



CURSO DE MEDICINA

MARIANA LIMA DRUMOND

**AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO CÉRVICO-VAGINAL POR HPV EM PORTADORAS
DE HTLV-1**

SALVADOR – BA

2021

MARIANA LIMA DRUMOND

**AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO CÉRVICO-VAGINAL POR HPV EM PORTADORAS
DE HTLV-1**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi.

Coorientador: Msc. Alisson de Aquino Firmino.

SALVADOR – BA

2021

MARIANA LIMA DRUMOND

**AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO CÉRVICO-VAGINAL POR HPV EM PORTADORAS
DE HTLV-1**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública, como
parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Maria
Fernanda Rios Grassi.

Coorientador: Msc. Alisson de Aquino
Firmino.

Local, _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.
Orientador
Medicina - EBMSP

Nome do Examinador
Medicina - EBMSP

Nome do Examinador
Medicina - EBMSP

SALVADOR – BA

2021

RESUMO

Introdução: Estima-se que 5-10 milhões de pessoas estejam infectadas pelo Vírus Linfotrófico de Células T Humanas tipo 1 (HTLV-1) no mundo. A prevalência da infecção é maior entre as mulheres. Trata-se de uma infecção sexualmente transmissível (IST) que aumenta a vulnerabilidade do indivíduo para outros vírus, como o HPV (*Human papillomavirus*). O vírus induz a produção de citocinas inflamatórias, e a elevação da carga proviral está relacionada com o desenvolvimento de doenças. **Objetivo:** Avaliar a infecção cérvico-vaginal por HPV em mulheres infectadas com o HTLV-1. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo de corte transversal que avaliou mulheres infectadas e não infectadas pelo HTLV-1 acompanhadas no Centro de HTLV. Para o diagnóstico de HPV, as amostras foram submetidas à técnica de PCR que utilizou primers para definir uma sequência de nucleotídeos da região L1 do genoma do HPV. Na análise de subtipagem, as sequências nucleotídicas obtidas nas amplificações foram submetidas à verificação por homologia do genoma de sequências do HPV já conhecidas presentes no banco de dados da plataforma PaVE (Papillomavirus Episteme) do instituto NIH (National Institutes of Health). **Resultados:** Foram analisadas 39 pacientes, sendo 35 positivas para HTLV-1 e 4 pacientes sem a infecção. Foi observado que 54,3% mulheres estavam coinfectadas com HTLV-1 e algum subtipo de HPV. Observou-se predominância dos subtipos de provável alto risco e de alto risco, presentes em 63% dos casos. Das 19 mulheres coinfectadas, 1 (5,27%) apresentou uma Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau – LSIL. **Conclusão:** A maioria das mulheres infectadas pelo HTLV-1 apresentou algum subtipo de HPV. Novos estudos devem ser realizados para avaliar qual a relação dessa coinfecção.

Palavras-chave: HTLV-1; HPV; PCR; Coinfecção.

ABSTRACT

Introduction: It is estimated that 5-10 million people are infected with Human T-Cell Lymphotropic Virus type 1 (HTLV-1) in the world. The prevalence of infection is higher among women. It is a sexually transmitted infection (STI) that increases the individual's vulnerability to other viruses, such as HPV (Human papillomavirus). The virus induces the production of inflammatory cytokines, and the increase in proviral load is related to the development of diseases. **Objective:** Evaluating the cervical-vaginal infection in women with HTLV-1 co-infected with HPV. **Methods:** This is a descriptive cross-sectional study that evaluated women infected and not infected with HTLV-1 followed up at the HTLV Center. As for HPV diagnosis, the women were submitted to the PCR technique that used primers to define a nucleotide sequence of the L1 region of the HPV genome. In the subtyping analysis, the formerly mentioned nucleotides sequences underwent homology verification at the PaVE platform (Papillomavirus Episteme) HPV genome sequences database of the NIH (National Institutes of Health). **Results:** 39 patients were analyzed, 35 of them positive for HTLV-1 and 4 patients without infection. It was observed that 54.3% women were co-infected with HTLV-1 and some HPV subtype. There was a predominance of the subtypes of probable high risk and high risk in 63% of cases. Of the 19 co-infected women, 1 (5.27%) presented a Low Grade Squamous Intraepithelial Injury - LSIL. **Conclusion:** Most women infected with HTLV-1 had some subtype of HPV. New studies should be carried out to assess the relationship of the co-infection.

Keywords: HTLV-1; HPV; PCR; Coinfection.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	8
2.1 GERAL	8
2.2 ESPECÍFICOS	8
3 REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1 Vírus Linfotrópico da Célula T HUMANA (HTLV)	9
3.1.1 Características gerais do HTLV	9
3.1.2 Epidemiologia do HTLV-1	9
3.1.3 Transmissão	11
3.1.4 Patogenia do HTLV-1	11
3.1.5 Manifestações Clínicas	13
3.2 Coinfecção HTLV-1 e HPV	14
3.3 <i>Papilomavírus Humano</i>	16
3.3.1 Prevalência	16
3.3.2. O HPV e sua relação com a carcinogênese cervical	17
3.3.3 Diagnóstico do HPV	18
4 METODOLOGIA	20
4.1 Desenho de Estudo	20
4.2 Características da população-alvo e população acessível	20
4.3 Tamanho amostral	20
4.4 Critérios de inclusão e exclusão	20
4.5 Fluxo de atendimento, critérios e análises das amostras	21
4.6 Análise de subtipagem	22
4.7 Análise estatística	22
4.8 Aspectos éticos	23
5 RESULTADOS	24

6 DISCUSSÃO	27
7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO	30
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

O Vírus Linfotrópico de Células T Humanas tipo 1 (HTLV-1) trata-se de um retrovírus descoberto em 1980 ¹. Foi encontrado pela primeira vez em um paciente com linfoma cutâneo, e, posteriormente, associado Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP) e à leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) ^{1,2}. Embora essas sejam as manifestações mais graves, já foram evidenciadas outras condições como artrite ³, dermatite infecciosa ⁴⁻⁶, uveíte⁷⁻⁹, poliomiosites ¹⁰ e alveolite linfocitária ¹¹.

Estima-se que 5-10 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-1 no mundo¹². No Brasil, há média entre 800 mil a 2,5 milhões de portadores, o que torna o país com maior número de casos e, conseqüentemente, um problema de saúde pública ^{12,13}. Em Salvador a prevalência na população geral é de 1,8%, sendo 1,2% em homens e 2,0% em mulheres ¹⁴.

O HTLV-1 possui tropismo por células TCD4+ do sistema imunológico, podendo também infectar células TCD8+ e células NK ^{15,16}. Nesse contexto, a infecção pelo HTLV-1 aumenta a susceptibilidade para outras infecções. A relação entre o HTLV-1 e o HPV não está bem compreendida. Um estudo encontrou uma prevalência aumentada da infecção pelo HPV em mulheres infectadas pelo HTLV-1 em comparação a mulheres não infectadas em Salvador, Bahia¹⁷. Embora os homens também estejam susceptíveis a infecção pelo HPV, já foi evidenciada uma relação entre alguns subtipos de HPV e neoplasia cervical ^{18,19}. No entanto, poucos estudos avaliaram qual a patogênese dessa coinfeção, tampouco os subtipos de HPV mais prevalentes no ambiente cérvico-vaginal dessas mulheres. Sabe-se que há uma evidência de maior prevalência de infecção por HPV em mulheres com HIV²⁰, bem como o maior risco de evolução para neoplasia cérvico-vaginal nessas mulheres, contudo ainda não há evidências sobre a relação HPV e HTLV-1.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a infecção cérvico-vaginal por HPV em mulheres infectadas com HTLV-1.

2.2 ESPECÍFICOS

- Analisar os subtipos de HPV em mulheres infectadas com HTLV-1.
- Avaliar a presença de alterações citopatológicas cérvico-vaginais nas mulheres coinfectadas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Vírus Linfotrópico da Célula T HUMANA (HTLV)

3.1.1 Características gerais do HTLV

O vírus Linfotrópico da Célula T Humana (HTLV) trata-se de um retrovírus pertencente à família *Retroviridae*, composto por duas cópias de fita simples de RNA. Existem quatro tipos de HTLV até então descritos na literatura, sendo os tipos 1 e 2 os mais prevalentes. O HTLV do tipo 1 é o mais conhecido pela sua associação comprovada com doenças, sendo identificado pela primeira vez em 1980 em paciente com diagnóstico de Linfoma de Células T¹. O HTLV do tipo 2 foi descoberto logo em seguida, visto em um caso de leucemia de células pilosas²¹. Já os tipos 3 e 4 foram descritos no ano de 2005, diagnosticado em pacientes do continente Sul africano. Não foi observado, até então, associação desses dois últimos tipos de HTLV com a ocorrência de patologias²².

A estrutura do HTLV-1 e do HTLV-2 parecem ser semelhantes, na qual se observa bases de nucleotídeos com 70% de homologia²³. Hoje sabe-se que o HTLV-1 está relacionado com a Leucemia/Linfoma de células T no Adulto (ATLL) e a Mielopatia Associada ao HTLV/Paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)^{2,24}, havendo também descrição de casos de uveíte, dermatite infectiva, doenças autoimunes e neoplasias em alguns pacientes¹. Embora haja similaridade genômica, ainda não foi comprovada associação significativa do HTLV-2 com casos de HAM/TSP ou outras desordens, como ocorre com o HTLV-1²⁵.

3.1.2 Epidemiologia do HTLV-1

Os estudos da distribuição do HTLV-1 no mundo apontam que cerca de 5-10 milhões de pessoas estejam infectadas com o vírus. Regiões do sudoeste do Japão, Caribe, alguns países da América do Sul e da África Subsaariana, como Camarões e Guiné-Bissau, mostraram taxas de prevalência entre 2-10%²⁶⁻²⁸. Essa estimativa parece variar de acordo com a área geográfica, condições socioeconômicas e atividade individual de risco. Observa-se também, nas diversas regiões, uma prevalência maior de infecção acometendo o sexo feminino¹⁴. Ademais, os dados apresentados são, em sua maioria, de pacientes doadores de sangue, gestantes, pacientes

hematológicos e outros grupos que se encontram mais expostos, o que não representa a estimativa da população geral infectada pelo HTLV-1²⁷.

Especificamente no Brasil, dentre os estados, a maior incidência se encontra no estado da Bahia (1,3-1,8%)²⁹. Com esse elevado número, o diagnóstico de infecção pelo HTLV-1 na Bahia se tornou em 2011 caso de notificação compulsória, o que possibilitou melhor estimativa de infectados nessa região.

Dados levantados pela Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB) no período de 2012 a 2019, revelam 2985 casos de infectados por HTLV-1, sendo desses 75,5% no sexo feminino e 24,5% no sexo masculino. Através desse percentual, ao avaliar a razão entre os sexos, se observou uma proporção de 3,5 mulheres infectadas para cada homem infectado por HTLV-1 no estado da Bahia³⁰.

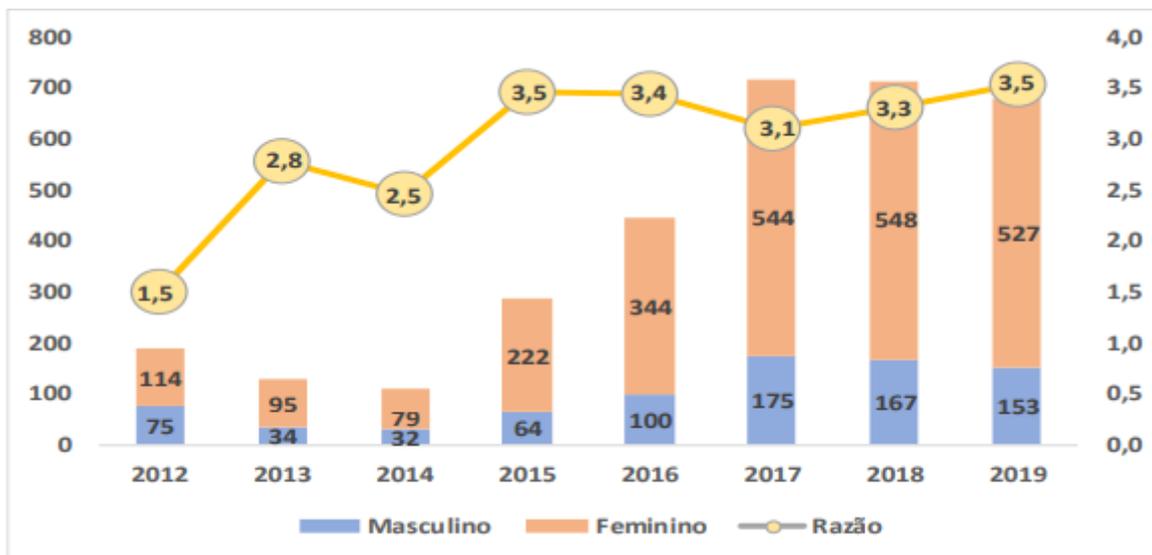


Figura 1. Percentual de casos infectados por HTLV-1 entre homens e mulheres no período de 2012 a 2019, razão entre os sexos. Fonte: SESAB/DIVEP/SINAM. Acesso 15/03/2021.

Um estudo realizado em 2019 também avaliou a taxa de infecção no estado na Bahia, o qual apontou uma taxa média cumulativa de casos positivos para HTLV-1 de 14,4 por 100.000 habitantes³¹.

Já Salvador apresenta a maior taxa de infecção no Brasil, com 1,76% da população geral infectada. Além disso, foi visto que a principal rota de infecção do HTLV-1 no município ocorre pela via sexual^{30,32}.

3.1.3 Transmissão

A infecção pelo HTLV-1 ocorre quando há a integração do genoma viral ao DNA do hospedeiro²⁶. Nesse aspecto, a transmissão pode ocorrer por três principais vias: transfusional, via materno-fetal ou pela via sexual. A infecção pela via transfusional ocorre através da recepção dos componentes celulares de um indivíduo com HTLV-1 e irá infectar o indivíduo receptor em 20-60% dos casos³³. Cerca de 4-8% dos receptores de regiões endêmicas podem desenvolver ATLL e/ou HAM/TSP³⁴.

A via materno-fetal pode ocorrer verticalmente, ou seja, através da passagem de linfócitos infectados pela placenta da mãe para o feto, ou mesmo após o nascimento, através da amamentação²⁶. A chance de infecção via amamentação ocorre em 18-30%, enquanto a via intrauterina/perinatal pode ocorrer em 4-14% dos casos³³. Quanto maior o tempo de amamentação, maior será o tempo de exposição e risco de infecção³⁵. Dessa forma, é essencial que a sorologia para o HTLV-1 seja realizada precocemente em mulheres gestantes, para que seja planejada a forma de aleitamento adequada, evitando a transmissão por essa via.

A transmissão pela via sexual ocorre através de relação sexual desprotegida e é maior quando ocorre de homens para mulheres. Estima-se que a chance de um homem infectado transmitir para uma mulher é de 60,8%, enquanto o contrário a chance é de 0,4%³³.

3.1.4 Patogenia do HTLV-1

O HTLV-1 tem como alvo células do sistema imunológico. Possui tropismo predominante por células do tipo TCD4+, mas também infecta células TCD8+, macrófagos, células NK, células gliais e células dendríticas. Ao atingir essas células, o vírus engloba o seu genoma ao material genético do hospedeiro através de um padrão policlonal de integração³⁶.

O genoma viral do HTLV-1 possui proteínas de proliferação e proteínas regulatórias, as quais participam do processo de ativação de vias de proliferação e morte celular. Na sua composição, há três genes estruturais e dois genes regulatórios, com papel fundamental na progressão da doença. *Tax* e *Rex* são genes regulatórios envolvidos

nas principais complicações do HTLV-1, responsáveis pelo crescimento e regulação da síntese proteica do vírus, respectivamente³⁷.

A *Tax* possui papel importante no desenvolvimento da HAM/TSP, sendo o principal alvo da resposta imunológica na infecção pelo HTLV-1. Essa proteína é capaz de transpor a barreira hematoencefálica, através de migração dos linfócitos infectados em direção ao tecido neuronal. Ao atingir o meio extracelular, via apoptose ou secreção, a *Tax* ocasiona atividade inflamatória local e resposta imune intensa. Nesse processo, níveis elevados de citocinas são liberados, o que resulta na destruição do tecido neuronal³⁸.

Sabe-se também que a resposta predominante ao HTLV-1 ocorre via Th1, o que estimula a produção de citocinas, como o Interferon Gama (IFN- γ), o fator de necrose tumoral (TNF- α) e quimiocinas³⁷. Embora menos frequente, também há evidência de resposta via Th2 na infecção pelo vírus. Essa resposta imunológica é de extrema importância na progressão da doença, uma vez que mecanismos inflamatórios estão envolvidos na produção de citocinas, o que implica em dano tecidual no organismo afetado. Ademais, mesmo nos indivíduos assintomáticos observam-se níveis elevados de INF- γ , TNF- α , IL-5 e IL-10³⁹.

Embora não exista, até então, evidência de doenças causadas pelo HTLV na mucosa vaginal, mesmo com a presença sistêmica do vírus no organismo, sabe-se que existe uma resposta imunológica cérvico-vaginal intensa realizada por citocinas, a qual fornece proteção local contra diversos tipos de infecções^{40,41}. Um estudo recente evidenciou concentrações elevadas de citocinas no ambiente cérvico-vaginal de mulheres infectadas com HTLV-1, com carga proviral cérvico-vaginal reduzida em comparação à carga proviral do sangue periférico⁴². Foi realizado também uma pesquisa com mulheres infectadas por HIV (Human Immunodeficiency Virus), na qual se avaliou o fluido vaginal dessas pacientes, sendo evidenciado elevado número de citocinas e ausência local do vírus⁴³. Esse tipo de resposta pode ter o mesmo mecanismo que justifique a ausência de implicações do HTLV-1 no ambiente cérvico-vaginal.

É importante ressaltar que, ao infectar um organismo, não necessariamente irá ocorrer resposta imunológica que irá refletir em doenças. Esse processo irá depender de

diversos fatores, como a interação entre o vírus e o hospedeiro, qual célula o HTLV-1 irá infectar primariamente e da resposta imune que será desencadeada.

3.1.5 Manifestações Clínicas

Uma parte dos indivíduos infectados por HTLV-1 não irão desenvolver quaisquer sintomas. Os pacientes sintomáticos passam por um longo período latente até iniciar a manifestar alguma doença associada, uma vez que existem diversos fatores associados na interação entre o vírus e o hospedeiro^{26,44}. As manifestações mais graves observadas nos pacientes são a paraparesia espástica tropical/Mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP)⁴⁵, uveíte e a leucemia/linfoma de células T no adulto (ATLL)¹.

A mielopatia caracteriza-se como uma neuropatia crônica, progressiva e irreversível que provoca a desmielinização da coluna espinhal. Ocorre uma paraparesia mais observada em membros inferiores, assimétrica, na qual observa-se fraqueza e rigidez dos membros, além de perda sensorial, lombalgia e, em alguns casos, distúrbio dos esfíncteres⁴⁶. A paraparesia associada ao HTLV-1 acomete mais mulheres, podendo acometer cerca de 0,2-5% dos pacientes com sorologia positiva⁴⁷.

Pacientes com HTLV-1 podem também desenvolver leucemia/linfoma de células T no adulto. Trata-se de uma neoplasia de linfócitos maduros, com manifestações sistêmicas e agressivas, sendo mais comum em homens do que mulheres⁴⁸. Observa-se que no Japão 6% dos homens desenvolvem leucemia, enquanto apenas 2% das mulheres infectadas são atingidas²⁶. No geral, a probabilidade de um indivíduo com HTLV-1 desenvolver o linfoma é em torno de 4%²⁶. Os sinais mais observados são hepatoesplenomegalia, perda ponderal, icterícia, e hipercalcemia, podendo ter outros achados^{49,50}. Existem quatro formas de leucemia, sendo elas: Indolente, crônica, linfomatosa e leucêmica. Nas formas mais agressivas, como na indolente e linfomatosa, a quimioterapia torna-se o tratamento mais indicado, uma vez que a sobrevida é pequena⁵¹.

Além das manifestações clínicas bem descritas na literatura sobre o HTLV-1, buscase compreender quais as manifestações observadas quando existe coinfeção com o HTLV-1. Já existem evidências que associam a infecção pelo HTLV-1 e infecções como *estrongiloidíase* e *tuberculose*, por exemplo. Um estudo apontou redução da

eficácia do tratamento para estrogiloidíase em pacientes coinfectados com HTLV-1, bem como diminuição na produção de citocinas como IL-4, IL-5, IL-13 e redução de IgE, essenciais para o combate imunológico contra helmintos⁵². Já um estudo de caso-controle realizado em Salvador observou uma maior prevalência da infecção HTLV-1 em pacientes com tuberculose quando comparados com pacientes saudáveis⁵³.

3.1.6 Diagnóstico do HTLV

O diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 é realizado habitualmente através de testes sorológicos, os quais detectam anticorpos que agem contra partículas estruturais do HTLV-1, como o *core* e o envelope viral⁵⁴. Uma vez que os testes sorológicos podem apresentar resultar em falso-positivo, divide-se o diagnóstico em duas etapas: triagem e confirmação⁴⁸.

A triagem sorológica é realizada através do método de ELISA, que consiste em um sistema imunoenzimático de detecção da interação antígeno-anticorpo por meio de enzimas, como fosfatase alcalina ou peroxidase, e cromógeno⁵⁵. Essa etapa inicial, caso seja reagente ou indeterminada, deve ser realizada novamente em duplicata⁵⁵. Já para a confirmação, utiliza-se o *Western Blot* (WT), que também se trata de teste sorológico, só que mais específico para o HTLV²⁹. Caso o resultado do WT se apresente indeterminado ou mesmo positivo, mas sem diferir o HTLV-1 do HTLV-2, é indicada a realização de teste molecular, como a Reação em Cadeia Polimerase (PCR)⁵⁴. Esse método, além de diferenciar os tipos de HTLV, independe da produção de anticorpos, uma vez que é capaz de detectar diretamente o HTLV através da identificação do DNA proviral⁴⁸.

3.2 Coinfecção HTLV-1 e HPV

Tanto o HTLV-1 como o HPV são infecções sexualmente transmissíveis. O HTLV-1 se trata de uma infecção que atinge o sistema imunológico, o que aumenta a vulnerabilidade do indivíduo para outras doenças. Já o HPV está entre uma das ISTs mais comuns do mundo, diretamente relacionada com o câncer cervical. Uma maior prevalência de infecção por HPV com risco aumentado para câncer cervical é

encontrado em mulheres infectadas pelo HIV^{56,57}. Ainda não existe consenso sobre os aspectos epidemiológicos da coinfeção HTLV-1/HPV. Tanto o HTLV-1 como o HPV são infecções sexualmente transmissíveis.

Um estudo recente realizado em Salvador avaliou 50 mulheres infectadas pelo HTLV-1 no Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), o qual evidenciou uma maior prevalência de HPV no grupo de pacientes infectadas pelo HTLV-1¹⁷. Contudo, devido ao pequeno tamanho amostral, não foi possível determinar a maior frequência de alterações cervicais nas pacientes infectadas pelo HTLV-1 ou os subtipos de HPV envolvidos na coinfeção.

3.3 Papilomavírus Humano

O *Papilomavírus Humano* (HPV) é um vírus composto por dupla fita de DNA com 8000 pares de bases, pertencente à família *Papilomaviridae*. Há mais de 180 subtipos descritos de HPV descritos na literatura, os quais possuem predileção por células epiteliais de tecido cutâneo e/ou mucoso. Ao infectar esses tecidos, o vírus é capaz de acometer regiões como epitélio das mãos, pés, mucosa do trato respiratório, boca, garganta e epitélio genital⁵⁸.

O HPV é uma doença infecciosa, de transmissão predominantemente sexual⁵⁹. Das mais de 100 formas de HPV, pelo menos 50 possuem tropismo pelo epitélio da região genital⁵⁸. Esses subtipos também são classificados em baixo ou alto risco, de acordo com seu potencial oncogênico. Dessa forma, os tipos de HPV irão diferir de acordo com a capacidade de causar lesões intraepiteliais e de desenvolverem neoplasia de câncer de colo de útero⁶⁰.

Os subtipos 16 e 18 são os mais conhecidos por serem classificados de alto risco, sendo frequentemente encontrados em cânceres invasivos e neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC)⁵⁸. Contudo, também há outros subtipos, como os 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 57, 58, 59 e 68, que também são considerados potencialmente carcinogênicos⁶¹.

Já os subtipos 6 e 11 são conhecidos por ocasionarem os condilomas, definidos como verrugas genitais benignas, não sendo observada evolução para malignidade, sendo, portanto, considerados de baixo grau⁵⁸.

3.3.1 Prevalência

Estudos apontam que cerca de 50% a 80% das mulheres no mundo irão entrar em contato com o HPV em algum momento de suas vidas⁶². Dentre os subtipos de HPV, as formas 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer cervical invasivo⁶³. Além disso, foi evidenciado que 73% dos homens saudáveis possuem o vírus, o que os torna importante fonte de transmissão⁶⁴.

Em um estudo preliminar mais recente realizado pelo Ministério da Saúde em 2017, com homens e mulheres com idade entre 16 e 25 anos, a prevalência de infecção pelo HPV foi de 54,6%. Dessas, 38% apresentaram subtipos de alto risco para

desenvolvimento de câncer de colo de útero. Nesse mesmo estudo, Salvador apresentou o maior número de casos 71,9%, seguida de Macapá, com 61,3%⁶⁵.

Observa-se que mulheres infectadas pelo HPV de alto risco apresentam 100 vezes mais chances de desenvolver câncer de colo de útero, os quais estão presentes em 99% dos casos neoplásicos⁶³.

A infecção pelo HPV é considerada de maior incidência e prevalência, em comparação a outras infecções sexualmente transmissíveis⁶⁶. O diagnóstico através da citopatologia cervical e pelo método de Reação em Cadeia Polimerase (PCR) são importantes para observar a proporção de casos. Embora se tenha diversos estudos que vêm avaliando a prevalência da infecção, o sistema de saúde não exige notificação compulsória, o que resulta na escassez de dados reais⁶⁷. Ademais, os dados disponíveis são, em sua maioria, originados de mulheres com citologia cervical alterada. As mulheres que possuem a citologia normal, negligenciam, por vezes, o diagnóstico através do método PCR - que se trata de um método mais sensível - o que dificulta o estudo epidemiológico⁶⁸.

3.3.2. O HPV e sua relação com a carcinogênese cervical

Já está comprovada a relação entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de câncer de colo de útero em mulheres, na qual se observa a presença do HPV em 99% dos casos de neoplasia cervical ⁶⁹. Esta infecção, antes de causar a progressão para lesão invasiva, é determinante para o surgimento de lesões precursoras, chamadas Lesões Intraepiteliais Cervicais (NIC), classificadas em baixo grau e alto grau. Contudo, o diagnóstico isolado do HPV não é suficiente para o surgimento da neoplasia. Fatores como relação sexual desprotegida, tabagismo, uso contínuo de anticoncepcional, multiparidade, múltiplos parceiros favorecem a persistência do vírus e conseqüentemente aumenta a probabilidade de câncer cervical⁷⁰.

Segundo o INCA, o câncer de colo de útero é a quarta causa de morte por neoplasia em mulheres no Brasil, sendo responsável por 311 mil mortes por ano, o que se tornou um problema de saúde pública. Uma das formas de prevenir o surgimento do câncer está no uso de preservativo no ato sexual, método eficaz que impede a transmissão do HPV e, conseqüentemente, o agravamento para neoplasia cervical. O preventivo realizado através do exame de Papanicolau consegue visualizar presença de lesão

intraepitelial cervical, sendo um rastreamento importante para visualização de lesões precursoras e possibilitando tratamento nos estágios iniciais da infecção⁷¹.

3.3.3 Diagnóstico do HPV

O diagnóstico do HPV é realizado através de avaliação clínica seguida de exames complementares como citologia, colposcopia, teste de biologia molecular ou biópsia⁷². O teste de Papanicolaou é bem conhecido por ser um método preventivo através da citologia. Esse exame não é capaz de identificar o HPV, mas detecta alterações morfológicas nas células que demonstram lesões induzidas pelo vírus⁷³. Os testes mais específicos que confirmam a presença do DNA viral consistem na PCR e no teste de Captura Híbrida (CH)⁷⁴.

A técnica de PCR tem sido o método de escolha para o diagnóstico do HPV devido a sua alta sensibilidade e especificidade. É realizada amplificação do DNA através de primers genéricos que ampliam uma região do gene do HPV, sendo essa região comum a diversos tipos de HPV, são eles: MY09/11, PGMY09/11, MWP, GP5+/GP6+ e SPF/2⁷⁵. Esses primers fazem a amplificação de fragmentos de 450 pares de bases (pb), 170pb, 100 pb e 65 pb, respectivamente. Os primers são orientados para regiões conservadas do genoma do HPV, como o gene de L1 do capsídeo, visto na Figura 2^{75,76}.

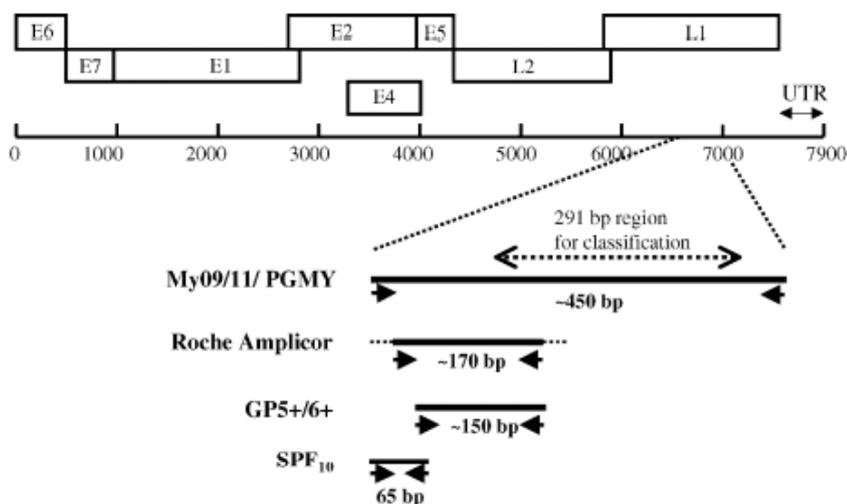


Figura 2. Representação do genoma do HPV e os primers mais utilizados na amplificação do DNA viral. *MOLIJN et al., 2005.*

Dada a possibilidade de amplificação do DNA para o diagnóstico do HPV, bem como a identificação dos seus subtipos, foi dividida sua classificação em baixo, alto e provável alto risco para câncer de colo de útero, como já esclarecido anteriormente. Já se tem dados dos subtipos mais prevalentes na população em geral. Sabe-se, também, que há uma maior gravidade das lesões cervicais por HPV em mulheres com HIV²⁰. Contudo, não é sabido se nas pessoas que convivem com o HTLV-1 essas lesões por HPV se apresentam da mesma forma ou quais os subtipos mais prevalentes nessa população.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de Estudo

Trata-se de um estudo descritivo de corte transversal, com coletas realizadas entre agosto de 2014 e março de 2016, cujo desfecho de interesse é a infecção pelo HPV em mulheres com exposição ao HTLV-1.

4.2 Características da população-alvo e população acessível

Mulheres infectadas e não infectadas pelo HTLV-1 acompanhadas no Centro de HTLV e no ambulatório de ginecologia do Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana (ADAB) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências.

4.3 Tamanho amostral

O presente estudo insere-se no projeto do doutorando Alisson de Aquino Firmino, cujo objetivo é avaliar a infecção pelo HPV em mulheres portadoras do HTLV-1 e os aspectos da resposta imune envolvida nesta interação. O tamanho amostral foi calculado de acordo com estimativa de 30% de prevalência da infecção por HPV na população geral e 60% em indivíduos infectados por HTLV-1. Adotou-se intervalo de confiança de 95%, poder de 80% e razão de prevalência de 2,0. Neste caso, com correção de continuidade, o número mínimo de participantes expostas ao HTLV-1 foi de 49 mulheres e selecionadas igualmente 49 mulheres não expostas como grupo de comparação no ambulatório de Ginecologia do ADAB. No recorte deste trabalho, foram selecionadas 35 mulheres infectadas pelo HTLV-1 e 4 mulheres não infectadas, para as quais havia amostras de DNA cérvico-vaginal disponíveis para o diagnóstico molecular do HPV.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

As pacientes foram incluídas sequencialmente, durante a consulta, de acordo com os critérios de inclusão: diagnóstico positivo de infecção pelo HTLV-1, bem como sorologia negativa para HTLV-1 (grupo controle), ter vida sexual ativa e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídas mulheres com condições ou tratamentos que interfiram na produção hormonal ou tenham associação

conhecida com ressecamento vaginal, como medicações que afetam o desejo sexual (betabloqueadores, antidepressivos, depressores do SNC e anticolinérgicos), menopausadas e com diagnóstico de depressão.

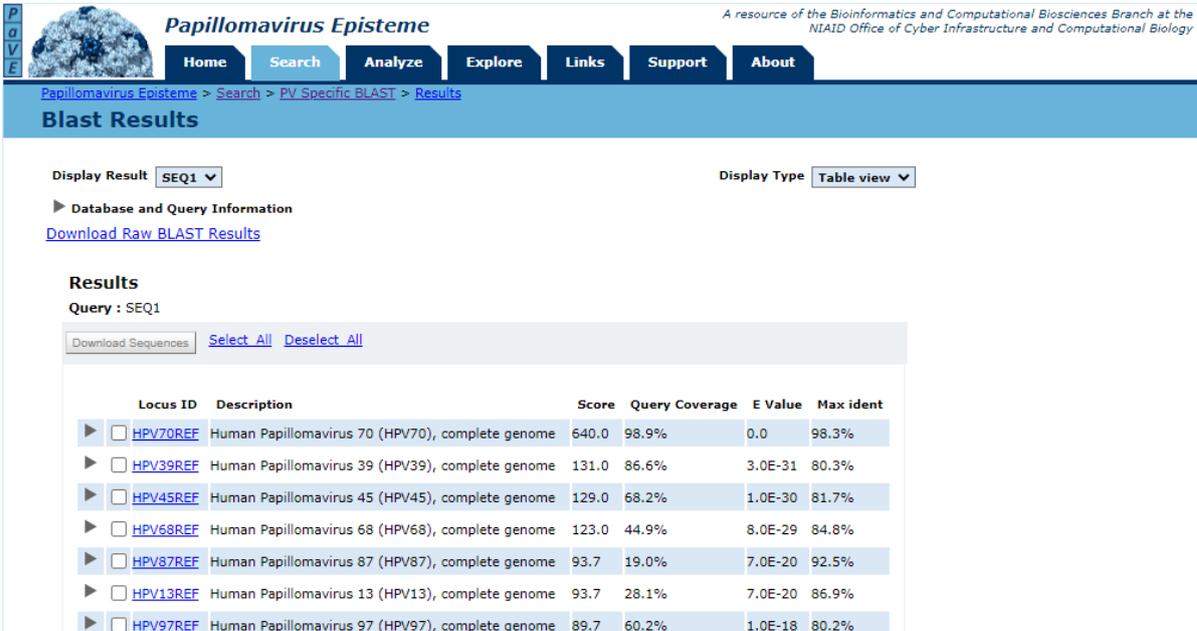
4.5 Fluxo de atendimento, critérios e análises das amostras

Após entrevista para coleta de dados sociodemográficos e dados ginecológicos/obstétricos, foram realizadas coletas realizadas por ginecologista, respeitando-se a privacidade e individualidade de cada paciente. Utilizou-se a espátula de Ayres e escova endocervical para coleta de material cérvico-vaginal e posterior realização do exame citopatológico. Após a coleta, o material foi fixado em lâmina com uso de álcool absoluto para futura análise. Os esfregaços obtidos foram corados através da coloração de Papanicolau e analisados pelo citopatologista em microscopia óptica nas objetivas de 10 e 40 vezes. Foi realizada, por outro citopatologista examinador, revisão de 10% dos exames negativos para neoplasia e 100% dos exames que apresentaram resultado atípicos, como controle de qualidade laboratorial. Os resultados dos exames citopatológicos foram emitidos de acordo com a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais.⁷⁷.

A coleta de fluido vaginal para realização da PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) para HPV foi realizada em ectocérvice, endocérvice e paredes vaginais utilizando *swab* estéril. Posteriormente, o *swab* foi acondicionado em tubo de transporte contendo 400µl de hidroximetil-etileno diamino tetra-acético (Tris-EDTA) e congelado em -20°C. Após coleta das amostras, o DNA foi extraído utilizando o kit comercial QIAamp® DNA mini kit para determinar a infecção pelo HPV e o subtipo viral. As amostras foram submetidas à técnica de PCR de acordo com estudo apresentado por Gravitt e colaboradores que utilizou primers para definir uma sequência de nucleotídeos da região L1 do genoma do HPV por meio do primer específico MY09/11 - *Forward* (5'-GCMCAGGGWCATAAYAATGG-3') - *Reverse* (5'-CGTCCMARRGGAWACTGATC-3'), que amplifica um fragmento de 450 pb⁷⁵. Para verificar a viabilidade da reação, o produto da PCR foi visualizado por eletroforese em gel de agarose (2%) corado com brometo de etídio.

4.6 Análise de subtipagem

Na análise de subtipagem, as sequências nucleotídicas obtidas nas ampliações foram submetidas à verificação por homologia do genoma de sequências do HPV já conhecidas presentes no banco de dados da plataforma PaVE (Papillomavirus Episteme) do instituto NIH (National Institutes of Health). Ao acessar a plataforma, a busca foi realizada no tópico “PV Specific Blast”, em formato FASTA. Logo em seguida a porcentagem da homologia das sequências é apresentada. A visualização do subtipo sequenciado é feita a partir da semelhança da sequência testada com as sequências presentes no banco de dados da plataforma. Assim, foi escolhido o subtipo com maior porcentagem de homologia. Vê-se exemplo de uma sequência testada na Figura 3.



Papillomavirus Episteme
A resource of the Bioinformatics and Computational Biosciences Branch at the NIAID Office of Cyber Infrastructure and Computational Biology

Home Search Analyze Explore Links Support About

Papillomavirus Episteme > Search > PV Specific BLAST > Results

Blast Results

Display Result: SEQ1 Display Type: Table view

Database and Query Information
[Download Raw BLAST Results](#)

Results
Query : SEQ1

Download Sequences [Select All](#) [Deselect All](#)

	Locus ID	Description	Score	Query Coverage	E Value	Max ident
▶ <input type="checkbox"/>	HPV70REF	Human Papillomavirus 70 (HPV70), complete genome	640.0	98.9%	0.0	98.3%
▶ <input type="checkbox"/>	HPV39REF	Human Papillomavirus 39 (HPV39), complete genome	131.0	86.6%	3.0E-31	80.3%
▶ <input type="checkbox"/>	HPV45REF	Human Papillomavirus 45 (HPV45), complete genome	129.0	68.2%	1.0E-30	81.7%
▶ <input type="checkbox"/>	HPV68REF	Human Papillomavirus 68 (HPV68), complete genome	123.0	44.9%	8.0E-29	84.8%
▶ <input type="checkbox"/>	HPV87REF	Human Papillomavirus 87 (HPV87), complete genome	93.7	19.0%	7.0E-20	92.5%
▶ <input type="checkbox"/>	HPV13REF	Human Papillomavirus 13 (HPV13), complete genome	93.7	28.1%	7.0E-20	86.9%
▶ <input type="checkbox"/>	HPV97REF	Human Papillomavirus 97 (HPV97), complete genome	89.7	60.2%	1.0E-18	80.2%

Figura 3. Resultado de verificação por homologia do genoma após testada sequência específica de DNA do HPV na plataforma PaVE.

4.7 Análise estatística

Na análise das variáveis quantitativas das mulheres de ambos os grupos, as variáveis idade, escolaridade, idade da menarca, número de parceiros, número de parceiros nos últimos 6 meses, frequência sexual semanal, gestações e abortamentos não foi verificada normalidade, sendo avaliadas através da obtenção de mediana, percentil 25 e percentil 75. Para análise das variáveis qualitativas cor autorreferida, estado civil

e exames citopatológicos foi utilizado frequência simples/proporção. As análises foram realizadas utilizando o software GraphPad e o programa SPSS versão 17.0, para Windows.

4.8 Aspectos éticos

O projeto foi elaborado e executado de acordo com a resolução CNS 466/2012 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da EBMSp sob o número de CAAE: 33098414.4.0000.5544 em 24 de setembro de 2014. As pacientes convidadas foram incluídas apenas após concordar em participar do estudo e assinar o TCLE, onde estava explicado todo estudo solicitando autorização para utilização de material biológico, além de informações de contato do pesquisador responsável e equipe.

5 RESULTADOS

Foram avaliadas 39 mulheres, 35 infectadas pelo HTLV-1 e 4 não infectadas. A mediana de idade das pacientes infectadas foi de 42 (27-55) anos. Mais da metade (54,3%) se referiu parda, com escolaridade média de 10 (5-11) anos de estudo. A maioria das participantes se declarou solteira (42,9%), relatando aproximadamente 3 (1-5) parceiros durante toda a vida sexual, nenhum 0 (0-1) parceiro nos últimos seis meses e sem frequência sexual semanal. Apresentaram mediana de 3 (1-5) gestações e nenhum 0 (0-1) aborto. Já as mulheres do grupo de comparação apresentaram informações sociodemográficas e sexuais próximas às pacientes infectadas por HTLV-1, demonstrando equivalência dos perfis. Não houve diferença significativa na comparação dos dados sociodemográficos das pacientes expostas e não expostas ao HPV (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil sociodemográfico e sexual de mulheres infectadas e não infectadas pelo HTLV-1.

Variáveis	HTLV-1 + (n=35)			HTLV-1 - (n=4)
	Geral	HPV + (n=19)	HPV - (n=16)	
Idade (anos) ¹	42 (27-55)	42 (26-53)	40 (27-62,5)	35 (25,5-46,75)
Escolaridade (anos) ¹	10 (5-11)	10 (5-11)	8,5 (5-11)	7 (5,25-11,75)
Cor autorreferida n (%)²				
Preta	11 (31,4)	6 (31,6)	5 (31,3)	1 (25)
Parda	19 (54,3)	10 (52,6)	9 (56,3)	1 (25)
Branca	5 (14,3)	3 (15,8)	2 (12,5)	2 (50)
Estado civil n (%)²				
Solteira	15 (42,9)	7 (36,8)	8 (50)	1 (25)
Casada/União estável	12 (34,3)	8 (42,1)	4 (25)	1 (25)
Viúva	2 (5,7)	0	2 (12,5)	1 (25)
Divorciada/Separada	6 (17,1)	4 (21,1)	2 (12,5)	1 (25)
Idade menarca (anos)¹	12 (11-14)	14 (11-15)	12 (11-12)	12 (10-14,75)
Número de parceiros¹	3 (1-5)	3 (1-5)	3 (1-4,75)	3 (1,5-5,25)
Número de parceiros¹ (últimos 06 meses)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0,75)	1 (0,25-1,75)
Frequência sexual semanal¹	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-2,25)
Gestações¹	3 (1-5)	3 (1-5)	3 (1,25-5,75)	1,5 (1-3,5)
Número de abortos¹	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0,75)	0 (0-0,75)

¹ Dados apresentados em mediana e intervalo interquartil (p25 – p75).

² Dados apresentados em frequência simples/proporção.

Após ser realizada amplificação de DNA do material cérvico-vaginal pelo método da PCR, foi observado que 19 (54,3%) mulheres infectadas pelo HTLV-1 apresentavam algum subtipo de HPV. Os subtipos mais prevalentes foram: Subtipo 53, presente em 37% das pacientes, e o subtipo 6, em 21%. (Figura 4). Não houve amplificação de HPV em nenhuma das amostras das mulheres não infectadas com HTLV-1.

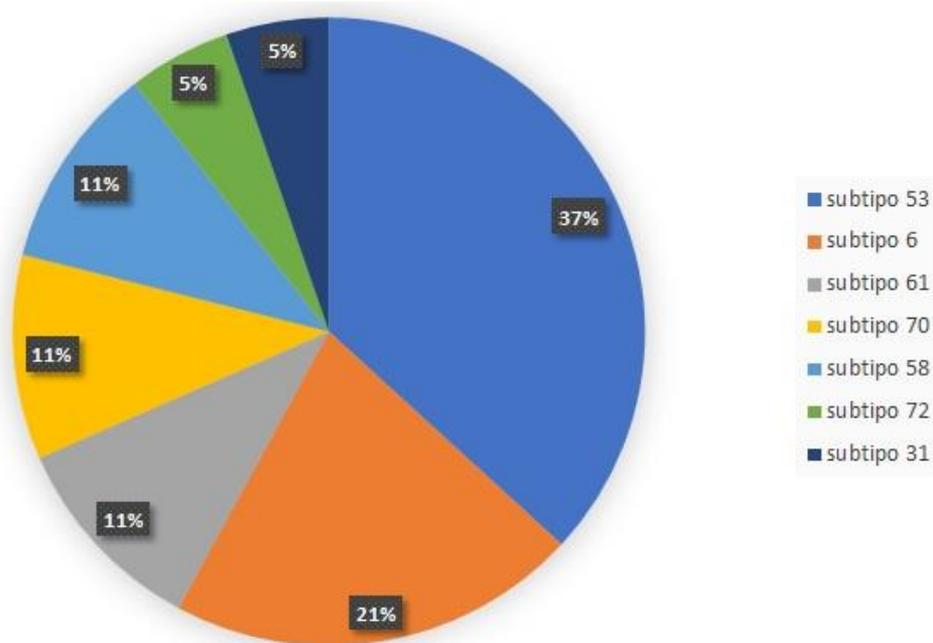


Figura 4. Subtipos de HPV mais frequentes nas mulheres com HTLV-1.

Após a identificação dos subtipos, analisou-se a porcentagem das pacientes coinfectadas com HTLV-1 e HPV de acordo com a classificação de risco oncogênico. Observou-se predominância dos subtipos de provável alto risco, presente em 47% dos casos, 37% das pacientes apresentaram HPV de baixo risco, enquanto 16% foram diagnosticadas com HPV de alto risco (Figura 5).

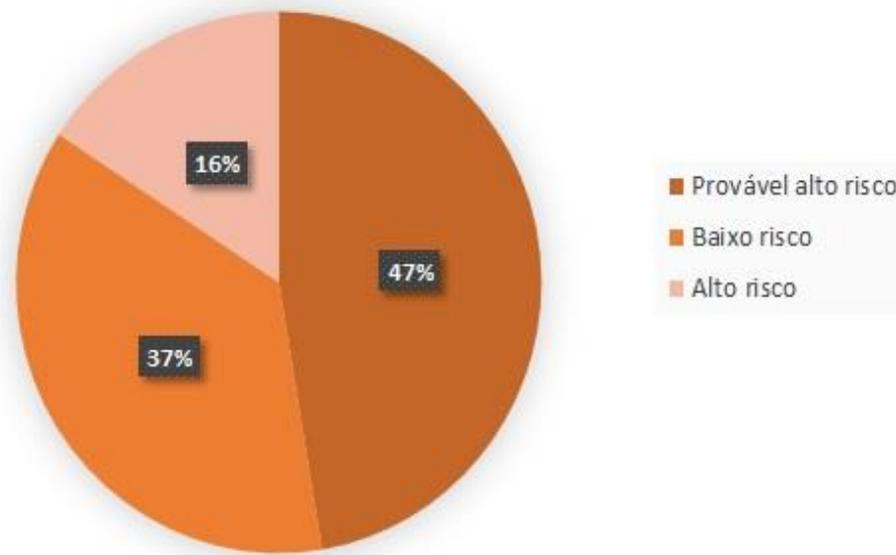


Figura 5. Frequência dos subtipos de HPV em secreção cérvico-vaginal de pacientes com HTLV-1 de acordo com a classificação de risco oncogênico.

Concernente às análises citopatológicas cérvico-vaginais, das 19 mulheres coinfectadas, aproximadamente 97% dessas avaliações tiveram diagnóstico negativo para neoplasia e cerca de 3% apresentaram alguma alteração celular. Apenas 1 (5,27%) paciente teve diagnóstico positivo, nesse caso, uma Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau – LSIL. No grupo das 16 mulheres infectadas somente pelo HTLV-1, nenhuma apresentou atipia ou lesão celular. Já no grupo de comparação, das 4 mulheres avaliadas, 75% das participantes tinham um diagnóstico negativo para neoplasia, ou seja, somente uma (25%) apresentou atipia, que também demonstrou ser uma Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau – LSIL.

6 DISCUSSÃO

O diagnóstico de infecção por HPV em fluido vaginal das pacientes mostrou que mais da metade das mulheres com HTLV-1 apresentou coinfeção. Ao mesmo tempo, mesmo com o número pequeno de pacientes soronegativas para HTLV-1, não foi detectada nessas mulheres amplificação do HPV por método de PCR. Há estudos que evidenciam a presença do HTLV-1 no ambiente cérvico-vaginal e que o vírus induz a uma resposta imune local ⁷⁸, e, sabe-se também, que o HTLV-1 trata-se de uma infecção responsável por induzir imunossupressão, fato que pode trazer susceptibilidade à infecção pelo HPV⁷⁹.

Dentre os subtipos de HPV identificados nas mulheres com HTLV-1 nesse estudo, observou-se uma predominância do subtipo 53. Este subtipo é classificado como de provável alto risco, contudo não faz parte dos subtipos mais prevalentes para o carcinoma cervical. Não foi observado nas pacientes avaliadas a presença dos subtipos 16 e 18, conhecidos por estarem relacionados à 70% dos casos de neoplasia cervical invasiva, sendo os subtipos mais prevalentes nesses casos e também em casos assintomáticos⁶¹.

Observou-se que o subtipo 6 obteve o segundo lugar em predominância nos resultados do presente estudo. Vê-se coerência entre o dado encontrado e a prevalência desse subtipo na população infectada com HPV, uma vez que o subtipo 6 se encontra isolado em mais de 90% dos casos de condiloma no Brasil⁶¹. Junto ao subtipo 6, o subtipo 11 também apresenta porcentagem semelhante de casos, contudo não foi visto nenhuma paciente acometida por esse subtipo no presente estudo^{80,81}.

Outros subtipos encontrados nas análises das pacientes com HTLV-1 foram os subtipos 61 e 72 – classificados como baixo risco, e os subtipos 31 e 58 (ambos alto risco) e 70 (provável alto risco)⁶¹. Mesmo com o pequeno tamanho amostral, é possível notar a presença de algumas formas do vírus que podem evoluir para neoplasia invasiva nessas mulheres com HTLV-1 e HPV. Estudos mostram que cerca de 5-15% das mulheres em geral são infectadas com qualquer tipo de HPV de alto risco⁵⁸. Não há dados disponíveis de incidência ou prevalência do HPV nas pacientes coinfectadas com HTLV-1, tampouco dos subtipos que mais afetam essa população.

Com relação às análises citopatológicas, foi evidenciada lesão intraepitelial escamosa de baixo grau em uma das pacientes com HTLV-1 coinfectada com o HPV do subtipo 6. Sabe-se que um dos métodos diagnósticos do HPV compreende a visualização de alterações citopatológicas no exame de Papanicolau, seguido da confirmação do vírus por meio de métodos sorológicos e de biologia molecular⁷³. Assim, a presença do HPV é investigada em todos os casos de alteração na citologia vaginal, sendo um importante exame de rastreio. Nesse estudo, após a visualização da alteração, foi confirmada a presença do subtipo 6, um dos mais prevalentes nas mulheres infectadas com HPV.

Estudos mostram a presença de alterações citopatológicas em até 90% dos casos de neoplasia cervical, sendo uma importante forma de prevenção do câncer. Em alguns países desenvolvidos onde o rastreamento citológico foi implantado com qualidade, foi visto que a incidência do câncer de colo de útero foi reduzida em uma média de 80%⁸². No Brasil, o método de rastreio está indicado para mulheres entre 25 e 64 anos que iniciaram a vida sexual, sendo recomendado repetir o exame Papanicolau a cada três anos após dois exames consecutivos negativos⁸³.

Não houve alterações citopatológicas nas 16 pacientes com HTLV-1 e diagnóstico negativo para HPV. Contudo, nas pacientes negativas para HTLV-1 e HPV, uma delas apresentou atipia e Lesão Intraepitelial de Baixo Grau. Esse resultado ratifica a importância do rastreio em todas as mulheres que já iniciaram a vida sexual.

Com relação ao risco de câncer de colo de útero, embora o subtipo 6 seja classificado como de baixo grau oncogênico, sendo improvável a evolução desse para neoplasia, algumas pesquisas evidenciaram lesões de alto grau em pacientes com subtipos de baixo risco, o que torna importante o rastreio para neoplasia mesmo nesses casos⁶¹. Ademais, mulheres infectadas por HPV podem apresentar um subtipo de baixo risco em concomitância com alto risco, o que pode justificar a presença de lesão de alto grau nessas pacientes⁶¹. Uma das limitações desse estudo foi a impossibilidade de avaliar concomitância de subtipos, uma vez que a plataforma utilizada – PaVE – só é capaz de identificar o subtipo predominante. Dessa forma, não há como concluir se a paciente com diagnóstico de LSIL ou mesmo as outras pacientes avaliadas possuem mais de um subtipo de HPV.

Ao comparar com o HIV, retrovírus que também tem ação sobre o sistema imune, pesquisas demonstram aumento da chance de coinfeção HIV/HPV em mulheres, bem com maior risco de desenvolver NIC e neoplasia cervical invasiva nessas mulheres^{20,84-86}. Em um estudo que avaliou apenas pacientes com HIV, foi encontrada prevalência do DNA do HPV em 64,5% dessas mulheres, sendo observadas anormalidades citológicas em 19%⁸⁷. Da mesma forma que a infecção pelo HIV pode elevar a chance de infecção por HPV, o HTLV-1 afeta diretamente células do sistema imune, o que pode ser determinante para o contágio, persistência da infecção e até mesmo o desenvolvimento do câncer de colo de útero.

Devido à elevada prevalência dos subtipos 6, 11, 16 e 18 na população geral, já existe vacinação para a prevenção dessas variações de HPV, a qual é disponibilizada no SUS para meninas entre 9-14 anos de idade, sendo também ofertada para meninos na faixa dos 11 aos 14 anos⁸⁸. Em pacientes imunossuprimidos, a disponibilidade de vacina se estende até os 45 anos nos postos de saúde. No Brasil, o esquema de vacinação é feito em três doses, com intervalo de 2 meses entre a primeira e a segunda, e de 4 meses entre a segunda e a terceira doses. Com relação à eficácia da vacina, pesquisas apontam valores de eficácia entre 97 e 100% para prevenção de lesões precursoras de neoplasia cervical, o que torna um método importante na prevenção da infecção e, conseqüentemente, do câncer de colo do útero⁸⁹.

Com relação às variáveis sociodemográficas das mulheres envolvidas no presente estudo, há semelhança com outros estudos que delinearam o perfil demográfico de pacientes que convivem com o HTLV-1. Observou-se uma predominância da chamada meia-idade, com pacientes apresentando diagnóstico positivo na faixa dos 30 aos 50 anos⁹⁰. A grande maioria dessas pacientes negaram parceiro e atividade sexual semanal. Esse resultado pode apontar uma infecção que ocorreu em um período em que as pacientes eram mais jovens e tinham maior exposição sexual. Ademais, não foi avaliada a presença de HAM/TSP nas pacientes do estudo, dado que, se presente, poderia vir a justificar a ausência ou diminuição da atividade sexual. O medo de se relacionar devido ao diagnóstico é um fator que também pode ser importante para o dado apresentado, contudo não foi questionado.

Foi possível observar nesse estudo que a maioria das pacientes com HTLV-1 apontou diagnóstico de HPV de provável alto risco. É importante ressaltar que a infecção por

HPV, muitas vezes, se constitui de uma infecção transitória e é comum em pacientes jovens, não evoluindo para neoplasia de colo uterino⁹¹. Da mesma forma, pacientes que apresentam persistência da infecção por HPV e subtipos oncogênicos compõem grupo de risco para evolução do câncer cervical⁹². Estudos mostram uma associação entre o início de atividade sexual e o HPV, mostrando que atividade precoce está relacionado com infecção por HPV de alto risco e, conseqüentemente, maior chance de evolução para o câncer⁹². A infecção pelo HTLV-1 também pode ser um fator que favoreça a persistência da infecção por HPV ou mesmo o diagnóstico de alto risco em pacientes coinfectadas, contudo trata-se de hipóteses que devem ser melhor estudadas.

7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO

Dentre as limitações do estudo, foi selecionado um grupo de comparação pequeno, o que impossibilitou uma análise aprofundada na comparação entre os grupos com e sem infecção por HTLV-1. Ademais, a incapacidade da técnica utilizada em identificar mais de um subtipo de HPV nas mulheres coinfectadas, ocasiona um subdiagnóstico de genótipos virais. Nosso estudo é uma pesquisa observacional que levantou hipóteses a serem elucidadas em trabalhos futuros.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho pôde fornecer contribuições iniciais para pesquisas mais aprofundadas sobre o impacto do HPV e sua influência na coinfeção com HTLV-1. A presença do HPV em mais da metade das mulheres com HTLV-1, bem como a identificação de subtipos de provável alto risco e de alto risco em predominância nesse grupo, demonstram uma tendência de que mulheres soropositivas para HTLV-1 estão mais suscetíveis a se infectarem pelo HPV e como conseqüência, possivelmente mais vulneráveis ao câncer de colo do útero.

REFERÊNCIAS

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and Isolation of Type C Retrovirus Particles From Fresh and Cultured Lymphocytes of a Patient With Cutaneous T-cell Lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77(10):6134–8.
2. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and Characterization of Retrovirus From Cell Lines of Human Adult T-cell Leukemia and Its Implication in the Disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;Mar;79(6).
3. M Y, A L, F D, Lagathu G, Olindo S, Jean-Baptiste G, et al. Increased Proviral Load in HTLV-1-infected Patients With Rheumatoid Arthritis or Connective Tissue Disease. *Retrovirology*. 2005;
4. Oliveira M de fátima S., Brites C, Ferraz N, Magalhães P, Almeida F, Achiléa L. Bittencourt. Infective Dermatitis Associated with the Human T Cell Lymphotropic Virus Type I in Salvador, Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis*. 2005;40:e90–6.
5. Oliveira LML de, Souza MV de, Guedes ACM, Marcelo Grossi Araújo. Case for diagnosis. Infective dermatitis associated with HTLV-1: differential diagnosis of atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2017;92.
6. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective Dermatitis of Jamaican Children: A Marker for HTLV-I Infection. *Lancet*. 1990;
7. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Tajima K, Yoshimura K, Nakashima S, et al. Uveitis Associated With Human T Lymphotropic Virus Type I: Seroepidemiologic, Clinical, and Virologic Studies. *J Infect Dis*. 1992;943–4.
8. Mochizuki M, Ono A, Ikeda E, Hikita N, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. HTLV-1 Uveitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13.
9. Sagawa K, Mochizuki M, Masuoka K, Katagiri K, Katayama T, Maeda T, et al. Immunopathological Mechanisms of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-I) Uveitis. Detection of HTLV-I-infected T Cells in the Eye and Their Constitutive Cytokine Production. *J Clin Invest*. 1995;852–8.
10. Morgan OS, Rodgers-johnson P, Mora C. HTLV-1 and Polymyositis in Jamaica. *Lancet*. 1989;1184–7.
11. Setoguchi Y, Takahashi S, Nukiwa T, Kira S. Detection of Human T-cell Lymphotropic Virus Type I-related Antibodies in Patients With Lymphocytic Interstitial Pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1991;1361–5.
12. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol*. 2012;3:388.

13. Proietti ABFC-, Ribas JGR, Catalan-Soares¹ BCL, Marina, Martins¹, Brito-Melo¹, et al. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;499–508.
14. Dourado I, Alcantara LCJ, Barreto ML, Teixeira M da G, Castro Filho BG. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;34(5):527–31.
15. Takamoto T, Makino M, Azuma M, Kanzak TMB, Sonoda S. HTLV-I-infected T cells activate autologous CD4+ T cells susceptible to HTLV-I infection in a co-stimulatory molecule-dependent fashion. *Eur J Immunol.* 1997;1427,1432.
16. Nagai M, Kubota R, Greten TF, Jonathan P. Schneck TPL, Jacobson S. Increased Activated Human T Cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Tax11-19-Specific Memory and Effector CD8+ Cells in Patients with HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Correlation with HTLV-I Provirus Load. *J Infect Dis.* 2001;183(2):197–205.
17. Lôpo SS, Oliveira PM, Santana IU, Pena GB, Torrales MB, Mascarenhas RE, et al. Evidence of a higher prevalence of HPV infection in HTLV-1-infected women: a cross-sectional study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45.
18. 1 HDS, Rattray C, Escoffery C, Manns A, Schiffman MH, Brown C, et al. Human T-cell Lymphotropic Virus Type I and Severe Neoplasia of the Cervix in Jamaica. *Int J Cancer.* 1995;(1):23–6.
19. Jastreboff AM, Cymet T. Role of the Human Papilloma Virus in the Development of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Malignancy. *Postgrad Med J.* 2002;225–8.
20. Vaz LP, Saddi VA, Amaral WN do, Manoel WJ. Epidemiologia da infecção pelo HPV em mulheres infectadas pelo HIV. *Femina.* 2011;35–40.
21. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science (80-).* 1982;218:571–3.
22. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Vedapuri Shanmugam UT, Torimiro, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci.* 102:7994–9.
23. Feuer G, Green PL. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogene.* 2005;24(39):5996–6004.
24. Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi H, Miyoshi I, Tadokoro H. Antibodies to HTLV-1 in Japanese Imigrants in Brazil. *JAMA.* 1986;256(17):2342.
25. Bangham CRM. HTLV-1 infections. 2000;581–6.

26. Romanelli LCF, Caramelli P, Proietti AB de FC. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1): Quando suspeitar da infecção? *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(3):340–7.
27. Carneiro-proietti F, Catalan-soares BC, Proietti FA, Ba A, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. 2005;6058–68.
28. Cooper SA, Loeff MS Van Der, Taylor GP. The neurology of HTLV-1 infection. 2009;16–26.
29. Martins FM e, Rezende NPM de, Magalhães MHCG de, Ortega KL. Conhecendo o HTLV e suas implicações no atendimento odontológico. *RGORevista Gaúcha Odontol.* 2011;59(2):293–7.
30. Bahia. Boletim Epidemiológico HTLV - 2019. Secr da Saúde [Internet]. 2019;1–7.
31. Pereira FM, Da Conceição Chagas De Almeida M, Santos FLN, Carreiro RP, Regis-Silva CG, Galvão-Castro B, et al. Evidence of new endemic clusters of human T-cell leukemia virus (HTLV) infection in Bahia, Brazil. *Front Microbiol.* 2019;10(MAY):1–12.
32. Nunes D, Boa-sorte N, Fernanda M, Grassi R, Taylor GP, Teixeira G, et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador , the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. 2017;17:1–10.
33. Gotuzzo E, Moody J, Verdonck K, Cabada MM, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Terashima A VS. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. *Rev Panam Salud Publica.* 2007;22(4):223–30.
34. Osame M, Janssen R, Kubota H, Nishitani H, Igata A, Nagataki S, et al. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: Association with blood transfusion. *Ann Neurol.* 1990;28(1):50–6.
35. Zihlmann KF, Mazzaia MC, De Alvarenga AT. Meanings of breastfeeding interruption due to infection by human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *ACTA Paul Enferm.* 2017;30(1):80–6.
36. Bangham CRM. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *J Gen Virol.* 2003;84(12):3177–89.
37. Ozawa PMM, Reis DAS, Kurauti MA, Simões TMG, Oda JMM, Carneiro NK, et al. Vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1): implicações em doenças autoimunes. *Semin Ciências Biológicas e da Saúde.* 2012;33(1):83–96.
38. Martins ML, Souza JG, Franco GM, Santos DMS, Barbosa-Stancioli EF. Patogênese da Infecção Pelo HTLV-1. *Caderno Hemominas.* 2015; XVI:11-20.

39. Carvalho, E. M. et al. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human Tlymphotropic virus type 1-infected blood donors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 27(1):1–6, 2001.
40. Fan SR, Liu XP, Liao QP. Human defensins and cytokines in vaginal lavage fluid of women with bacterial vaginosis. *Int J Gynecol Obstet*. 2008;103(1):50–4.
41. Camargo Campos AC, Candido Murta EF, Michelin MA, Paulinelli RR, Reis C. Avaliação de citocinas em secreção endocervical de mulheres com candidíase, tricomoníase ou vaginite bacteriana. *Rev Patol Trop*. 2011;40(2):125–36.
42. Firmino A de A, Martins ALL, Gois LL, Paixão TS, Batista E da S, Galvão-Castro B, et al. Evaluation of the cervicovaginal environment in asymptomatic Human T-cell lymphotropic virus type 1 infected women. *Brazilian J Infect Dis*. 2019;23(1):27–33.
43. Zara F, Nappi RE, Brerra R, Migliavacca R, Maserati R, Spinillo A. Markers of local immunity in cervico-vaginal secretions of HIV infected women: Implications for HIV shedding. *Sex Transm Infect*. 2004;80(2):108–12.
44. ML M., EFB S. Patogênese da infecção pelo HTLV-1. *Cad hemominas HTLV*. 2006;4^a ed.:21–45.
45. Milagres ACP, Jorge SG, Marchiori E. Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1- Associated Myelopathy in São Paulo, Brazil Epidemiologic and Clinical Features of a University Hospital Cohort. 2002;153–8.
46. Jacobson S, Massoud R. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Viral Infect Hum Nerv Syst*. 2013;35(4):183–207.
47. KILPP ED. ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO DO HTLV-I/II EM BANCOS DE SANGUE NA CIDADE DE CURITIBA, NO PERÍODO DE 1994 A 2015. 2015; Disponível em <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/40293/TCC_Elisa_Dahmer_Kilpp.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em: 10/04/2021.
48. Carneiro-Proietti ABF, Ribas JGR, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GEA, Martins-Filho OA, et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(5):499–508.
49. Tsukasaki K, Koeffler P TM. Human T-lymphotropic virus type 1 infection. 2000;
50. CR B. HTLV-I infections. 2000;
51. Bittencourt AL, Farré L. Leucemia/linfoma de células T do adulto. *An Bras Dermatol*. 2008;83(4):351–9.
52. Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol*. 2004;26(11–

- 12):487–97.
53. Infection TV-, Marinho J, Galva B. Increased Risk of Tuberculosis With Human. Tuberculosis. 2005;40(5):625–8.
54. Santos FLN, Lima FW de M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. J Bras Patol e Med Lab. 2005;41(2):105–16.
55. Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, Sebastiani GD, Lucherini OM, Galeazzi M, et al. HTLV-I/II - Triagem e diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública. Reumatismo. 2011;63(2):101–10.
56. Nappi L, Carriero C, Bettocchi S, Herrero J, Vimercati A, Putignano G. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: Recurrence, persistence, and progression, in treated and untreated women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;121(2):226–32.
57. Levi JE, Kleter B, Quint WGV, Fink MCS, Canto CLM, Matsubara R, et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. J Clin Microbiol. 2002;40(9):3341–5.
58. Schirmer J. Vírus HPV e câncer de colo de útero. 2010;307–11.
59. Costa LA, Goldenberg P. Papilomavírus humano (HPV) entre jovens: um sinal de alerta. Saúde e Soc. 2013;22(1):249–61.
60. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K V., et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348(6):518–27.
61. Oliveira C. HPV de Alto e Baixo Risco para Câncer: Toda Regra Tem sua Exceção. J Bras Doenças Sex Transm. 2011;23(4):171–3.
62. Abreu MNS, Soares AD, Ramos DAO, Soares FV, Filho GN, Valadão AF, et al. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. Cienc e Saude Coletiva. 2018;23(3):849–60.
63. Stamataki P, Papazafiropoulou A, Elefsiniotis I, Giannakopoulou M, Brokalaki H, Saroglou G. Prevalence of HPV infection among Greek women attending a gynaecological outpatient clinic. Nosileftiki. 2010;49(3):255–63.
64. Banura C, Mirembe FM, Katahoire AR, Namujju PB, Mbonye AK, Wabwire FM. Epidemiology of HPV genotypes in Uganda and the role of the current preventive vaccines : A systematic review. Infect Agent Cancer. 2011;6(1):11.
65. Brasil P. Estudo Epidemiológico sobre a prevalência nacional de infecção pelo HPV- 2017. 120 p.

66. Magi JC, Rodrigues MR da S, Guerra GML e S de R, Costa MC, Costa A da CL, Villa LL, et al. Resultados do exame anátomo-patológico e “Polymerase Chain Reaction (PCR)” na forma clínica e subclínica da infecção anal pelo Papilomavírus Humano (HPV): estudo em quatro grupos de pacientes. *Rev Bras Coloproctol.* 2006;26(4):406–13.
67. Brasil. Portaria nº 204, de 17 de Fevereiro de 2016. Dou [Internet]. 2016;53(9):1689–99.
69. American Cancer Society. Cervical Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention Risk Factors. *Am Cancer Soc.* 2019;2.
70. Kjellberg L, Hallmans G, Åhren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer.* 2000;82(7):1332–8.
71. Rodrigues AL, Rocha M. A Importância Do Diagnóstico De HPV na Detecção De Cânceres Cervicais. 2019;
72. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento. *Proj Diretrizes.* 2002;1–19.
73. Bringham ME. Prevenção do Câncer Cervical: Associação da Citologia Oncótica a Novas Técnicas de Biologia Molecular na Detecção do Papilomavírus Humano (HPV). *J Bras Doenças Sex Transmissíveis.* 2010;22(3):135–40.
74. Peixoto TM, Galvão P, Xavier SD. HPV detection in the oral and genital mucosa of women with positive histopathological exam for genital HPV, by means of the PCR. 2009;75(August 2007):167–71.
75. Erick MCJ, Miranda G, Sandra D, Argueta E, Wachter NH, Silva M, et al. Coinfecção pelo Papilomavírus humano e Chlamydia trachomatis em adolescentes e jovens em Goiás. *Rev CENIC Ciências Biológicas.* 2016;152(3):28.
76. Molijn A, Kleter B, Quint W, Van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol.* 2005;32(SUPPL.):43–51.
77. INCA (Brasil). Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Laudos Citopatológicos Cervicais Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais.* Ministério da Saúde Inst Nac Cancer José Alencar Gomes da Silva 2012;1–25.
78. Firmino A de A. Avaliação do ambiente cérvico-vaginal em mulheres infectadas pelo HTLV-1. 2017;1–69.
79. Mascarenhas REM. Estudo da ativação e da resposta aos antígenos de

memória em indivíduos infectados pelo HTLV-1 TT - Study of the activation and the reply to antigens of memory in individuals infected for the HTLV-1. 2006.

80. Côrtes Donida C, Marques De Aquino D, Ruggeri GI, Wellington C, Rodrigues F. Prevalência De Subtipos Oncogênicos Do Papilomavírus Humano Em Município Do Sul Do Brasil. 2019;
81. Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical HPV in women with normal cytology. *Lancet Infect.* 2007;7(7):453–9.
82. Organization GWH. *Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes: Module 3: Early Detection.* 2007;
83. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. – 2. ed. 2016;
84. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2001;184(6):682–90.
85. Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, Klein RS, Paramsothy P, Schuman P, et al. Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):21–7.
86. Strickler HD, Palefsky JM, Shah K V., Anastos K, Klein RS, Minkoff H, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(14):1062–71.
87. Levi JE, Fink MCS, Canto CLM, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I, et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Braz J Infect Dis.* 2002;6(3):129–35.
88. Brasil M da S. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada). Ministério da Saúde. 2018;18:1–39.
89. Nunes C, Arruda K, Pereira T. Apresentação da eficácia da vacina hpv distribuída pelo sus a partir de 2014 com base nos estudos future i, future ii, e villa et al. *Acta Biomed Bras.* 2015;6(1):1–9.
90. Delazeli LM, Santos LR, Mendes SMD, Baptista AF, Sá KN. Impacto Dos Aspectos Sociodemográficos E Clínicos Na Qualidade De Vida De Portadores De Htlv-I Com Ham/Tsp. *Rev Pesqui em Fisioter.* 2012;2(1).
91. da Rosa MI, Medeiros LR, Rosa DD, Bozzeti MC, Silva FR, Silva BR.

Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Cad Saude Publica*. 2009;25(5):953–64.

92. Roteli-Martins CM, Filho AL, Hammes LS, Derchain SFM, Naud P, De Matos JC, et al. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: Resultados de um programa de rastreamento brasileiro. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2007;29(11):580–7.