which included 1853 cases and 255 controls, all positive for HPV DNA—, women with 7 or more full-term pregnancies had a 4-fold increase in the risk of developing CC as compared to nulliparous women (OR=3.8, 95% CI, 2.7-5.5). Risk of HSIL/CC significantly increased with increasing number of live births in the Costa Rica study, which included 146 HPV-positive cases and 843 HPV-positive controls. A similar trend was also found among HPV positive women in the Portland CIN study. A borderline association with CIN3 was found in the Manchester study. The Copenhagen case-control study, which included 71 HPV-positive cases and 155 HPV-positive controls, did not detect an effect of parity on HSIL, but this could be due to the low parity of the study population. Hormonal, traumatic and immunological hypotheses have been put forward as biologically plausible mechanisms to explain this association, but because of the concordance of effects with OC use, hormonal influences can be considered one of the most promising candidates in the search for HPV co-factors.

Use of *oral contraceptives* (OC) has also been found to be associated with CC in many, but not all, epidemiological studies. Among HPV positive subjects, the Manchester study, which compared OC use among 199 cases of CIN3 and 181 controls, found an OR of 1.5 (95% CI, 0.8-2.9) for 8-year or more of OC use. The two US studies did not find an increased risk for CIN or CC, but the study by Lacey found a moderate association with cervical adenocarcinoma in situ. The Copenhagen study found a RR of 3.8 (95% CI, 1.0-4.0) for women using OCs for 9 or more years. In contrast, the pooled data from the IARC study among HPV-positive women show that use of OCs for 5 or more years may be a co-factor that increases up to 4-fold the risk of CC. In the Costa Rica study, an increased risk was found only among women with less than 3 pregnancies. Hormonal-related mechanisms may influence the progression from pre-malignant to malignant cervical lesions by promoting integration of HPV DNA into the host genome. Alternatively, OCs might act by facilitating HPV infection or persistence.

The effects of *smoking* have been well studied in many case-control studies and show a moderate and statistically significant association with CIN and ICC, even after taking into account the strong effects of HPV. These findings are consistent with those found for ever smoking among HPV positive women in the IARC study (OR=2.2), the Costa Rica study (OR=2.3 for current vs. never), the Portland study (OR=2.7 for CIN 2-3), the Copenhagen study (OR=1.9 for current vs. never), and the Manchester study (OR=2.2). The fact that tobacco-specific carcinogen N-nitrosamines have been detected in the cervical mucus of smokers (Prokopczyk *et al.*, 1997) further strengthens the hypothesis of a synergistic action between cigarette smoking and high-risk types for the development of high-grade CIN and CC.

HPV Infection with other *STDs* has inconsistently been associated with CC. A case-control study provided sero-epidemiologic evidence that past infection with *C. trachomatis* conferred an increased risk for subsequent development of CC (OR=2.2, 95% CI, 1.3-3.5) after adjustment for, or stratification by HPV exposure (Koskela *et al.*, 2000). The IARC

studies show that, among HPV positive women, the effects of *C. trachomatis* and *HSV-2* seropositivity are modestly associated with CC risk (OR=1.6, and OR=1.7, respectively). In contrast, *HIV* positive women have consistently been shown to be at an increased risk of developing cervical SIL when compared with their HIV-negative counterparts. Women infected with both HIV and HPV are at a much higher risk of SIL than women infected with either of the two viruses separately (La Ruche *et al.*, 1998). Consistent with these findings, evidence is also accumulating for a higher risk of anal squamous intraepithelial lesions among HIV-positive women (Holly *et al.*, 2001). As HIV infection is related to an immunocompromised state, these findings underscore the importance of host's immunological co-factors in HPV carcinogenesis. Concerning co-factors that may distinguish high-grade lesions from invasive CC, two studies provide strong evidence that, except for age, both CIN3 and CC share the same risk-factor profile (Moreno *et al.*, 1995; Thomas *et al.*, 2001).

Other putative, although less consistently identified co-factors include nutritional factors, socioeconomic-related variables, and genital hygiene.

In summary, based on the largest epidemiological studies that using sensitive HPV DNA detection methods allowed for the strong effect of HPV by means of restriction to HPV-positive women, high parity, long-term OC use, smoking, and HIV co-infection are the most consistently identified environmental co-factors likely to influence the risk of progression from cervical HPV infection or its benign lesions to CC.

THE ROLE OF HPV AND COFACTORS IN CERVICAL CANCER: THE IARC STUDIES

Nubia Muñoz,¹ * F. Xavier Bosch,² Victor Moreno,² Jennifer Smith,¹ Martyn Plummer,¹ Rolando Herrero,³ Cristina Bosetti,⁴ and Silvia Franceschi for the IARC Multi-Centric Cervical Cancer Study Group (1) International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; (2) Institut Català d'Oncologia, Barcelona, Spain; (3) Costa Rica Cancer Institute, San José, Costa Rica; (4) Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano, Italy

Background: In the current scenario in which HPV is considered as a necessary but not a sufficient cause of cervical cancer, the role of cofactors should be envisioned either influencing the acquisition of HPV or the progression from HPV infection to cancer. We currently believe that a stratified analysis restricted to HPV DNA-positive women is the best strategy to identify cofactors influencing the rare progression of HPV infection to cancer. **Objective:** To assess the role of cofactors influencing the progression from HPV infection to cervical cancer. **Methods:** A pooled analysis of 10 IARC case-control studies on cervical cancer (eight studies on invasive cervical cancer and two on carcinoma *in situ*) was conducted. It included 1,853 cases (1,465 squamous-cell carcinomas and 135 adenocarcinomas/ adenosquamous carcinomas) and 255 control women, all positive for HPV DNA at PCR-based assays. Women were interviewed with a standardized questionnaire, and provided cervical specimens and blood samples. Associations with the follo-

wing cofactors were investigated: contraceptive use, parity and other reproductive factors, tobacco smoking, antibodies to herpes simplex virus type-2 (HSV-2) and to *Chlamydia trachomatis*. Pooled odds ratios (ORs) were computed by unconditional multiple logistic regression models and adjusted for sexual and non-sexual confounding factors. The 95% confidence intervals were estimated by treating the OR as floating absolute risks. **Results:** Use of oral contraceptives (OCs) for five or more years was associated with a four-fold increase in the risk of cervical carcinoma (OR = 4.0; 95% CI = 2.0-8.0) (Moreno *et al.*, submitted). Women with 7 or more full-term pregnancies (FTP) also had a 4-fold increase in risk compared to nulliparous women (OR = 3.8; 95% CI = 2.7-5.5) (Muñoz *et al.*, submitted). The proportion of women who have used OCs for more than 5 years and who have had more than 5 FTP was small in our study population (8% among cases and 3% among controls), but they showed a nearly 12-fold increased risk for cervical cancer. A two-fold increase in risk was observed in ever-smokers compared to non-smokers (OR = 2.2; 95% CI = 1.5- 3.2) (Plummer *et al.*, in preparation), as well as in women with antibodies to HSV-2 (OR = 1.7; 95% CI = 1.1- 2.6) and to *Chlamydia trachomatis* (OR = 1.6; 95%CI = 1.1-2.4) (Smith *et al.*, in preparation). Most of the above associations were found for both squamous-cell carcinoma as well as for the most rare types (adenocarcinoma and adenocarcinoma). **Conclusions:** Long-term use of OCs and high parity increase the risk of progressing from HPV infection to cervical cancer. A modest increase in risk was also observed for smoking, HSV-2 and *C. trachomatis*. The role of host and viral factors (genetic susceptibility, immune response, HPV variants and viral load) remain to be identified.

CRITICAL VIEW ON MORPHOLOGICAL METHODS TO ASSESS HPV INFECTIONS

Mark Sherman

National Cancer Institute, Bethesda, MD

Historical Perspective

Great progress has been made since Ayre's descriptions of HPV infection as "nearcarcinoma" in 1951 and Koss and Durfee's description of "koilocytosis" in 1956. Direct evidence linking the koilocyte to HPV accumulated over ensuing years using electron microscopy, immunohistochemistry and molecular techniques. However, the central role of HPV in cervical carcinogenesis remained unproven until the 1990's and consequently, koilocytotic atypia and dysplasia were viewed by many as representing separable infectious and neoplastic processes respectively until about a decade ago. Once HPV was established as the cause of cervical cancer, the pathologic distinction between viral changes and dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia (CIN)) became moot. This trend was strengthened by widespread implementation of the Bethesda System in the US, which included the term "low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)" to designate both koilocytotic atypia and mild dysplasia / CIN I, thereby formally unifying these findings. Finally, natural history studies suggesting that most HPV infections in young women spontaneously regress (Ho GY *et al* N Engl J Med 1998) has led to increasing emphasis on recognizing and treating

high-grade squamous intraepithelial lesions (HSILs) and identifying safe means for following women with LSIL.

Diagnostic Accuracy and Reliability of LSIL / CIN 1

The accuracy and reliability of cytologic interpretations of LSIL have improved in the last 5-10 years. In a review performed in the early 1990's, HPV DNA was detected in 94% of women with cytologic LSIL between 16 to 28 years of age compared to only 53% among those 40 years old and above (Schiffman MH *et al* J Natl Cancer Inst 1993;85:1868). The poor specificity of LSIL interpretations in older women suggested that morphologic mimics of HPV led to cytologic misclassification in parallel with the declining prevalence of infection. However, recent data from the ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) indicate that the specificity of LSIL cytologic diagnoses may have improved. In ALTS, oncogenic types of HPV DNA were detected in 83% of women with community cytologic smears interpreted as LSIL, including detection of HPV 16 in nearly 25% of women. Notably, only 18% of these women were over age 30 (ALTS Group J Natl Cancer Inst 2001;92:397). In ALTS, 68% of thin-layer LSIL interpretations rendered by clinical center pathologists were confirmed in the first masked review performed by the pathology quality assurance group compared to only 43% of biopsy diagnoses of CIN 1 rendered by the clinical centers (Stoler MH *et al* JAMA 2001;285:1500). Thus, cytologic interpretations of productive HPV infection seem more reliable than histologic ones. In contrast, the QC panel agreed with 47% of thin-layer interpretations of HSIL and 77% of biopsy diagnoses of CIN 2 or worse, suggesting that histopathologic diagnoses of high-grade disease are more reproducible than cytologic ones.

Atypical Squamous Cells (ASC)

Management of equivocal cytology previously termed "atypical squamous cells of undetermined significance" and now provisionally re-named as "atypical squamous cells (ASC)" in the last revision of the Bethesda System remains central to cancer prevention. In some laboratories, ASC is the most common antecedent of biopsy confirmed CIN 2 or 3 (Kinney WK *et al* Obstet Gynecol) reflecting the extreme frequency of this interpretation. A comparison of two recent College of American Pathologists surveys has demonstrated an increase in "ASCUS" reporting from 2.8% in 1993 to 4.5% in 1996 (Arch Pathol Lab Med 2000). The histologic diagnoses at enrollment for 1,149 women with "ASCUS" triaged to immediate colposcopy in ALTS were CIN 1 in 14.5%, CIN 2 in 6.3% and CIN 3 in 5.1%. Approximately 55% of women with ASCUS tested positive for oncogenic types of HPV DNA, including about 96% of those with histologic CIN 3 (Solomon D *et al* J Natl Cancer Inst 2001;93:293). An additional finding from ALTS is that pathologists can identify a small subset of ASC (perhaps 5%) that reflects an extremely high risk for oncogenic HPV infection and a significant risk for underlying histologic CIN 2 or 3 (Sherman ME *et al* Am J Clin Pathol 2001). Based on ALTS and other studies, the draft of the revised Bethesda System proposes to dichotomously stratify ASC into cases mainly suggestive of LSIL (ASC of undetermined significance (ASC-US)) and ones suggestive of HSIL (ASC-H). ASC-US is a numerically large group associated with a low risk per patient for CIN 2 or 3, but most

women with ASC who have an underlying CIN 2/3 will have ASC-US. The risk per woman with ASC-H will be much higher, but this small group will likely detect a minority of CIN 2/3.

Endo cervical Adenocarcinoma

Many pathologists think that a definitive cytologic interpretation of AIS is possible in some cases. Nonetheless, even cytologically suspected cases of AIS are usually reported as atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS). Paradoxically, most serious lesions associated with AGUS show squamous rather than glandular differentiation. Management of suspected glandular lesions is difficult because some gynecologists think that only a cone can safely exclude a lesion in the endocervical canal. Accordingly, better management strategies for AGUS are needed, but comparatively few biomarker studies have been performed in women with these findings. Furthermore, the relatively poor results of cytologic screening for cervical adenocarcinoma is concerning and knowledge of the pathogenesis of these tumors is limited. Milder degrees of endocervical abnormality than AIS are generally not recognizable microscopically and problems with both false positive and false negative interpretations are problematic, suggesting that improved diagnosis and management of glandular lesions is an important area for future research.

EVIDENCE FOR THE EFFICACY OF CYTOLOGIC SCREENING AND QUALITY ASSURANCE

Euphemia McGoogan

Lothian University Hospitals NHS Trust, Department of Pathology University Medical School, Teviot Place, EDINBURGH EH8 9AG.

No randomised control trials have been undertaken for cervical screening. Nonetheless the effectiveness of cytologic screening programmes in reducing mortality from and incidence of cervical cancer was well established.

Wilson and Jungner set out the principles and practice for successful screening for any disease in 1968. For screening to be effective, the condition should pose an important health problem; the natural history should be well understood; there should be a recognisable latent or early stage; treatment of the early or latent stage should be more successful than treatment started later; there should be a suitable test; the test should be acceptable to the population; screening should be repeated at intervals determined by the natural history of the disease; there should be adequate facilities for the diagnosis and treatment of any abnormalities detected; the chance of physical or psychological harm should be less than the chance of benefit; the cost of case finding (including diagnosis and subsequent treatment) should be economically balanced against the benefit it provides.

Cervical cancer meets most of these criteria. However, it is important that cervical screening programmes have organised quality control of all parts of the programme including: compliance of women, smear taking, laboratory interpretation, colposcopy and follow-up, office and administrative systems; and that evaluation and monitoring of the whole programme is organised in terms of incidence and mortality

rates at the level of the total target population among those attending and among those not attending.

To measure and improve the quality of a cervical screening programme, it is necessary to have: explicit standards; an information system which allows the necessary data to be collected; a quality assurance system which allows action to be taken should any programme fail to meet those standards.

The success of the NHS Cervical Screening Programme in the UK will be discussed with particular reference to these criteria. 83% of eligible women are screened regularly. Screening prevents 3,900 cases of cervical cancer each year and the invasive cancer rate has fallen from 16/100,000 women in 1986 to 8.9/100,000 in 1996. 1,300 lives are saved each year and the death rate continues to fall at 7% per annum. The aim of the current UK Pilots of liquid based cytology and reflex HPV testing to further improve the quality of the UK Cervical Screening Programme will also be discussed.

RELIABILITY OF MOLECULAR TECHNIQUES TO DIAGNOSE HPV INFECTION

Luisa Lina Villa

Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo, Brazil

Direct detection of HPV genomes in biological specimens can be achieved by a series of hybridization procedures that include Southern and dot blots, in situ hybridization, Hybrid Capture (DIGENE Co., Gaithersburg, MD, USA), polymerase chain reaction (PCR) and DNA sequencing. A variety of signal detection procedures are also available which can further impact in the performance of these assays. Some of these procedures have the potential to be automated, facilitating result interpretation and allowing their use in large-scale, population based studies. The sensitivity and specificity of the several methods available vary largely, but have improved considerably in the last decade, due to improvements related to reagents quality and stability, and accessibility to once considered sophisticated equipments. The only procedure potentially capable of recognizing all HPV types and variants present in the biological specimen is DNA sequencing of an amplicon obtained by consensus primers-PCR, either after cloning into plasmids or by direct sequencing of the PCR fragment. This methodology, however, is presently labor-intensive and requires expensive equipment if using an automated sequencer. Moreover, direct sequencing dot not seems to be suitable for identification of specimens containing multiple HPVs, since it will detect preferentially the over-represented type.

At present, HPV DNA tests validated in large trials and epidemiological studies are PCR protocols employing consensus primers and Hybrid Capture II (HC2) HPV DNA assay. The third generation of the latter assay is expected to be available soon. This system has a lower background, increased sensitivity and reduced cross-reactivity between HPV types. Furthermore, a highly automated device capable of running 700 samples per day based is under development. Several studies performed in the last decade employ consensus PCR that amplify a region of the highly conserved major viral capsid L1 gene, since it is potentially capable of detecting all mucosal HPV, with high sensitivity and specificity.

Analysis of the amplified products is generally performed by different hybridization protocols, but can also be done in an ELISA format, and ultimately can be coupled to cycle DNA sequencing. Another very sensitive and simpler approach consists of a reverse line blot hybridization of PCR products obtained with different consensus primers. These methods shall be available in the near future in automated, high-throughput, versions. HPV DNA quantification in the biological sample can be achieved by PCR-based methods, including Real-Time PCR.

The sensitivity and specificity of the several PCR-based methods available vary largely, depending mostly on the primers set, the size of the PCR product, reaction conditions and performance of the DNA polymerase used in the reaction, the spectrum of HPV types amplified and ability to detect multiple types, and accessibility of a type-specific assay. In most comparisons between HPV detection methods there is good to excellent agreement between tests performed with HC2, generic PCR employing MY09/11, PGMY09/11, GP5+/6+ and SPF systems (see references below). It is recognized, however, that any particular HPV detection method may undervalue the real prevalence of HPV in biological specimens, leading sometimes to type misclassification. Reference samples, validated reagents and standardized protocols are needed in order to increase reliability of HPV detection in both large epidemiological studies and vaccine trials.

EVIDENCE OF BENEFIT FOR CANCER SCREENING METHODS IN GENERAL: CERVIX VERSUS OTHER SITES

Eduardo L. Franco

McGill University, Montreal, Canada

Background: The Pap test is one of the first cancer screening tests and is undoubtedly the one with the best record of accomplishments in medical practice. Pap test screening targets mainly the detection and treatment of cervix cancer precursors, thus arresting neoplastic development within the cervical epithelium before it becomes invasive. The same rationale does not always apply to screening for other common cancer sites, many of which are not as accessible to cytomorphological probing as the uterine cervix. Many of the available cancer screening tests are able to detect cancer precursor lesions in the respective organs or sites, e.g., Pap test, mammography, sigmoidoscopy, oral exfoliative cytology, and skin examination, whereas the remainder are able to detect early invasive cancers. In this brief review I summarize the information on screening benefit for the available cancer tests. **Evidence-based public health:** The most persuasive arguments for the efficacy of screening come from randomized controlled trials (RCTs), investigations that take many years to complete, particularly if they focus on later endpoints in the natural history of cancer, such as invasive cancer or cancer-specific death. RCTs are not always feasible, however, because of ethical reasons — for example, when discovery of the intermediate endpoint is already an accepted basis for treatment, such as in high grade cervical lesions — or because they would have to be extremely large to the point of being impractical (e.g., rare cancers such as neuroblastoma). The new era of evidence-based medicine has spawned

a number of consortia specialized in reviewing and ranking published clinical and epidemiological evidence on a systematic basis. As far as effectiveness of cancer screening is concerned, proof of mortality reduction in RCTs is typically assigned the highest level of evidence. Lower levels of evidence are obtained from case-control and cohort studies and other information such as the incidence of cancer before and after introduction of a screening intervention. Outcome measures for determining screening efficacy are ranked from the most persuasive to the least persuasive as follows: 1) decrease in cause-specific mortality; 2) reduction in incidence of advanced stage cancers; 3) increase in survival; and 4) shift in disease stage. **Cervical cancer:** The evidence for Pap screening efficacy is based on the following sources: (i) epidemiologic studies that indicate that the risk of invasive cervical cancer is 2-10 times greater in women who have not been screened and that risk increases with time since last normal smear or with lower frequency of screening; (ii) population surveillance, which indicates that cervical cancer incidence and mortality rates have decreased following the introduction of screening in Scandinavian countries, in Canada, and in the US; (iii) reductions in incidence and mortality seem to be proportional to the extent of population coverage; and (iv) multiple national and international consensus panels worldwide. The weight of the evidence in favor of Pap cytology obviates the need to have its screening efficacy scrutinized further in an RCT. In fact, such a proposition would be ethically untenable given that the Pap test is a widely accepted medical procedure.

In spite of its success, Pap cytology has important limitations, paramount among which is its low sensitivity. False-negative smears have important medical, financial, and legal implications; the latter being a particularly acute problem in North America where false-negative smears are among the most frequent reasons for medical malpractice litigation. Conversely, despite the test's relatively high specificity, false-positive results are particularly common in populations with low prevalence of cervical precursor lesions and cancer. False-positive results lead to unnecessary and frequently invasive procedures. The solution to minimizing errors in cytology is to improve the quality of smear taking, slide processing, and overall diagnostic performance of cervical cytology, which incur high costs for a screening program. This situation has elicited interest from the medical technology industry in developing new tests for detecting cervical cancer precursors. Prominent among them is human papillomavirus (HPV) testing, which has been considered both as a screening test per se or as part of a colposcopy triage strategy to manage women with abnormal referral Pap smears. HPV DNA testing for high-risk HPV types has higher sensitivity to detect high-grade disease than cytology but the specificity is somewhat lower than that of Pap cytology, as the prevalence of HPV DNA positivity in asymptomatic women varies markedly and tends to be high in young women. At present, the cost of HPV testing may be a barrier to wider use. However, HPV DNA testing is a promising tool as a primary screening method in women over the age of 35. Regarding HPV testing as a triage approach, there is mounting evidence that it is of value in helping to decide the need for a colposcopy among women with equivocal referral Pap smears.

Other cancer sites: RCTs have been conducted for only a few of the more common screening techniques — mammography in breast cancer screening being the one most thoroughly studied in several trials worldwide with unequivocal evidence of benefit among women aged 50-69 years. Sufficient evidence for screening effectiveness from RCTs has been obtained also for guaiac-based fecal occult blood testing in colorectal cancer, with a 15%-21% reduction in mortality. Removal of adenomas found on sigmoidoscopy, particularly the ones with severely dysplastic areas, decreases subsequent colorectal cancer risk. As yet there is no evidence of benefit for the remaining screening tests in reducing cancer mortality but many continue to be investigated in a variety of study designs in clinical and population-based settings. Conclusive evidence of no benefit has been obtained for Pap cytology in endometrial cancer, for chest x-ray and sputum cytology in lung cancer, and for urinary metabolite tests in neuroblastoma.

ROLE OF HPV TYPING IN LSIL MANAGEMENT

Chris J.L.M.Meijer, Adriaan J.C.van den Brule, G. Denise Zielinski, Feja J.Voorhorst, René H.M. Verheijen, Theo J.M. Helmerhorst, Mariëlle A. Nobbenhuis, Frits A. de Schipper, Peter J.F. Snijders.

Dept of Pathology and Gynaecology VUMC Amsterdam, Dept of Gynaecology, Dijkzigt ziekenhuis Rotterdam, Dept of Gynaecology, district Hospital Walcheren, Vlissingen

Management of women with a cytological diagnosis of LSIL poses problems for the pathologist and gynaecologist. Firstly, the reproducibility of classification of this lesion is not more than 85%, and secondly, the clinical outcome for the individual woman is unknown. The gynaecologist circumvents these problems by following women with LSIL by repeating the smear within 6 months and when cytology remains abnormal women are referred for colposcopically directed biopsy. Histologically confirmed HSIL is only found in about 10% of women with cytologically LSIL. Therefore, follow up of women with LSIL seems unnecessary expensive and causes anxiety and stress in these women. Recent studies have shown that the persistent presence

of high-risk HPV (HR-HPV) is associated with persistence and progression of CIN lesions. Therefore, it has been advocated to use the presence of HR-HPV in the management of these lesions.

Next to identifying women with progressive LSIL on the basis of the presence of HR-HPV it is even more important to identify the women with regressive LSIL. Whether absence or clearing of HR-HPV in the latter women is associated with regression of the LSIL is unclear and asks for long term follow up studies.

In this presentation we will further restrict ourselves to women over 30 years of age since in Western countries women under this age mostly have a very low chance of developing CIN 3/cervical carcinoma. Moreover, the HPV prevalence is relatively high in women under the age of 30 years. The recent results of the ALTS trial already indicated that HPV detection for triage of younger women with LSIL is of limited

potential since a very high percentage of them (i.e. 82% for women with a mean age of 25 years) had HR-HPV positive smears. Recently, we completed two studies in which triage by cytology and HPV assessment has been studied. The studies concern two cohorts of women from Amsterdam and Vlissingen, respectively. In the Amsterdam cohort women with an abnormal cervical smear (n=353) were followed for a median period of 36 months by cytology, colposcopy and HR-HPV testing using the GP5+/6+ PCR-EIA test every 3-4 months. Women with HR-HPV negative smears at baseline never showed progressive CIN disease, but more importantly, women who cleared the HR-HPV infection showed regression of their CIN lesion.

In the Vlissingen study women with borderline and mild dyskaryosis (BMD; n=278) underwent colposcopy and when lesions were found biopsies were taken. If histology appeared >CIN 2 lesions were treated by LLETZ. All these women, treated or not, were followed for up to 4 years (median 24 months) by cytology, colposcopy and HR-HPV testing using hybrid capture 2 (HC 2) every 6 months. All except one of the CIN2/CIN3 lesions found at study entrance were present in women with HR-HPV in their cervical smear. The one exception was a woman with a HR-HPV negative smear who had a CIN 2 lesion. All further CIN2/CIN3 lesions found during follow up involved women with HR-HPV positive baseline smears. Women who cleared the HR-HPV infection showed regression of their CIN lesion. These results do not only confirm earlier studies that HR-HPV infection is associated with the presence and/or the development of CIN 3 lesions, but also extend these observations. They indicate that HR-HPV detection identifies:

A group of women (HR-HPV+) with an increased risk of having and developing CIN 3.

A group of women who do not have CIN 3 and will not develop CIN 3 (HR-HPV-) within the follow up time (up to 4 years).

Based on these results we have developed a study protocol for the management of LSIL in women over 30 years of age. Instead of following these women for 6 months to see whether they show regression of their lesion as evidenced by a normal cytological smear or by colposcopy we now test these women for HR-HPV. Women who

are HR-HPV positive are directly referred for colposcopy, whereas HR-HPV negative women are referred to the national screening program, because the risk of developing CIN 3 in the interval to the next screening round is very low. Alternatively, it is possible to wait for 6 months before referring the HR-HPV positive women for colposcopy, since the risk of progression to cervical carcinoma within this time interval is non-existing and about 30% of these HR-HPV positive women will clear their HPV infection and subsequently regress their LSIL. Whether the costs of a recall of these HR-HPV positive women do outweigh the profit of less referrals for colposcopically directed biopsy has still to be determined. Studies are now in progress to evaluate these guidelines in two cohorts of women with LSIL to reach a more definitive conclusion. This might help to prevent redundant follow up of women with regressive LSIL, to prevent overtreatment and to develop a direct see and treat protocol.

For women with ASCUS or women with BMD the re-

sults are more clear. Because of the much lower prevalence of HR-HPV in these women (varying from about 30% to 50%; 5,6) HR-HPV can be used for direct triage: HR-HPV negative women can be referred to the screening program whereas the HR-HPV positive women can be directly referred for colposcopy.

EVIDENCES OF BENEFITS FOR SYSTEMATIC TREATMENT OF LGSIL

Gustavo Amestoy

Gynecology Service, Hospital Universitario, Universidad Austral, Argentina.

The management of LGSIL is an important medical and economic issue. In developed countries the main problem in this topic is to decide the best conduct after a cytologic diagnosis of low grade abnormalities. But in Latin-America and other regions, where colposcopy, followed by biopsy when necessary, is used as screening test in addition to cytology, making decisions about what to do with a patient with an histologic diagnosis of LGSIL is frequent.

In order to answer the question "does systematic treatment of LGSIL by any technique reduce the incidence or mortality of cervical cancer?" we conduct Medline search using a high sensitive approach. There are no randomized controlled trials (RCT) or observational studies evaluating this intervention with incidence and mortality as primary outcomes.

In order to contribute to this topic, we can ask several questions addressing some points: What are we treating or following up?, is LGSIL a precancerous lesion? There any benefit in treating it? So, the first question is "is LGSIL accurately diagnosed?": The high inter-observer variability of histologic diagnosis of LGSIL, as was stated by Stoler and Schiffman based on the data of the ALTS and published recently in JAMA, is an important problem specially when we must evaluate the effectiveness of an strategy based on it.

The second important question is "which is the risk of developing Cervical Cancer, or at least a HGSIL, in a patient with a LGSIL confirmed by biopsy?: At this point, there is some well designed cohort studies about the natural history of LGSIL but may be some doubts about the reproducibility of the diagnostic and follow up methodology. There is consistent evidence showing that only 10 to 20% of these lesions will progress. However, studies showed a higher risk of progression in High Risk HPV (HR-HPV) positive patients, specially in persistent infections.

Finally, the last question would be "is there any evidence on the efficacy of treatment of LGSIL histologically diagnosed on the subsequent development of new lesions? ". At this point, considering the current evidence of HR-HPV infection as a necessary cause of Cervical Cancer, we conduct a search in Medline looking for RCT comparing the results of destructive or escisional treatment with negative results. However, a nonrandomized cost-effectiveness study conducted by Roland PY et al. shows that observation of mild dysplasia for regression provides the most cost-effective strategy compared with other strategies.

In conclusion, there is not available high quality evi-

dence for or against the systematic treatment of LGSIL, but a lot of indirect evidence suggests a potential benefit. Since this decision carries on a high economic and social impact, I think that the design of a multicentric RCT should be considered.

NATURAL HISTORY OF HSIL

J. Thomas Cox

Student Health Services, University of California at Santa Barbara, CA, USA

Beginning in the late 1960's, the prevalent theory regarding the development of high-grade cervical disease was that it was the consequence of progression from CIN I to CIN 2 to CIN 3 (Richart 1968, Kiviat 1996). However, recent longitudinal studies have documented emergent CIN 3 without a detectable preceding low-grade lesion (Koutsky 1992, Woodman 2001). Although a majority of low-grade lesions are secondary to high-risk HPV types, only a small and unpredictable number of dysplastic lesions progress to invasive cancer and most low-grade lesions are transient. Present theory, therefore, is that low-grade SIL is a separate manifestation of HPV infection whereas CIN 3 is a monoclonal precancer secondary to high-risk HPV (Koutsky 1992, Kiviat 1996, Moscicki 1998) with cellular changes that promote the accumulation of genetic damage. Accumulation of genetic damage may eventually lead to invasive cancer if the lesion persists long enough. In the US CIN 2 is grouped with CIN 3 into HSIL, whereas in most of the rest of the world, CIN 2 is either considered a separate entity or grouped with CIN 1. The complex process that leads to cellular transformation from simple HPV infection with high-risk HPV to HSIL and finally to invasion is uncommon even though infection with these types appears to occur in the majority of sexually active individuals. In this presentation we will discuss what is presently known about the development of HSIL and what places it on the threshold of invasion.

Recent longitudinal studies on the natural history of CIN 3

Recent longitudinal studies have confirmed that persistent HPV infection, particularly HPV 16, is the most important risk-factor for the development and maintenance of CIN 3. Nobbenhuis et al followed 353 women referred with cytology read as mild, moderate or severe dyskaryosis with repeat cytology, HPV tests and colposcopy every 3-4 months for a median of 33 months (Nobbenhuis 1999). Ninety-five percent of women (98 of 103) developing CIN 3 during follow-up were persistently HPV positive. Woodman and colleagues evaluated 1075 initially cytologically and HPV negative young women (median age 18) every 6 months for a median of 29 months (Woodman 2001). Overall, 44% of these initially HPV negative women became HPV positive within 3 years and 60% within 5 years. The most common HPV type found in those who developed high-grade CIN was HPV 16, but it was also the most common type detected overall. Fourteen women developed CIN 2 and 14 CIN 3 during follow-up. The majority of HPV 16 positive high-grade lesions developed

within 6 to 12 months from first detection of HPV. The median time from first detection of all types of HPV until detection of high-grade CIN was 26 months. Only 10 of the 28 high-grade lesions had any evidence of LSIL prior to the detection of CIN 2 or 3. Quantitative viral loads fluctuated with the natural history of the lesion. Low HPV levels usually appeared at the beginning and at the end of the sequence. When cytologic abnormality occurred, it almost always appeared during the phase of detection of high viral load.

Koutsky et al followed a cohort of initially cytologically normal but HPV 16 or 18 positive women over a period of 2 years, detecting CIN 2 or 3 in 39% (Koutsky 1992). Women positive for HPV 31, 33, or 35 had an intermediate progression rate of 22%. What do these longitudinal studies tell us? First, high-grade CIN often develops in a very short time-span from first infection with HPV. Second, very high viral loads occur during the natural history of emergence of high-grade CIN, but also occur during transient expression of low-grade disease, with lower HPV DNA levels detected early and late in the coming and going of these lesions. Third, most high-grade lesions appear to develop *de novo* without a preceding low-grade HPV lesion.

Factors in Development of HSIL

Multiple factors are likely to come together in the multistep progression to HSIL and eventually to carcinogenesis. These factors include the necessity for infection with a high-risk HPV type, perhaps variants of certain HPV types, interaction with cofactors that may either promote the virus, diminish the immune response, or directly be responsible for the accumulation of genetic damage, and interaction with host immune factors. For example, specific variants of HPV 16 have been shown to be more successful at promoting persistent infection than the more common prototype HPV 16, which may partially explain why these specific variants are more prone to produce high-grade lesions (Zehbe I, 1997). Another variable that may separate lesions likely to progress from those that are likely to regress may be the identification of inactivated tumor-suppressor genes in one or more of four chromosomal regions (3p, 4p, 4q, and 11q) (Larson AA, 1997). Functional inactivation of these tumor-suppressor genes is assumed by detection of loss of heterozygosity (LOH) of the chromosomal region where they reside. LOH in putative tumor-suppressor loci has been documented in 0% of CIN 1 lesions, 22% of CIN 2 lesions, 41% of CIN 3 lesions, and 88% of invasive cancers. Additionally, LOH studies of different regions of large or multifocal high-grade lesions in individual patients indicates loss of the same allele at each locus without exception. This finding strongly suggests that high-grade cervical intraepithelial lesions arise from a single precursor lesion and that loss of specific tumor-suppressor genes is an early event in the development of high-grade lesions. Many other studies support the monoclonal nature of HSIL. For example, Park and colleagues noted that histologic specimens containing both CIN 1 and CIN 3 were more likely to have different HPV types in each lesion than specimens with only one grade change from CIN 1 to CIN 2 (Park 1998).

Enomoto et al demonstrated monoclonality in 30/30 CIN 3 lesions (Enomoto 1997).

Other cellular events that appear to be associated with progression are aneuploidy and HPV integration. An increased DNA index and aneuploidy are noted in CIN 3 as compared with CIN 1 and CIN 2 lesions (Watanabe T, 1993). Evidence also exists that HPV integration increases with increasing grade of dysplasia and that genomic instability and, consequently, aneuploidy are likely mediated through disruption of p53 gene activity. The dramatic increase in the frequency of LOH seen in the transition from CIN 2 to CIN 3 may reflect a similarly dramatic increase in HPV integration, ultimately leading to inactivation of p53. Inactivation of p53 facilitates the subsequent accumulation of genetic damage, as evidenced by aneuploidy and LOH analyses. The long period of time required for progression to invasion most likely reflects the time necessary for random genotoxic events to occur.

Immune response to HSIL

Although HSIL may develop over a short time-span, it is likely that most HSIL persists for a long period of time before acquisition of cellular immortality. Evidence for this comes primarily from the median age for detection of CIS (age 29) and microinvasive cancer (age 42). Persistent HPV infection is necessary for the maintenance of an HSIL over such long periods of time. Persistence of HPV requires that host immunity is unable to detect or to clear the virus. T-cell mediated immune responses against high-risk HPVs are believed to play the primary role in the prevention of cervical carcinogenesis. It has been shown that HPV-16 E7-specific Th cell responses develop in women who are either demonstrating regression of CIN or in women with persistent HPV resulting eventually in development of CIN 3, but are less likely to be present in women with invasive cancer (de Gruijl 1998). The same authors noted that HPV 16 VLP-specific IgGs were consistently detected in all women persistently HPV-16 positive and whose disease ultimately progressed to CIN 3, but were less often detected in lesions that regressed. This suggests that HPV 16-specific antibodies are not important in clearance of virally induced CIN lesions, consistent with other evidence of the importance of the cell-mediated immune response (de Gruijl 1997).

Host Genetics

There may be some evidence that genetics play a part in the ability of the immune system to prevent development of CIN 3. Hildesheim et al determined in a case-controlled study of 24,000 women that those with HLA types B7 and DQB1*0302 were at increased relative risk for CIN 3 whereas DRB1*1501-DQB1*0602 and

DRB1*13 were at decreased risk (Hildesheim A 1998). These findings are consistent with several studies that show similar association of risk for these HLA types for cervical cancer and with evidence that human leukocyte antigens (HLAs) are important in the presentation of foreign antigens to the immune system.

CONE MARGINS AND ENDOCERVICAL CURETTAGE: ARE THEY IMPORTANT?

Alex Ferenczy

McGill University & SMBD-Jewish General Hospital, Montréal, Québec, Canada.

Positive versus negative cone margins have practical importance in cases of micro-invasive squamous cell carcinoma of cervix and endocervical adenocarcinoma in-situ. Positive margins in these cases are associated with rates of residual lesions on the order of 50% and 60%, respectively. Thus, these necessitate further therapeutic interventions. Patients with negative margins are followed by non-surgical means as few, if any, residual lesions are found on follow-up.

The prognostic importance of cone margins in patients with squamous intraepithelial lesion (SIL) is less obvious and for all purposes, do not reliably predict presence or absence of residual/recurrent disease. Depending on the study, 20% to 80% of women with positive cone margins have no residual disease on follow-up and do not require further therapy. Conversely, negative cone margins do not guarantee cure for about 4% of women are found with residual disease on follow-up. In view of the data, all women regardless of status of cone margins have to be followed in the same manner, particularly during the first few years after conization. The most sensitive methods to detect residual/recurrent disease are a combination of cytology and colposcopy or cytology and HPV testing for high oncogenic risk HPV types.

The clinical value of routine use of endocervical curettage (ECC) has been controversial; some use it as an integral part of the initial work-up of women with abnormal Pap tests, others only if the endocervical limits of the disease are not colposcopically visualized; still, some never perform ECC because of patient discomfort, cost and

false positive and negative results. When ECC results are correlated with colposcopic localization of the endocervical margins of SIL, they are highly predictive of absence or presence of endocervical canal lesions. Also, ECC can detect endocervical adenocarcinoma in-situ and invasive disease. A well-performed ECC has better predictive value of endocervical canal disease than has colposcopy, and is of help in providing assistance in medico-legal cases involving "missed" invasive cancer. ECC, if positive immediately after conization, has better prognostic value for residual lesion than surgical margins. It is recommended particularly after electroconization (LLETZ / LEEP) in which surgical lines may be difficult to impossible to evaluate.

HPV INFECTIONS IN HIV POSITIVE WOMEN

Silvia de Sanjosé

Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain

Infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV) has been associated to an increased risk of Kaposi's sarcoma, lymphoid neoplasms, invasive cervical cancer (ICC), anogenital neoplasia, testicular seminoma, leiomyosarcoma in children and squamous conjuntival cancers. Many of these tumours are linked to an infectious origin other than HIV.

The development of these neoplasms is likely to be the result of the immunosuppression observed in HIV patients. In the recent years, some reports have been shade some doubts about the intervention of HIV in the development of some of these cancer types, in particular ICC. The purpose of this review is to summarise the epidemiological findings that explore the association of cervical cancer and HIV.

Cervical cancer is caused by the persistent infection of certain types of Human Papillomavirus (HPV). HPV characteristics such as type, viral load and time since infection together with the immune status of the subject have been advanced to influence the rate of progression from infection to cervical neoplasia. The natural history of HPV cervical infection is that women persistently infected with HPV are at high risk to develop high grade cervical lesions. Many women in the general population have at some point in time HPV infections but few will have it in a persistent manner. The addition of HIV infection to an already existent HPV infection may be a contributory factor to induce chronic infection and ICC development. This aspect is fundamented by the strong link between severely impaired cell-mediated immunity and HPV-induced carcinomas in non HIV- immune suppressed patients.

Although ICC has been included among an AIDS-defining condition since January 1993, the role of HIV in ICC development still remains controversial. It is well accepted that HIV positive women are more likely to be infected by HPV. The co-infection seems to be more common than what it would be expected by being both infections sexually transmitted. The effect of HIV is probably explained by the reactivation of latent HPV infections due to loss of immune competence. There has been, however, a lack of consistent changes in ICC incidence with HIV prevalence rates not only in high resource settings but also in African countries. Conversely, an association between HIV and ICC has also been described in several studies. Among women with AIDS reported to the Italian AIDS-Registry between 1993 and 1995, the frequency of ICC as AIDS-Defining disease was nearly 3 times higher among intravenous drugs users than those infected by heterosexual contact. In Italy the linkage of the National AIDS Registry and the populations cancer registries showed a RR of 15 for ICC for women with AIDS. The joint Italian-French follow up study of HIV positive women also showed a 13 fold increased rates of ICC for HIV positive women. In Spain, the Catalan AIDS surveillance system detected 58 cases of ICC among 823 HIV positive women. This represented a 18-fold increased risk of ICC of AIDS patients as compared to the general population. Frutcher et al 1998 reported that HIV positive women in New York had a 3 fold increase in invasive cervical cancer as compared to HIV negative women. Independent predictors were symptoms-duration and lack of Papanicolau smear. Similarly Chin et al in the USA reported an increased risk of ICC among black and hispanic women in the Sentinel Hospital Surveillance System. Recently, Sitas et al 2000 in South Africa have reported an increased risk of cervical and vulval cancer among HIV-1 infected patients as compared to hospital controls. A full evaluation of HIV as co-factor for ICC development requires data on several aspects related to the natural history of ICC. It is necessary to report on previous history

of Pap smears and also on cervical cancer treatment. This information is rarely expressed in the published reports. In high resource settings, women with low grade lesions that are detected to be HIV positive may undergo to drastic surgical treatment. Women with previous conization, history of previous cervical biopsies or previous cervical laser therapy may have their risk for ICC reduced. Survival in AIDS patients is strongly linked to treatment. It is likely that HIV positive women in poor countries with no access to medical care die before they have the time to develop cervical cancer or to have the medical attention necessary to be diagnosed. Studies on cancer incidence rates in HIV endemic countries should take into account HIV survival rates while evaluating ICC trends.

The controversy whether HIV promotes HPV infection and its adverse clinical consequences needs detailed information on therapeutic as well as preventive practices before it can be concluded that HIV does not affect the women's risk to develop ICC. Meanwhile, the scientific community should aim that HIV infected patients are attentively followed up for potential cervical damage and make all the possible efforts to guarantee the best available treatment for HIV irrespective of country of residency.

IS THERE ANY ROLE FOR SYSTEMATIC VULVOSCOPY AND PENISCOPY?

Alex Ferenczy

McGill University & SMBD-Jewish General Hospital, Montréal, Québec, Canada.

Systematic (primary) screening for HPV-related lesions of the vulva, anus and penis with colposcopy is not cost-effective and is not recommended for the following reasons:

1. the vast majority of external anogenital lesions are detectable by naked eye examination or clinically palpable by both the patients and healthcare providers;
2. their discovery when symptoms and signs develop allows for sufficient time for adequate therapy;
3. the vast majority of external anogenital lesions are not life-threatening, i.e. condylomata, whereas precursor lesions have invasive potential of varying magnitudes and generally, long transit times to invasion;
4. colposcopy of the vulva, anus and penis does not seem to contribute to better histologic diagnosis of external anogenital diseases;
5. acetowhitening of the external anogenital epithelium is not specific for HPV infection; its discovery may lead to unnecessary diagnostic and often costly therapeutic procedures with inherent physical and psychosocial complications;
6. contact tracing of sex partners with or without colposcopy is not necessary for half of the current partners have no lesional tissue, and those with latent or subclinical infections have not proven to be the source of re-infection in stable sexual relationships; the so-called "male factor" in relation to risk of cervical cancer has been controversial.

Selective colposcopic examination of the vulva, anus and penis is clinically useful and recommended to more accurately determine the extent of disease, enhancing thereby complete removal of lesional tissues. Incomplete removal of disease is among the most frequent causes of treatment failures and "recurrences".

VULVAR, PENILE AND ANAL BIOPSIES: WHEN, HOW, WHERE AND WHY?

Joel M. Palefsky

Department of Laboratory Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, CA USA 94143

The incidence of penile cancer is especially high in those countries with the highest incidence of cervical cancer. Vulvar cancer is less common than cervical cancer but occurs with increased frequency among immunosuppressed women, most commonly due to HIV or iatrogenic to prevent transplant rejection. The incidence of anal cancer has been steadily increasing in the general population in the last two decades and is especially common among men who have a history of receptive anal intercourse. Recent data also show that the incidence of anal cancer is increased among HIV-positive women compared with HIV-negative women. Anal-PV infection is nearly universal among HIV-positive men. Among both HIV-positive and high-risk HIV-negative women, anal HPV infection is more common than cervical HPV infection. Among both HIV-positive women and men, infection with multiple HPV types is common, with the mean number increasing with decreasing CD4+ level.

The primary reason to biopsy penile, vulvar or anal lesions is to rule out invasive cancer or high-grade dysplasia at these sites. If the clinical diagnosis is condyloma, biopsy may not be necessary, particularly if the lesion responds to standard therapy. A diagnosis of high-grade dysplasia should prompt a therapeutic approach designed to locally remove the lesion to prevent the development of cancer. Examination of the penis is optimally performed with 5% acetic acid and magnification. To apply the acetic acid the penis may be wrapped in acetic acid-soaked gauze or the acetic acid may be applied with a swab. After two to three minutes the surface of the penis and distal urethra can be examined under magnification such as a colposcope or magnifying glass. Indications for biopsy of penile lesions include signs suspicious for invasive penile cancer, including ulceration and rapid lesion growth. Penile lesions should be biopsied to rule out high-grade penile dysplasia since these lesions are potentially precancerous. Flat acetowhite, erythematous or hyperpigmented lesions should be considered for biopsy. Lesions that appear condylomatous but which do not respond to several courses of standard therapy should also be considered for biopsy.

Vulvar lesions should also be considered for biopsy if there is suspicion for anything other than condyloma acuminatum. Large lesions or lesions that are large, flat, hyperpigmented or ulcerated should be biopsied to rule out high-grade dysplasia and cancer. The threshold for biopsy of lesions should be lower in immunosuppressed individuals.

A very high proportion of both HIV-negative and HIV-positive MSM have anal intraepithelial neoplasia (AIN). The incidence of high-grade AIN is high among HIV-positive MSM. In one study, approximately half of HIV-positive men developed high-grade AIN over a four-year follow-up period. Among HIV-positive women, the incidence of high-grade AIN is higher than that of high-grade CIN and about 25% of HIV-positive women developed high-grade AIN over a 36-month follow-up period.

Indications for anal biopsy include the presence of perianal lesions that are flat, hyperpigmented or ulcerated. Among HIV-positive individuals, lesions that look clinically like condyloma often harbor foci of high-grade AIN and these should be considered for biopsy as well, particularly if they do not respond to standard therapy. Patients with peri-anal condyloma or AIN should be considered for high-resolution anoscopy (HRA) since presence of peri-anal disease is often accompanied by intra-anal disease. Similarly, individuals with an abnormal anal Pap smear should undergo HRA. To perform HRA an anoscope is inserted followed by insertion of a stick wrapped in gauze that is soaked in 3% acetic acid. The scope is removed leaving the gauze-wrapped stick in direct contact with anal mucosa for at least one minute. The stick is removed and the anoscope is reinserted. The entire intra-anal mucosa and the peri-anal region are visualized under magnification with the aid of a colposcope. Lesions within the anal canal should be biopsied if they are acetowhite, flat, and show vascular abnormalities such as mosaicism or punctation. Lesions that are particularly large should be removed surgically since these may harbor foci of invasion. As with peri-anal lesions, lesions that appear to be condylomatous may also be considered for biopsy, particularly in HIV-positive men and women.

Performance of penile, vulvar and peri-anal biopsies is simple and requires local lidocaine injection followed by lesion excision with a punch biopsy forceps, small Tischler or scissors. Biopsy of lesions in the office within the anal canal usually require no anesthetic unless they are close to the anal verge. Small instruments such as laryngeal forceps should be used to avoid complications. Complications are rare and include abscess and excessive bleeding. Contraindications to anal biopsy in the office include bleeding diathesis and anticoagulant use. Patients with these contraindications can be safely evaluated

in an outpatient surgical setting where adequate hemostasis is possible. Patients with history of valvular heart disease should be considered for antibiotic prophylaxis prior to anal biopsy.

VULVA HPV-ASSOCIATED LESIONS: TREATMENT STRATEGIES

Joseph Monsonego

Institut A. Fournier, 25, Boulevard Saint Jacques, 75014 Paris, France

The epidemic of genital human papillomavirus (HPV) infections is obvious to the medical community. Several therapeutic approaches are currently available for treatment of vulva-associated lesions, such as topical chemotherapy, local excisional or destructive procedures and immunotherapy.

Today, external genital warts (EGW) is the most frequent sexually transmitted disease. The link to anogenital malignancy has stimulated much interest in the treatment of HPV infections. To date, the most widely used therapies are ablative techniques, some of which have serious side effects and are also characterized by a high recurrence rate. More recently, patient applied therapies have become available. They offer several advantages over provider administered therapies. Results obtained in clinical trials with Imiquimod 5% are described in the context of recommended treatment protocol for EGW.

Intraepithelial neoplasia of the vulva is encountered with increasing frequency.

Reports strongly suggest a relationship between HPV infection and VIN. The frequency at which this disease progresses to invasive carcinoma is presently unknown. Both the warty and basaloid types of vulvar intraepithelial neoplasia associated with HPV infection are often related to invasive squamous carcinoma of the vulva with similar morphological characteristics.

Both local excision and carbon dioxide laser are effective for treating vulvar intraepithelial neoplasia. The choice of the most appropriate therapeutic approach depends on the size and location of the lesions. Whichever technique is used, preservation of the vulva's normal anatomy and functions are of paramount importance.

UMA NOVA PÁGINA ESTÁ NO AR

www.dstbrasil.org.br

Carta ao Editor

A MULHER E O PRESERVATIVO: USAR OU NÃO USAR ... EIS A QUESTÃO!

Em pesquisa inserida em projeto com o título "Verificação de Tendências Prognósticas (bio-psico-sociais) entre as clientes do Instituto de Ginecologia da UFRJ", aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição, nos propomos é tentar saber se a mulher sabe dos riscos reduzidos pelo uso do preservativo, se aprendeu o discurso correto difundido pelas campanhas veiculadas na mídia e nos programas de prevenção e se, mesmo dispondo de assistência, como é o caso das duas amostragens estudadas, ainda assim aceita ter relações sexuais sem usá-lo (Reprodução e Climatério, 17(1): 25-28, 2002).

Importante alertar para o fato de que os dados aqui obtidos não podem ser generalizados, eles se referem a dois universos específicos: o primeiro constituído por 120 clientes que freqüentam os ambulatórios do Instituto de Gineco-

logia da UFRJ (Hospital Moncorvo Filho) no Rio de Janeiro e o segundo formado por 181 alunas dos cursos curriculares da Universidade Gama Filho, situada no Bairro de Piedade no Rio de Janeiro.

Os resultados obtidos através de questionário respondidos pelas mulheres das duas amostragens revelaram que em relação à atitude, os dois grupos concordam que o preservativo deve ser usado em todas as relações sexuais (84 e 85% respectivamente) mas, em relação ao seu uso efetivo, há diferença entre eles, pois no primeiro grupo, 53,3% da amostra jamais usou o preservativo e apenas 10% o usa sempre, já no segundo grupo, 5,0% nunca usou e só 26% declarou usar sempre.

As razões para não usar o preservativo estão nas tabelas abaixo.

Tabela 1 - Distribuição percentual das razões para não usar preservativo (Grupo 1)

	Concordo	Não sei	Discordo
Quando eles se amam	31,1	5,9	63,0
Quando o homem não quer	19	7,8	73,3
Se acha que atrapalha a relação	25,2	12,2	62,6
Se casados (ou vivem juntos)	35,7	4,3	60,0
Se a mulher conhece bem o homem	45,2	5,2	49,6
Porque é exagero o que falam da aids	3,5	1,8	94,7
Quando estão juntos há muitos anos	48,2	5,3	46,5

Tabela 2 - Distribuição percentual das razões para não usar preservativo (Grupo 2)

	Concordo	Não sei	Discordo
Quando eles se amam	13,5	6,7	79,8
Quando o homem não quer	2,3	1,2	96,5
Se acha que atrapalha a relação	11,5	4,6	83,9
Se casados (ou vivem juntos)	37,4	14,6	48,0
Se a mulher conhece bem o homem	45,2	9,4	65,3
Porque é exagero o que falam da aids	3,5	97,7	0,0
Quando estão juntos há muitos anos	48,2	10,3	47,4

Certamente, é lógico supor-se que se as recomendações de proteção, quanto a comportamento sexual (fidelidade, número pequeno de parceiros durante a vida, início tardio da atividade sexual, preceitos de higiene, assistência médica com exames preventivos regulares etc.) e o uso de preservativo em todas as relações fossem cumpridas, a aids e as DSTs poderiam ser controladas. Mas, esta pesquisa

mostrou que podemos ensinar o que deve ser feito, mas estamos muito longe de mudar comportamentos, mais ainda o comportamento sexual, sujeito a emoções, paixões, e segredos.

O quanto abordar estas razões alegadas pelas mulheres para não usar o preservativo contribuiriam para um melhor resultado nas ações de prevenção?

**PAULO ROBERTO BASTOS CANELLA¹
RUI SANTOIA²**

¹ Doutor e Livre Docente em Ginecologia, professor do Mestrado em Sexologia da UGF e do Mestrado em Ginecologia da UFRJ

² Mestre em Sexologia -UGF - e-mail: canella@gineco.ufrj.br

Carta ao Editor

A MULHER E O PRESERVATIVO: USAR OU NÃO USAR ... EIS A QUESTÃO!

Em pesquisa inserida em projeto com o título "Verificação de Tendências Prognósticas (bio-psico-sociais) entre as clientes do Instituto de Ginecologia da UFRJ", aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição, nos propomos é tentar saber se a mulher sabe dos riscos reduzidos pelo uso do preservativo, se aprendeu o discurso correto difundido pelas campanhas veiculadas na mídia e nos programas de prevenção e se, mesmo dispondo de assistência, como é o caso das duas amostragens estudadas, ainda assim aceita ter relações sexuais sem usá-lo (Reprodução e Climatério, 17(1): 25-28, 2002).

Importante alertar para o fato de que os dados aqui obtidos não podem ser generalizados, eles se referem a dois universos específicos: o primeiro constituído por 120 clientes que freqüentam os ambulatórios do Instituto de Gineco-

logia da UFRJ (Hospital Moncorvo Filho) no Rio de Janeiro e o segundo formado por 181 alunas dos cursos curriculares da Universidade Gama Filho, situada no Bairro de Piedade no Rio de Janeiro.

Os resultados obtidos através de questionário respondidos pelas mulheres das duas amostragens revelaram que em relação à atitude, os dois grupos concordam que o preservativo deve ser usado em todas as relações sexuais (84 e 85% respectivamente) mas, em relação ao seu uso efetivo, há diferença entre eles, pois no primeiro grupo, 53,3% da amostra jamais usou o preservativo e apenas 10% o usa sempre, já no segundo grupo, 5,0% nunca usou e só 26% declarou usar sempre.

As razões para não usar o preservativo estão nas tabelas abaixo.

Tabela 1 - Distribuição percentual das razões para não usar preservativo (Grupo 1)

	Concordo	Não sei	Discordo
Quando eles se amam	31,1	5,9	63,0
Quando o homem não quer	19	7,8	73,3
Se acha que atrapalha a relação	25,2	12,2	62,6
Se casados (ou vivem juntos)	35,7	4,3	60,0
Se a mulher conhece bem o homem	45,2	5,2	49,6
Porque é exagero o que falam da aids	3,5	1,8	94,7
Quando estão juntos há muitos anos	48,2	5,3	46,5

Tabela 2 - Distribuição percentual das razões para não usar preservativo (Grupo 2)

	Concordo	Não sei	Discordo
Quando eles se amam	13,5	6,7	79,8
Quando o homem não quer	2,3	1,2	96,5
Se acha que atrapalha a relação	11,5	4,6	83,9
Se casados (ou vivem juntos)	37,4	14,6	48,0
Se a mulher conhece bem o homem	45,2	9,4	65,3
Porque é exagero o que falam da aids	3,5	97,7	0,0
Quando estão juntos há muitos anos	48,2	10,3	47,4

Certamente, é lógico supor-se que se as recomendações de proteção, quanto a comportamento sexual (fidelidade, número pequeno de parceiros durante a vida, início tardio da atividade sexual, preceitos de higiene, assistência médica com exames preventivos regulares etc.) e o uso de preservativo em todas as relações fossem cumpridas, a aids e as DSTs poderiam ser controladas. Mas, esta pesquisa

mostrou que podemos ensinar o que deve ser feito, mas estamos muito longe de mudar comportamentos, mais ainda o comportamento sexual, sujeito a emoções, paixões, e segredos.

O quanto abordar estas razões alegadas pelas mulheres para não usar o preservativo contribuiriam para um melhor resultado nas ações de prevenção?

PAULO ROBERTO BASTOS CANELLA¹
RUI SANTOIA²

¹ Doutor e Livre Docente em Ginecologia, professor do Mestrado em Sexologia da UGF e do Mestrado em Ginecologia da UFRJ

² Mestre em Sexologia -UGF - e-mail: canella@gineco.ufrj.br