

Joice de Souza Pereira

**Detecção de *Chlamydia trachomatis* em amostras endocervicais de mulheres HIV soropositivas de Palhoça/SC**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia, da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Farmácia, área de concentração Análises Clínicas: Desenvolvimento de estratégias de diagnóstico e monitoramento fisiopatológico e terapêutico.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre

Colaboradora: Prof<sup>ª</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Luiza Bazzo

Florianópolis  
2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

de Souza Pereira, Joice  
Detecção de Chlamydia trachomatis em amostras  
endocervicais de mulheres HIV soropositivas de Palhoça/SC /  
Joice de Souza Pereira ; orientador, Alexandre Sherlley  
Casimiro Onofre - Florianópolis, SC, 2016.  
142 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade  
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde.  
Programa de Pós-Graduação em Farmácia.

Inclui referências

1. Farmácia. 2. Chlamydia trachomatis. 3. Virus da  
Imunodeficiência Humana (HIV). 4. Coinfecção. 5. Detecção  
molecular. I. , Alexandre Sherlley Casimiro Onofre. II.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós  
Graduação em Farmácia. III. Título.

(Folha aprovação)



## AGRADECIMENTOS

A Deus, por Seu Amor Incondicional, pelos dons e graças concedidas em minha vida e por ter me dado forças para superar todos os obstáculos para realizar este sonho. Gratidão por mais uma etapa concluída na minha vida profissional.

Aos meus pais, Márcia Luzia e José Petrucio, meu especial agradecimento pela fonte inesgotável amor, zelo e de carinho. Vocês são exemplos de trabalho e dedicação.

Ao Gabriel, pelo carinho, incentivo e confiança em minha capacidade.

À Professora Doutora Maria Luiza Bazzo, por abrir as portas do Laboratório de Biologia Molecular e Micobactérias (LBMM) do HU/UFSC, pela fundamental contribuição científica para o desenvolvimento dessa pesquisa e por ter me aberto inúmeras portas, as quais eu nunca ousaria e nem conseguiria entrar sozinha.

Ao meu orientador Professor Doutor Alexandre S. C. Onofre, por ter sido o primeiro a acreditar em mim, e que, de uma forma ou de outra, me mostrou o caminho. Gratidão por ter me iniciado neste instigante mundo acadêmico, pela oportunidade de desenvolvimento do estudo e pelo apoio crucial na pesquisa. Minha admiração e agradecimento pelos conselhos e exemplo de profissionalismo.

À professora Dra. Ana Carolina Rabello de Moraes, por todo suprimento estatístico doado para a análise dos dados em prol da pesquisa.

Aos profissionais do Laboratório de Biologia Molecular e Micobactérias do HU/UFSC, Lisléia Golfetto, Eduardo Venâncio Alves, Taiane Freitas Medeiros e tantos outros, minha eterna gratidão, pela paciência e principalmente pela enorme colaboração no delineamento do estudo e realização dos experimentos. Sem a colaboração de vocês, este estudo não seria possível.

Aos profissionais do Laboratório do Hospital Universitário, Maria Luiza Vieira, Michele, Clarisse, por todos os conselhos, tanto pessoais quanto profissionais, para o incremento do estudo.

Aos amigos profissionais do Curso de Pós-Graduação em Farmácia, Franci Ellen Fin, Fernanda Alves da Cruz, Tatiane Cristofolini, Larissa Probst dos Santos, e às profissionais Stefanie Kapazi de Sousa e Mônica Cristina Trindade, por toda ajuda técnica e apoio emocional que me deram durante todo o processo.

À Secretaria do Programa de Pós Graduação em Farmácia, Adm. Bruno Wanderley Farias, por todo suporte para o prosseguimento da pesquisa.

Ao Secretário de Saúde do Município de Palhoça (em exercício no momento da pesquisa), Daniel Broering Harger, à Diretora de Média Complexidade da Secretaria Municipal de Saúde de Palhoça, Rosângela, ao Diretor de Vigilância em Saúde, Leonardo Kretzer, e à Coordenadora do Centro Especializado em Aconselhamento e Prevenção (CEAP), Neide Terezinha, gratidão por me fornecerem todo o apoio e oportunidade para realizar a pesquisa com sucesso.

Aos profissionais do CEAP, que me auxiliaram na coleta dos dados, em especial aos profissionais: Farmacêutica Fabiana Gutilha, Farmacêutica Marcella Prudêncio, Enfermeira Juciléia, Enfermeira Alexandra, Enfermeira Maria Cristina Goulart e Enfermeiro Cícero. Essa parceria foi indispensável para esse trabalho.

Aos amigos, pelos momentos de atenção, zelo e descontração.

Às pessoas que indiretamente me deram suporte para a realização deste trabalho e a todos aqueles cujos nomes deixo de citar, mas que ao lerem estas palavras incorporarão meus sinceros agradecimentos. Grata por fazerem parte dessa grande etapa da minha vida. Todos vocês nunca sairão da minha memória. Muito Obrigada por tudo!

*Quando nasci um anjo esbelto,  
desses que tocam trombeta, anunciou:  
vai carregar bandeira.  
Cargo muito pesado pra mulher,  
esta espécie ainda envergonhada.  
Aceito os subterfúgios que me cabem,  
sem precisar mentir.  
Não sou feia que não possa casar,  
acho o Rio de Janeiro uma beleza e  
ora sim, ora não, creio em parto sem dor.  
Mas o que sinto escrevo. Cumpro a sina.  
Inauguro linhagens, fundo reinos  
— dor não é amargura.  
Minha tristeza não tem pedigree,  
já a minha vontade de alegria,  
sua raiz vai ao meu mil avô.  
Vai ser coxo na vida é maldição pra homem.  
Mulher é desdobrável. Eu sou.*

(Adélia Prado)



## RESUMO

A infecção genital por *Chlamydia trachomatis* (CT) é reconhecida atualmente como uma das infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) mais prevalentes no mundo, acometendo principalmente mulheres jovens. O caráter primariamente assintomático da infecção por CT constitui a base para formação de reservatórios que perpetuam a transmissão e a aquisição de demais IST, favorecendo a ascensão da infecção para o trato genital superior, resultando em agravos que modulam o risco de transição da infecção cervical para a malignidade. Admite-se que a coinfeção por CT em mulheres HIV soropositivas favorece a infectividade viral, prolongando e/ou aumentando o seu potencial de infecciosidade no trato genital, promovendo o aumento da excreção viral em decorrência do recrutamento de leucócitos infectados pelo HIV em resposta à infecção local e/ou por causa da crescente produção de citocinas inflamatórias que podem estimular a replicação do vírus. Diante desse cenário, o objetivo deste estudo transversal foi avaliar a prevalência de CT em mulheres HIV soropositivas atendidas pelo Sistema Único de Saúde do Município de Palhoça/SC. Durante o período de abril a julho de 2016, foram coletadas 111 amostras endocervicais durante consulta médica ginecológica no Centro Especializado em Aconselhamento e Prevenção (CEAP) de Palhoça/SC. As análises foram realizadas em parceria com o Laboratório de Biologia Molecular, Sorologia e Micobactérias (LBMM) da Universidade Federal de Santa Catarina. As amostras foram submetidas à extração de DNA utilizando um método *in house* baseado na extração por Acetato de Amônio, e posteriormente submetidas à técnica padronizada de PCR multiplex, utilizando os conjuntos de iniciadores PCO3/PCO4 para identificação do gene da  $\beta$ -globina humana, e CTP1/CTP2 para identificação do DNA bacteriano. A coinfeção CT/HIV foi detectada com taxa de prevalência de 1,8% (2/111) na população estudada. Observou-se associação da coinfeção CT/HIV com a variável idade ( $p=0,013$ ). Não houve diferença significativa entre as demais variáveis e a positividade para CT. Das 104 (93,7%) participantes que relataram 2 ou mais parceiros ao longo da vida, 48,1% (50) relataram uso irregular de camisinha. No grupo das coinfectadas CT/HIV, 50,0% (1) também declarou uso descontinuo de preservativo. Esse fato eleva a chance de infecção por outras ISTs e/ou reinfeção, possibilitando inclusive gestações de alto risco. Foi observada a associação entre o conhecimento de ter HPV e o histórico de lesão no colo do útero ( $p=0,001$ ). De maneira mais minuciosa, do total de 96 (86,5%) pacientes

que responderam não ter HPV ou desconhecer ter, 10 (10,4%) declararam algum grau de lesão. O histórico de condiloma acuminado (HPV) também foi associado ao conhecimento de ter HPV ( $p=0,000$ ). A metodologia de PCR multiplex exibiu bom desempenho no estudo para a identificação do material genético bacteriano. A técnica de PCR é financeiramente vantajosa e pode ser aplicada em processos de rastreamento que se baseiam na investigação de infecções assintomáticas em mulheres HIV soropositivas. Apesar da baixa prevalência na população analisada, mais estudos acerca da epidemiologia sinérgica da coinfeção CT/HIV em mulheres são necessários a fim de reduzir as conseqüências à saúde da mulher e os custos com tratamento, principalmente em mulheres com idade  $\leq 30$  anos. Por conseguinte, é necessário aprimorar a gestão de campanhas de prevenção e esclarecimento a respeito das ISTs, suas causas e desfechos, juntamente com a inclusão do rastreamento de CT em mulheres HIV soropositivas na prática clínica aos programas já existentes no Município.

**Palavras-chaves:** *Chlamydia trachomatis*; Vírus da Imunodeficiência Humana; coinfeção CT/HIV; detecção; PCR.

## ABSTRACT

*Chlamydia trachomatis* (CT) genital infection is currently recognized as one of the most prevalent sexually transmitted infections (STIs) in the world, affecting mainly young women. The primary asymptomatic character of CT infection is the basis for the formation of reservoirs that perpetuate the transmission and acquisition of other STIs, favoring the rise of infection to the upper genital tract, resulting in diseases that modulate the risk of transition from cervical infection to malignancy. It is believed that CT coinfection in HIV-seropositive women favors viral infectivity by prolonging and / or increasing its infectivity potential in the genital tract, promoting the increase of viral excretion due to the recruitment of HIV-infected leukocytes in response to infection and/or due to increased production of inflammatory cytokines that may stimulate virus replication. In view of this scenario, the objective of this cross-sectional study was to evaluate the prevalence of TC in HIV-seropositive women treated by the Unified Health System of the city of Palhoça/SC. During the period from April to July 2016, 111 endocervical samples were collected during a gynecological medical visit at the Specialized Center for Counseling and Prevention (CEAP) in Palhoça/SC. The analyzes were carried out in partnership with the Laboratory of Molecular Biology, Serology and Mycobacteria (LBMM) of the Federal University of Santa Catarina. The samples were submitted to DNA extraction using an in-house method based on Ammonium Acetate extraction, and then submitted to a standard multiplex PCR technique, using the PCO3/PCO4 primer sets to identify the human  $\beta$ -globin gene, and CTP1/CTP2 for identification of bacterial DNA. CT/HIV coinfection was detected with a prevalence rate of 1,8% in the studied population. There was an association between CT/HIV coinfection and age ( $p=0.013$ ). There was no significant difference between the other variables and the positivity for CT. Of the 104 (93,7%) participants who reported 2 or more lifetime partners, 48,1% (50) reported using irregular condoms. In the CT/HIV coinfecting group, 50,0 (1/2) also reported discontinuous condom use. This fact raises the chance of infection by other STIs and/or reinfection, making possible even high-risk pregnancies. The association between the knowledge of having HPV and the history of cervical lesion ( $p=0.001$ ) was observed. In a more detailed way, of the total of 96 (86,5%) patients who responded not to have HPV or to be unaware of it, 10 (10,4%) reported some degree of injury. The history of condyloma acuminata (HPV) was also associated with knowledge of having HPV ( $p = 0.000$ ). The

multiplex PCR methodology showed good performance in the study for the identification of bacterial genetic material. The PCR technique is financially advantageous and can be applied in screening processes that are based on the investigation of asymptomatic infections in HIV-seropositive women. Despite the low prevalence in the analyzed population, more studies on the synergistic epidemiology of CT/HIV coinfection in women are needed in order to reduce the consequences to women's health and treatment costs, especially in women aged  $\leq 30$  years. Therefore, it is necessary to improve the management of prevention and enlightenment campaigns regarding STIs, their causes and outcomes, together with the inclusion of CT screening in HIV-seropositive women in clinical practice to existing programs in the county.

**Keywords:** *Chlamydia trachomatis*; Human Immunodeficiency Virus; coinfection CT/HIV; detection; PCR.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Morfologia, Estrutura e Composição do HIV.....	31
Figura 2: Estrutura genômica do HIV-1 e as respectivas localizações relativas. ....	33
Figura 3: Estimativa de Adultos e crianças vivendo com HIV em 2015. ....	35
Figura 4: Percentual de casos notificados de HIV segundo a faixa etária no ano de 2015 em Santa Catarina. ....	39
Figura 5: Ciclo biológico do HIV-1. ....	43
Figura 6: Marcadores da infecção pelo HIV. ....	47
Figura 7: Tipos sorológicos de CT e doenças causadas. ....	52
Figura 8: Taxas de casos notificados de Clamídia por idade e sexo nos Estados Unidos. ....	54
Figura 9: Ciclo de desenvolvimento da CT. ....	61
Figura 10: Efeitos da infecção por CT sobre a transmissão do HIV através do epitélio endocervical. ....	62
Figura 11: Vacúolos citoplasmáticos de CT em esfregaço corado por HE. ....	67
Figura 12: Representação esquemática de uma partícula de <i>Chlamydia</i> com diferentes alvos para testes de diagnóstico: proteína principal da membrana externa (MOMP), lipopolissacarídeo (LPS), plasmídeos (DNA e RNA), e cromossomo (DNA e RNA).....	71
Figura 13: PCR Multiplex com iniciadores PCO3/PCO4 e CTP1/CTP2. ....	87
Figura 14: Frequência das idades das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.....	92
Figura 15: Frequência das idades de início da atividade sexual das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.....	94
Figura 16: Distribuição da Idade pelo Histórico de lesão no colo do útero das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT. ....	96
Figura 17: Frequência do número de filhos das participantes HIV soropositivas do rastreamento de CT.....	100



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Ocorrências de aids no Brasil de 1980 até junho de 2015, segundo o Ministério da Saúde. ....	37
Tabela 2: Média dos casos/ano de aids no Brasil de 2010 a 2015.....	37
Tabela 3: Distribuição proporcional dos óbitos por aids no Brasil em 2014.....	39
Tabela 4: Frequência de gestantes HIV soropositivas segundo o Ano da Notificação (até 29 de junho de 2016). ....	40
Tabela 5: Frequência de aids em adultos por Sexo, segundo Ano da Notificação (até 29 de junho de 2016). ....	41
Tabela 6: Lista de oligonucleotídeos do estudo. ....	84
Tabela 7: Distribuição amostral das variáveis estudadas de acordo com a positividade de CT, e descrição dos casos positivos entre as soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.....	88
Tabela 8: Razão de Chance (RC) e Intervalo de Confiança (IC) de 95% da associação entre Idade e a presença de CT das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.....	93
Tabela 9: Relação entre uso de preservativo e nº de parceiros ao longo da vida das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.....	95
Tabela 10: Relação entre histórico de lesão no colo do útero e conhecimento de ter HPV das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.....	96
Tabela 11: Relação entre histórico de lesão no colo do útero e realização de preventivo das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.....	97
Tabela 12: Frequência dos tipos de ISTs das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.....	97
Tabela 13: Relação entre histórico de condiloma acuminado (HPV) e o conhecimento de ter HPV das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.....	98
Tabela 14: Relação entre histórico de condiloma acuminado (HPV) e histórico de lesão no colo do útero das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.....	98
Tabela 15: Relação entre histórico de demais ISTs e positividade para CT das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT. ....	98
Tabela 16: Relação entre histórico de demais ISTs e ser sexualmente ativa das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.....	99
Tabela 17: Relação entre uso de TARV e histórico de demais ISTs das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.....	99

Tabela 18: Relação entre uso de tabaco e histórico de demais ISTs das soropositivas para HIV participantes do rastreio de CT. ....	101
Tabela 19: Relação entre consumo de álcool e histórico de demais ISTs das soropositivas para HIV participantes do rastreio de CT. ....	101

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>µg</b>	Micrograma
<b>µl</b>	Microlitro
<b>µM</b>	Micromolar
<b>°C</b>	Graus Celsius
<b>ADA</b>	Gene humano adenosina desaminase
<b>Afa-1</b>	Fator ativador da apoptose
<b>aids</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ( <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> )
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ASC</b>	Atipias em células escamosas
<b>ASC-H</b>	Atipias em células escamosas de significado indeterminado em que não é possível excluir Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau
<b>ASC-US</b>	Atipias em Células Escamosas de Significado Indeterminado
<b>ASHA</b>	<i>American Social Health Association</i>
<b>ATP</b>	Trifosfato de adenosina
<b>β-globina humana</b>	Gene da beta globina humana
<b>BSA</b>	Soro Albumina Bovina
<b>CCR5</b>	receptor de β-quimiocinas da classe CC, do inglês <i>CC chemokine receptor 5</i>
<b>CCR8</b>	receptor de β-quimiocinas da classe CC, do inglês <i>CC chemokine receptor 8</i>
<b>CD4</b>	receptor celular, do inglês <i>cluster of differentiation type 4</i>
<b>CDC</b>	Centro de Controle e Prevenção de Doenças, do inglês <i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>
<b>cDNA</b>	DNA complementar
<b>CE</b>	Comunidade europeia
<b>CH</b>	Captura Híbrida
<b>CH2</b>	Captura Híbrida dois
<b>CHSP60</b>	Chlamydial heat shock protein 60 – (Proteína do choque térmico clamidiana 60)
<b>CSF-1</b>	<i>Colony-stimulating factor-1 receptor</i> (receptor 1 do fator de estimulação de colônias)
<b>CT</b>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>cut-off/threshold</b>	Limite de detecção ( <i>cut-off</i> )
<b>DIP</b>	Doença inflamatória pélvica

<b>DIU</b>	Dispositivo intrauterino
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>DO</b>	Densidade Óptica
<b>ISTs</b>	Infecções Sexualmente Transmissíveis
<b>E1 a E7</b>	Proteínas não estruturais da região precoce (E)
<b>EB</b>	Corpos elementares, do inglês <i>elementary body</i>
<b>EC</b>	<i>Cellular enhancer</i>
<b>Env</b>	gene codificante das glicoproteínas do invólucro do HIV, do inglês envelope
<b>Gag</b>	gene codificante das proteínas da estrutura interna do HIV, do inglês <i>group specific antigen</i>
<b>Gp</b>	glicoproteína
<b>EGF</b>	<i>Epidermal growth-factor receptor</i> (receptor do fator de crescimento epidérmico)
<b>Fase S</b>	Fase do ciclo celular em que ocorre a síntese de DNA
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>GM-CSF</b>	Fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos
<b>HC CT-ID</b>	Teste de Captura Híbrida específico para <i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>HC II CT/NG</b>	Teste de Captura Híbrida II para <i>Chlamydia trachomatis</i> e <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>HIV</b>	vírus da imunodeficiência humana, do inglês <i>human immunodeficiency virus</i>
<b>SIV</b>	<i>Simian immunodeficiency virus</i>
<b>HAART</b>	Terapia antirretroviral de alta potência
<b>HBV</b>	Vírus da hepatite B
<b>HCV</b>	Vírus da hepatite C
<b>HE</b>	Hematoxilina-Eosina (HE)
<b>HLA -DPB1</b>	Gene do Antígeno Leucocitário Humano- DPB1
<b>HPV</b>	Papilomavírus Humano
<b>HPV-HR</b>	Papilomavírus Humano de Alto Grau
<b>HPV-LR</b>	Papilomavírus Humano de Baixo Grau
<b>HSIL</b>	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau
<b>HSP60</b>	<i>Heat shock protein 60</i>
<b>HSV</b>	Vírus do herpes simples humano
<b>IARC</b>	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>ICTV</b>	<i>Committee on the Taxonomy of Viruses</i>

<b>IL</b>	Interleucina
<b>INCA</b>	Instituto Nacional de Câncer
<b>IPT-G</b>	<i>isopropylthio-β-galactoside</i>
<b>JEC</b>	Junção escamo-colunar
<b>Kb</b>	Quilo pares de bases
<b>L1 e L2</b>	Proteínas do capsídeo viral, da região tardia (L)
<b>LBMM</b>	Laboratório de Biologia Molecular, Sorologia e Micobactérias
<b>LCR</b>	<i>Long control region</i>
<b>LCR</b>	Reação em Cadeia da Ligase
<b>LPS</b>	Antígeno lipopolissacarídeo
<b>LSIL</b>	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau
<b>Mb</b>	Mega pares de bases
<b>MHC</b>	Complexo Principal de Histocompatibilidade
<b>Microarray</b>	Microarranjos de DNA ou Chips de DNA
<b>MOMP</b>	<i>Major outer membrane proteins</i> – (Proteína de Membrana Maior)
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>NAATs</b>	Testes de amplificação dos ácidos nucleicos (TAANs), do inglês <i>nucleic acid amplification tests</i> (NAATs)
<b>NASBA</b>	<i>Nucleic acid sequence based amplification</i>
<b>NF-KB</b>	Fator nuclear
<b>NCI</b>	<i>National Cancer Institute</i> (USA)
<b>NIC I</b>	Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau I
<b>NIC II</b>	Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau II
<b>NIC III</b>	Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau III
<b>nm</b>	Nanômetros
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>ORF</b>	Open reading frame – (Regiões de Leitura Aberta)
<b>pb</b>	Pares de base
<b>p53</b>	Proteína p53
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da Polimerase
<b>pg</b>	Pico grama
<b>pol</b>	gene codificante das proteínas de natureza enzimática do HIV, do inglês <i>polymerase</i>
<b>Pool</b>	Conjunto
<b>Primers</b>	Oligonucleotídeos iniciadores, ou iniciadores, ou pequenos segmentos de nucleotídeos
<b>p53</b>	Proteína 53

<b>RB</b>	Corpúsculos reticulares, do inglês <i>reticular body</i>
<b>RC</b>	Razão de Chance
<b>Ver</b>	gene regulador do HIV, do inglês <i>regulator of expression of viral proteins</i>
<b>RFLP</b>	Restriction fragmente length polymorphism
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>SINAN</b>	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
<b>SRA</b>	Síndrome Retroviral Aguda
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TARV</b>	Terapia Antirretroviral
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TE</b>	Tris-EDTA
<b>TLRs</b>	Receptores denominados de <i>Toll Like Receptors</i> <i>Transcription mediated amplification</i> –
<b>TMA</b>	Amplificação baseada na sequência de amplificação mediada por transcrição
<b>TR</b>	Enzima transcriptase reversa
<b>TRH</b>	Terapia de reposição hormonal
<b>VAINII/III</b>	Neoplasias Intraepiteliais vaginais
<b>VINII/III</b>	Neoplasias Intraepiteliais vulvares
<b>VLPs</b>	<i>Virus like particles</i>
<b>16S</b>	Subunidade 16 do Ribossomo
<b>23S</b>	Subunidade 23 do Ribossomo

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	23
1.1. Objetivo .....	27
1.2. Objetivos Específicos.....	27
1.3. Justificativa .....	27
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	31
2.1. HIV .....	31
2.1.1. Morfologia, Estrutura e Composição do HIV.....	31
2.1.2. Epidemiologia da Infecção por HIV .....	34
2.1.2.1. HIV no Mundo .....	34
2.1.2.2. HIV no Brasil .....	36
2.1.3. Ciclo de replicação do HIV .....	41
2.1.4. História Natural da Infecção por HIV .....	44
2.1.4.1. Infecção Aguda.....	45
2.1.4.2. Fase Latente.....	45
2.1.4.3. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.....	46
2.1.5. Diagnóstico do HIV .....	46
2.1.6. Terapia antirretroviral (TARV) .....	48
2.2. <i>Chlamydia trachomatis</i> .....	50
2.2.1. Estrutura, Morfologia e Composição Bacteriana.....	50
2.2.2. Filogenética .....	51
2.2.3. Prevalência Global da Infecção por Clamídia .....	52
2.2.3.1. CT no Mundo .....	52
2.2.3.2. CT no Brasil .....	56
2.2.4. Prevalência da coinfeção por CT em mulheres HIV soropositivas.....	57
2.2.4.1. Coinfeção CT/HIV no Mundo .....	57
2.2.4.2. Coinfeção CT/HIV no Brasil .....	58
2.2.5. Ciclo da Infecção por CT.....	59
2.3. Métodos diagnósticos para CT.....	65
2.3.1. Exame Citológico .....	66
2.3.2. Diagnóstico Laboratorial .....	68
2.3.2.1. Cultura Celular .....	69
2.3.2.2. Métodos de Detecção de Antígeno de CT .....	70
2.3.2.2.1. Enzimoimunoensaio .....	70
2.3.2.2.2. Imunofluorescência Direta .....	72
2.3.2.3. Métodos Moleculares .....	73
2.3.2.3.1. Reação em Cadeia da Polimerase.....	77
2.3.2.3.2. Captura Híbrida.....	78

2.4. Tratamento da infecção por CT .....	79
3. METODOLOGIA.....	81
3.1. Aspectos éticos .....	81
3.2. Descrição do estudo.....	81
3.3. Amostras e critérios .....	81
3.4. Coleta e processamento das amostras.....	82
3.5. Extração de DNA.....	82
3.6. PCR multiplex para a detecção de DNA .....	83
3.7. Análise estatística .....	84
4. RESULTADOS .....	87
4.1. PCR para a detecção de DNA.....	87
4.2. Caracterização das amostras .....	88
5. DISCUSSÃO.....	103
6. CONCLUSÕES.....	117
7. PERSPECTIVAS.....	119
REFERÊNCIAS.....	121
ANEXOS .....	139

## 1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um crescente problema de saúde pública mundial, acometendo cerca de 38,8 milhões de pessoas no mundo (WANG *et. al.*, 2016a). Além do HIV, as demais Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) podem causar doenças que comprometem o funcionamento adequado do organismo (WHO, 2015a).

A infecção genital ocasionada pela *Chlamydia trachomatis* (CT) também é considerada um complexo problema público de saúde, ocupando o segundo lugar no *ranking* de enfermidade que mais comete mulheres entre 15 e 49 anos, principalmente em países em desenvolvimento. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a infecção por CT é responsável por cerca de 2,3 (1,9 – 2,7) milhões de novos casos por ano (UNAIDS, 2013, 2015b; WHO, 2013).

De curso assintomático (na maioria dos casos), a infecção por CT dificilmente é tratada. Como consequência, esta pode progredir de maneira mais agressiva, levando ao desenvolvimento de enfermidades que ameaçam a saúde da mulher, como gravidez ectópica, doença inflamatória pélvica (DIP), dor pélvica crônica, aborto e infertilidade em virtude da exposição prolongada ao patógeno (RAMJEE; ABBAI; NAIDOO, 2015). Além disso, demais implicações podem promover o surgimento de além dos agravos emocionais e psicológicos que podem ser gerados por tais complicações em decorrência da infecção não tratada (CDC, 2015).

O ciclo de desenvolvimento intracelular da CT tem início com a penetração por endocitose dos Corpos Elementares (EB) bacterianos na célula hospedeira. Após a endocitose, inicia-se a formação do fagossomo, com a posterior transformação dos EB em Corpúsculos Reticulares (RB). Os RBs formados seguem o ciclo com múltiplas e sucessivas divisões. Esses novos RBs podem permanecer dentro do fagossomo em estado latente, ou podem transformar-se novamente em EBs, que após lise da célula hospedeira, têm a capacidade de infectar novas células (CHOROSZY-KRÓL *et al.*, 2012).

Esse cenário torna-se ainda mais preocupante em se tratando de mulheres HIV soropositivas. A presença do HIV favorece a infectividade por CT, proporcionando o surgimento de doenças graves e outras lesões que podem levar ao câncer cervical (DI FELICE *et al.*, 2005). Em gestantes, de forma suplementar, a infecção pode ser transmitida, durante o parto, e também resultar em infecção neonatal, como oftalmia e pneumonia em recém-nascidos (ADAMS *et al.*, 2004).

Em virtude da susceptibilidade biológica aumentada e à facilidade de transmissão de infecções em portadoras do HIV, o índice de ISTs nessa população é maior. Dentre as possíveis relações entre a infecção por CT e o HIV é possível destacar a patogenia intracelular invasiva da CT, que pode causar danos substanciais para a camada epitelial genital, facilitando a infecção por HIV (JOYEE et al., 2005). Além disso, as alterações imunológicas decorrentes da infecção pelo HIV podem favorecer a infecção bacteriana. Tais quais outras ISTs inflamatórias, a infecção por CT pode aumentar a transmissão do HIV ao longo do trato genital feminino (ADAMS et al., 2004; SCHUST et al., 2012). As células endocervicais infectadas com os sorotipos de CT aumentam a expressão do receptor alternativo primário do HIV, *galactosilceramida* (GalCer), e dos correceptores CXCR4 e CCR5 (receptor de  $\beta$ -quimiocinas da classe CC5), ambos localizados na superfície das células epiteliais. Esse mecanismo pode ser responsável pelo aumento da ligação do HIV às células epiteliais endocervicais e à liberação do HIV das células T (SCHUST et al., 2012).

A infecção HIV é a IST viral mais letal (UNAIDS, 2011). A *Chlamydia trachomatis* (CT) é a IST bacteriana mais comum em todo o mundo, com prevalência variando de 1,5% a 5,0% nos países desenvolvidos (ADAMS et al., 2004; GOULET et al., 2010; MARANGONI et al., 2012), e de 3,7% a 15% nos países em desenvolvimento (KOHLI et al., 2013; NGANDJIO et al., 2003; VAN DER HELM et al., 2013). Estudos relatam uma correlação significativa entre a infecção pelo HIV e a prevalência da infecção bacteriana. A epidemiologia sinérgica dessas infecções pode ser resultante de fatores de risco sexual e comportamental semelhantes (GARCÊS et al., 2013; JOYEE et al., 2005).

Pacientes infectados por HIV podem apresentar maior prevalência de CT. A taxa de infecção por CT entre a população geral é de 9,3% (PAAVONEN, 2012). Considerando a coinfeção CT/HIV, a prevalência pode variar de 2,0% a 10,0% (MANNING et al., 2007; SCHEER et al., 2001; SRIFEUNGFUNG et al., 2009), até 18,1% no mundo (ADACHI et al., 2015). No Brasil, a prevalência de coinfeção CT/HIV pode sofrer variação de 2,2 (GRINSZTEJN et al., 2006), 4,3% (SILVA et al., 2012), 17,6% (BRANDÃO; LACERDA; XIMENES, 2010), até 44,4% (GARCÊS et al., 2013), dependendo da localidade, da metodologia empregada e do tipo de amostra utilizada. Em Santa Catarina ainda são escassos os estudos a respeito da prevalência da infecção por CT em mulheres HIV.

Nos países em desenvolvimento, principalmente nos quais a epidemia pelo HIV é mais prevalente, a maioria das ISTs tratáveis ainda permanece caracterizada como um problema público de saúde. A falta de um programa estruturado e um método de rastreamento estabelecido reflete diretamente sobre a ausência de tratamento dessa infecção (RAMJEE; ABBAI; NAIDOO, 2015). No Brasil, ainda são raros os serviços que oferecem a pesquisa de CT no Sistema Único de Saúde (SUS), e escassos os estudos a respeito de rastreio e diagnóstico a respeito dessa infecção silenciosa. No setor privado, a pesquisa da bactéria, na maioria dos casos, ocorre nos eventos sintomáticos ou quando há o acometimento do parceiro(a). Ainda assim, majoritariamente, a pesquisa do microrganismo não faz parte da rotina de rastreamento dos especialistas que tratam ISTs (BRASIL, 2015a; CODES et al., 2002). Com relação ao diagnóstico, a maioria dos kits comerciais para a identificação dessa bactéria é baseado na busca de anticorpos que dificulta a detecção precoce, visto que não há possibilidade de temporalizar o período de infecção (RAMJEE; ABBAI; NAIDOO, 2015).

Em outros países, o rastreio anual está sendo implementado para indivíduos sexualmente ativos. Nos Estados Unidos, a infecção por CT é uma das ISTs mais prevalentes no país e de notificação compulsória. Segundo os dados norte-americanos do *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), essa enfermidade apresenta a maior proporção de notificações de IST desde o ano de 1994, e até 2008, as pesquisas norte-americanas mostraram uma prevalência de 6,8% da infecção por clamídia em mulheres sexualmente ativas, em faixa etária entre 14 e 19 anos. Assim, por recomendação do CDC, em virtude do número elevado de doenças de risco associadas à infecção por CT, anualmente, as mulheres sexualmente ativas com idade inferior a 26 anos devem ser rastreadas por métodos moleculares (CDC, 2015). Semelhantemente, o Programa Nacional de Triagem para Clamídia da Inglaterra dispõe de rastreamento molecular para todos os indivíduos menores de 25 anos que já possuem vida sexual ativa (HOCKING et al., 2013; PAAVONEN, 2012).

O avanço tecnológico das análises moleculares de amplificação de ácidos nucléicos tem proporcionado uma revolução na detecção de CT, permitindo o uso em amostras variadas, como urina, amostra endocervical, autocoleta com *swab* vaginal, etc. Atualmente, a metodologia aplicada no Serviço de Análises Clínicas do HU/UFSC é a Imunofluorescência Direta (IFD), sendo necessária a coleta por um

profissional de saúde e em local adequado para a obtenção do raspado endocervical (HOCKING et al., 2013).

A cultura celular é a metodologia diagnóstica padrão para o diagnóstico de CT por ser um método preciso. Contudo, este método acaba por se tornar inviável na prática clínica devido ao alto custo e à necessidade de utilização de técnicas sofisticadas empregando meios de culturas. Nesse contexto, o progresso dos testes moleculares para a amplificação do ácido desoxirribonucleico, como a PCR, promoveu uma reavaliação desse padrão pela comunidade científica (FRIAS et al., 2001; GRIFFAIS, R; THIBON, 1989; MANAVI, 2006). Todavia, ainda são necessários mais estudos e desenvolvimento de testes rápidos de baixo custo que possam ser utilizados para o diagnóstico eficaz das ISTs, principalmente no contexto de recursos limitados (RAMJEE; ABBAI; NAIDOO, 2015).

Devido à elevada frequência da coinfeção CT/HIV e a associação consistente com o desenvolvimento de doenças pélvicas e demais implicações clínicas, é possível destacar o importante papel da triagem de mulheres HIV soropositivas sexualmente ativas na prevenção das doenças ocasionadas por essa bactéria (UNAIDS, 2013). As infecções no trato genital de mulheres HIV soropositivas aumentam a infeciosidade do HIV, promovendo a excreção viral genital. Segundos estudos disponíveis existem evidências de que a presença da infecção por CT eleva o índice de detecção do HIV no trato genital (BUCKNER et al., 2016a; ROTCHFORD; STRUM; WILKINSON, 2000). Por conseguinte, portadoras do HIV coinfectadas com alguma IST podem apresentar maior probabilidade de transmitir o HIV sexualmente do que as HIV soropositivas que não apresentam ISTs (CHUN et al., 2013; DESCHAMPS et al., 1996; GRAY et al., 1999; MAHONY; COOMBES; CHERNESKY, 2003). Isto pode ser devido ao recrutamento de leucócitos infectados pelo HIV para o trato genital em resposta à infecção local, ou devido ao aumento da produção de citocinas inflamatórias que podem estimular a replicação do HIV (AL-HARTHI et al., 2001; CUMMINS et al., 2006; ZARA et al., 2004).

A importância real das infecções do trato genital e dos efeitos relativos das infecções assintomáticas na promoção da transmissão do HIV ainda permanece silenciosa. A ampliação do conhecimento a respeito das ISTs que elevam o risco de transmissão do HIV é um fator importante na formulação de programas de triagem e protocolos de tratamento na gestão do HIV/aids, com consequente modelagem e mapeamento das interações entre o HIV e outras ISTs (JOHNSON; LEWIS, 2008; RAMJEE; ABBAI; NAIDOO, 2015). Nesse contexto, o

estudo mostra-se útil e pioneiro na detecção do DNA de CT em amostras endocervicais de mulheres HIV soropositivas de Palhoça/SC.

### 1.1. **Objetivo**

Avaliar a prevalência de *Chlamydia trachomatis* em amostras endocervicais de mulheres HIV soropositivas de Palhoça/SC através do método de PCR.

### 1.2. **Objetivos Específicos**

Avaliar a associação entre a idade das pacientes e a positividade de CT;

Avaliar a significância estatística entre as variáveis: Vida sexual ativa, Início da vida sexual ativa (IVSA), Nº de parceiros ao longo da vida, Multiplicidade atual de parceiros, Uso de preservativo, Conhecimento de ter HPV, Histórico de lesões no colo do útero, Realização de exame preventivo, Gestante, Corrimento vaginal, Histórico de demais ISTs, Histórico de persistência de IST mesmo após tratamento, Histórico de infecções genitais oportunistas, Uso de TARV, Uso de contraceptivo oral, Estado de menopausa, Uso de terapia de reposição hormonal (TRH), Uso de dispositivo intrauterino (DIU), Nº de filhos, Tabagismo, Consumo de substâncias psicoativas (drogas) e Consumo de bebida alcoólica, e a positividade de CT;

Avaliar a significância das variáveis relacionáveis entre si.

### 1.3. **Justificativa**

Entre as ISTs pandêmicas, a CT é o patógeno bacteriano mais predominante e o HIV-1 vírus mais letal. O comprometimento imunológico e a imunossupressão causadas pelo HIV contribuem para o aparecimento de infecções oportunistas (BRASIL, 2013). O trato genital feminino é o principal local para de disseminação heterossexual de ambas as infecções. A infecção por CT e diversas outras ISTs elevam o risco de transmissão do HIV, principalmente em mulheres HIV soropositivas (SCHUST et al., 2012).

Devido às rotas comuns de infecção, pacientes infectados pelo HIV são coinfectados por outras ISTs em virtude da existência de relações bidirecionais entre HIV e demais organismos causadores de infecções, incluindo CT, vírus do herpes simples humano 2 (HSV 2), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), HPV, sífilis e

tricomoníase (CHUN et al., 2013). Diversos fatores de risco potenciais podem explicar a associação entre infecções do trato genital em indivíduos infectados pelo HIV e infecciosidade do HIV. Idade, início da vida sexual ativa (IVSA), uso de contraceptivo oral, álcool e tabagismo são alguns dos fatores para o aparecimento e/ou aquisição da infecção por CT (BRASIL, 2013).

Estudos mostram que a infecção do trato genital inferior por CT pode facilitar a transmissão do HIV (FLEMING; WASSERHEIT, 1999; STAMM, 1999). O HIV tem sido detectado em amostras coletadas de úlceras genitais de indivíduos infectados pelo HIV (CHUN et al., 2013; GADKARI et al., 1998). A infecção associada ao aumento do risco de transmissão do HIV ocorre devido à reação inflamatória causada pela infecção clamidial, que promove um maior acesso dos linfócitos T CD4 para a região, resultando no aumento da replicação viral (MAHONY; COOMBES; CHERNESKY, 2003).

A infecção por CT é significativamente correlacionada com o HIV. A associação entre as infecções por HIV e CT, além da epidemiologia combinada destas infecções, ocorre parcialmente devido ao fato de que essas ISTs apresentam fatores sexuais comuns de comportamento de risco. A apresentação de outras ISTs e múltiplos parceiros sexuais e o uso de anticoncepcionais orais em mulheres são fatores de risco significativos tanto para a infecção pelo HIV quanto para a infecção por CT (JOYEE et al., 2005).

A elevada taxa de infecção em pacientes com infecção por CT assume importância em virtude do risco de transmissão e propagação do HIV (JOYEE et al., 2005). Entre as possíveis relações entre a infecção pelo HIV e por CT, é possível destacar a patogênese intracelular invasiva da CT, que pode gerar danos substanciais à camada epitelial genital facilitando a infecção pelo HIV (BUCKNER et al., 2016b). Além disso, as alterações imunológicas originadas pelo HIV podem favorecer a infecção por CT (JOYEE et al., 2005; SILVA et al., 2012).

Mulheres infectadas pelo HIV têm até cinco vezes mais chance de manifestar doenças ginecológicas importantes, como o câncer cervical e suas lesões precursoras (STRICKLER et al., 2005). Além disso, outros fatores predisponentes podem influenciar o desenvolvimento de lesões. Ao longo dos anos, acumularam-se evidências de que alguns fatores podem influenciar no desenvolvimento da própria infecção por HPV. Tendo em vista a importância da CT na gênese de neoplasias intraepiteliais cervicais e outras doenças pélvicas, há um crescimento exponencial do interesse em investigar se a imunodepressão ocasionada pelo HIV constitui um fator de risco para o

desenvolvimento dessas lesões pélvicas, genitais e do colo uterino (AKAROLO-ANTHONY et al., 2013).

Em geral, as ISTs aumentam o risco de transmissão do HIV e estão associadas com sintomas mais graves e anteriores aos do HIV em pacientes infectados. Estudos evidenciam que pessoas com IST e infecções não ulcerativas do trato genital têm um risco aumentado de 3 a 10 vezes de se infectar pelo HIV, a até 18 vezes se a doença cursa com úlceras genitais (BRASIL, 2015a; WASSERHEIT, 1992).

Estudos que analisam a relação entre o álcool, o HIV e o sistema imune têm centrado seus resultados nas consequências sobre a mucosa genital, local crítico para a infecção primária pelo HIV. Além disso, outros ensaios demonstram que as influências do abuso de álcool sobre as mucosas elevam potencialmente a transmissão do HIV e aceleram a patogênese da aids resultando na sua progressão acelerada (BAGBY et al., 2015).

De um modo geral, a infecções por *C. trachomatis* associadas às infecções do trato genital aumentam o risco de aquisição do HIV e outras ISTs em cerca de 10 vezes. Por outro lado, a prevenção e o tratamento das ISTs podem reduzir a infecção pelo HIV em até 40,0% (BLACK, 1997).

Mulheres portadoras de alguma IST apresentam risco aumentado de adquirir infecção por CT. Um estudo realizado na Índia mostrou que cerca de 50,0% das mulheres HIV soropositivas apresentaram infecção por CT. A taxa de positividade para o HIV foi significativamente elevada entre aquelas com infecção clamidial do que naqueles com ausência de infecção por CT (29,5% [13/44] versus 11,1% [11/99];  $p < 0,05$ ). Esses resultados sugerem que a associação entre as infecções por CT e HIV reforçam a necessidade de triagem de rotina para CT como uma intervenção necessária para reduzir a taxa das doenças por causadas pela CT e diminuir o risco de transmissão do HIV (JOYEE et al., 2005).

As ISTs tratáveis, como sífilis, gonorreia, infecção por CT e tricomoníase, geralmente não causam impacto significativo e/ou transitório sob os níveis plasmáticos de HIV, sendo solucionadas com terapia antimicrobiana. Todavia, ainda que estudos evidenciem a ausência de efeitos em longo prazo das ISTs sobre os níveis plasmáticos do HIV, mais pesquisas são necessárias para o prosseguimento da investigação a respeito da complexa interação entre o HIV e outras ISTs (CHUN et al., 2013).

Outra relevância do diagnóstico precoce das ISTs curáveis é o fato de que elas aumentam tanto a suscetibilidade quanto a infectividade

relativas à transmissão da infecção pelo HIV. Dessa forma, o controle dessas infecções representa uma oportunidade proveitosa no melhoramento da saúde reprodutiva das mulheres vivendo com HIV (LUPPI et al., 2011).

Compreender o papel das infecções do trato anogenital na transmissão do HIV e na progressão da doença, bem como as alterações da história natural da infecção pelo HIV, o diagnóstico e a resposta à terapia para ISTs é fundamental para o desenvolvimento de melhores estratégias para o controle do HIV.

É fato que a sinergia entre a coinfeção CT/HIV tem efeito crescente sobre a carga viral nas secreções genitais (GHYS et al., 1997; GRAY et al., 2001), elevando o potencial de contágio e transmissão do HIV. Nesse contexto, diversos estudos demonstram que a prevalência de CT entre mulheres infectadas pelo HIV pode variar de 2,0% a 10,0%, em média, dependendo do tipo de amostra (GRINSZTEJN et al., 2006; MANNING et al., 2007; SCHEER et al., 2001; SRIFEUNGFUNG et al., 2009).

No Brasil, o rastreamento para CT (além da *Neisseria gonorrhoeae*) tem sido meta do Ministério da Saúde desde 1999, e tem sido realizada em amostras de urina, conforme a possibilidade dos serviços, em populações variadas, como gestantes e adolescentes em atendimentos específicos como planejamento familiar, atendimento pré-natal e prevenção do câncer do colo do útero (PANTOJA et al., 2012).

A importância deste rastreamento se dá não apenas pela elevada prevalência desta infecção, mas também em decorrência da sua evolução, tanto na fase aguda quanto na ocorrência de possíveis sequelas advindas da ausência de diagnóstico correto e tratamento adequado. Entre essas consequências encontram-se os processos inflamatórios pélvicos, morbidade perinatal e infertilidade (LUPPI et al., 2011). *Chlamydia trachomatis* tem sido considerado o agente responsável pela maior parte dos casos de gravidez ectópica (HERKENHOFF et al., 2012).

Diante de todo contexto, o objetivo do estudo foi determinar a prevalência da infecção por CT entre as mulheres infectadas pelo HIV atendidas no Centro Especializado em Aconselhamento e Prevenção (CEAP) da cidade de Palhoça/SC.

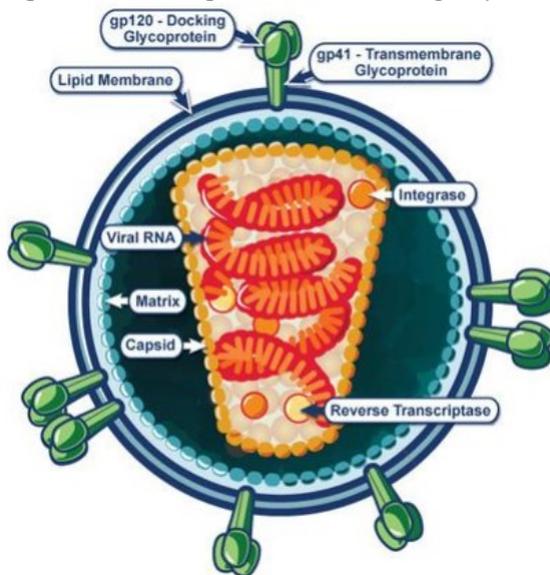
## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. HIV

#### 2.1.1. Morfologia, Estrutura e Composição do HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) pertence ao gênero *Lentivirinae* e à família *Retroviridae* (CLAVEL et al., 1986). É uma partícula esférica, que mede cerca de 80 a 130nm de diâmetro. Apresenta um núcleo composto por duas cópias de cadeia simples de ácido ribonucléico (RNA), encapsulado por um capsídeo, envolto por uma matriz proteica e um envelope externo formado por uma bicamada fosfolipídica (Figura 1) (MATSUOKA et al., 2009; TRAVASSOS, 2012).

Figura 1: Morfologia, Estrutura e Composição do HIV.



Fonte: Adaptado de National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). <<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv aids>>

Este retrovírus citopático necessita para sua replicação de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do ácido ribonucleico (RNA) viral para uma cópia do ácido

desoxirribonucléico (DNA), permitindo que o vírus se integre ao genoma do ser humano (CLAVEL et al., 1986).

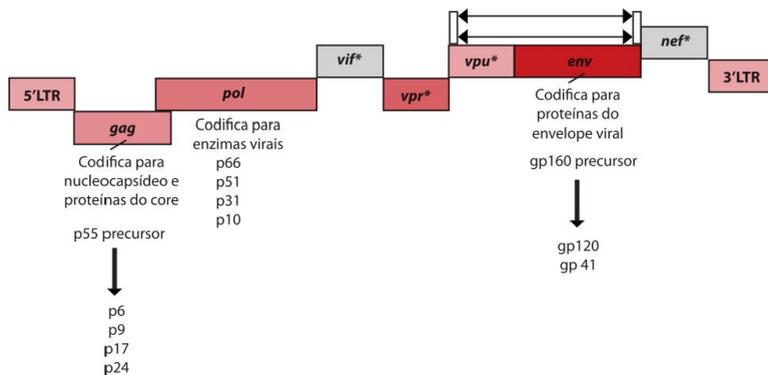
O HIV possui uma estrutura genômica complexa de 9,7kb. É composto por três genes principais que codificam enzimas e proteínas estruturais: *gag*, *env* e *pol* (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) (BRASIL, 2016a; OOMS et al., 2007). O gene *gag* codifica uma proteína precursora p55, a partir da qual são formadas quatro proteínas estruturais que formam o capsídeo viral. O capsídeo compreende outras proteínas, como p24, p6, p9 e p17. Em particular, a proteína p17 se encontra na matriz proteica, que reveste a superfície interna da membrana viral (MATSUOKA et al., 2009).

O gene estrutural *env* codifica as glicoproteínas gp160, gp120, e gp41, que são encontradas no envelope viral. A gp160 é uma proteína precursora, que quando clivada, forma a gp120 e a gp41. A proteína gp120 se projeta na superfície viral na forma trimérica, enquanto a gp41 é uma glicoproteína transmembranar que se associa à gp120 (OOMS et al., 2007).

O *pol* é o gene estrutural que codifica basicamente quatro proteínas. A protease p10 cliva precursores proteicos em unidades ativas menores (FANALES-BELASIO et al., 2010). As enzimas p51 e p66 compõem a enzima transcriptase reversa (RT), responsável pela replicação viral. Ambas também são subunidades da integrase (RT p31), a qual medeia a integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira. Além disso, a p66 também está envolvida na degradação do RNA viral. Essas proteínas estão localizadas no núcleo, sendo associadas ao RNA do HIV (MILLER, 2010; OOMS et al., 2007). Diversos outros genes do genoma do HIV, como *vif*, *vpr*, *vpu*, *nef*, *tat* e *rev*, codificam produtos com função regulatória ou acessória (ROMANI; ENGELBRECHT, 2009).

O gene *Vif* amplia a eficiência de infecção pelo HIV *in vitro*. *Vpu* interfere no processo de montagem e *vpr* no transporte nuclear do genoma do HIV. *Nef* apresenta múltiplas funções, incluindo a aceleração da doença clínica, avanço da infecciosidade do vírion, regulação negativa da superfície das moléculas de CD4 e MHC de classe I, modulação do sinal de transdução, e o favorecimento da entrada do HIV nas células-alvo através da rota dependente de CD4 e quimiocinas (BIENIASZ, 2009).

Figura 2: Estrutura genômica do HIV-1 e as respectivas localizações relativas.



\*Genes regulatórios

Fonte: adaptado de BRASIL, 2014c.

Os tipos de HIV reconhecidos o HIV-1, responsável pela aids humana, e o HIV-2, que é similar ao primeiro, porém menos virulento. A infecção pelo vírus HIV-1 é mais frequente no mundo, enquanto o HIV-2 está restrito a algumas regiões da África. A transferência genética entre os vírus gera formas recombinantes, que resultam em ampla variação genética. Essa variação tem influência sobre aspectos relacionados à biologia do microrganismo, sua transmissão, reatividade e reações cruzadas em testes diagnósticos que detectam a presença de anticorpos específicos para os antígenos virais (BRASIL, 2013; RANG et al., 2007). O HIV-2 também apresenta os genes *gag*, *pol* e *env*, e contém genes regulatórios e suplementares com desempenho análogo ao observado no HIV-1, podendo chegar a 50,0% a homologia genômica dos dois tipos virais (MILLER, 2010).

O HIV-1 pode ser subdividido em quatro grupos com base na composição genética: grupo M (do inglês, *major* ou majoritário), grupo N (do inglês, *new* ou *non-M, non-O*), grupo O (do inglês, *outlier*) o mais divergente dentre os grupos, e ainda o grupo P. A maioria das infecções ocorre com HIV-1 do grupo M, o qual é diferenciado em subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J e K), os quais apresentam formas recombinantes, do CRF01 ao CRF12. Os subtipos A e F, por sua vez, são subdivididos em A1, A2, A3, A4 e A5, e em F1 e F2, respectivamente (BRASIL, 2014c).

Os grupos tendem a ser associados a uma área geográfica determinada, e apresentam relação entre via de transmissão e padrões de

resistência (LEWTHWAITE; WILKINS, 2009). O HIV-1 do grupo M é a forma mais comum encontrada no mundo, e seus subtipos apresentam distribuição geográfica distinta. O subtipo B é o mais comum nas Américas, Europa Ocidental e Austrália. Na África e na Índia predominam o subtipo C. Dados de 2007 mostram uma prevalência de 48,0% desse subtipo (MAARTENS et al., 2014). No Brasil, estudos mostram que o subtipo B é mais prevalente. Todavia, o subtipo é o mais prevalente na região sul do país (SIMON et al., 2010).

### 2.1.2. Epidemiologia da Infecção por HIV

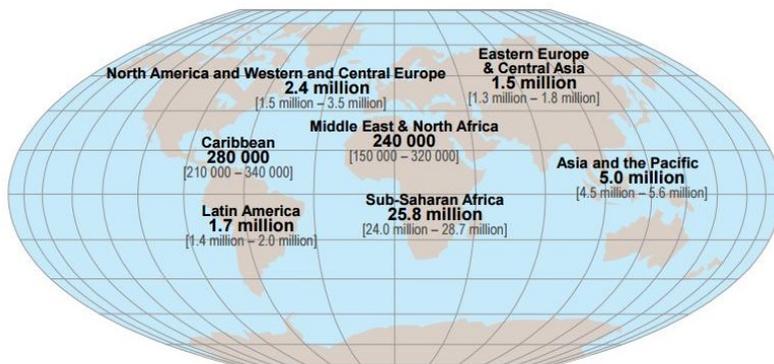
A pandemia de HIV/aids continua em expansão no mundo, com distintas assimetrias regionais e populacionais, mesmo com os avanços e estabilização da epidemia em alguns países (WHO, 2015a). Como consequência, a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) configura-se como um dos maiores fenômenos mundiais de saúde pública, acarretando múltiplos desdobramentos clínicos aos infectados e sérias implicações à sociedade (UNAIDS, 2013).

Nos últimos 30 anos, a aids tornou-se um dos maiores desafios para a saúde pública mundial, ocasionando consequências devastadoras. Diariamente, mais de 7.000 pessoas são infectadas com o vírus e a cada 20 segundos uma pessoa morre de alguma enfermidade relacionada à aids. Atualmente, é a 5ª causa de morte entre adultos e a principal causa de falecimento entre as mulheres com idades entre 15 e 49 anos (UNAIDS, 2013).

#### 2.1.2.1. HIV no Mundo

O HIV é um grave problema de saúde pública disseminado mundialmente. De acordo com o último relatório da “Global Burden of Disease Study 2015” (GBD, 2015), o número de pessoas que vivem com HIV/aids tem sido cada vez maior. Estima-se que existam 38,8 milhões (37,6 – 40,4 milhões) de pessoas portadoras do HIV no mundo (WANG et al., 2016b), número este maior do que o registrado em 2014, 36,9 milhões (Figura 3) (UNAIDS, 2015a; WHO, 2015a). Desse total, cerca de 34,3 milhões corresponde aos adultos infectados, abrangendo 17,4 milhões de mulheres (51,0%) (UNAIDS, 2015a; WHO, 2014).

Figura 3: Estimativa de Adultos e crianças vivendo com HIV em 2015.



**Total: 36.9 million** [34.3 million – 41.4 million]

Fonte: Adaptado de UNAIDS, 2015b.

Entre os anos 2000 e 2015, as taxas de novas infecções pelo HIV no mundo caíram 35,0%. Apesar da queda, o número de casos novos atinge cerca de 2,6 milhões por ano (WANG et al., 2016b). Esse número é crescente, em grande parte pela ampliação do acesso à terapia antirretroviral (TARV), com consequente aumento da longevidade (UNAIDS, 2015b). As taxas de mortes relacionadas com a aids exibiram redução de aproximadamente 24,0%. Apesar disso, anualmente, cerca de 1,2 milhões de pessoas ainda morrem de enfermidades relacionadas à aids (WANG et al., 2016b).

A África é o continente com o maior número de pessoas infectadas pelo HIV no mundo (AKAROLO-ANTHONY et al., 2013). Dentre as 7 regiões classificadas, a África Subsaariana é a região mais afetada no mundo, com cerca de 25,8 milhões de casos até o ano de 2014, sendo responsável por quase 70% do total global de novas infecções pelo HIV (WHO, 2015a). A Ásia, possui cerca de 5 milhões de pessoas com HIV/aids em números absolutos, no entanto, a prevalência de HIV/aids na África Subsaariana é 25 vezes maior do que na Ásia. A América do Norte e Europa Ocidental e Central concentram, cerca de 2,4 milhões de casos, ocupando o terceiro lugar. A América Latina vem em sequência, responsável por cerca de 1,7 milhões de casos. Europa Oriental e Ásia Central são, juntas, a quinta região mais afetadas pelo HIV/AIDS, com 1,5 milhões de casos. A região do Caribe e a região do sudoeste da Ásia e norte da África são as menos prevalentes, mas não menos importantes (UNAIDS, 2015a).

No mundo, em se tratando de TARV, em junho de 2015, cerca de 15,8 milhões de pessoas vivendo com HIV receberam a terapia (UNAIDS, 2015b). Na Europa Ocidental, América do Norte, Austrália, Brasil e Nova Zelândia, o tratamento do HIV tem salvado milhares de vidas. Contudo, o regime antirretroviral ainda encontra barreiras de acesso em países da África e da Ásia. A TARV, considerada um fator predisponente para o surgimento de infecções do trato anogenital, pode aumentar a possibilidade de transmissão do HIV além de outras ISTs. Portanto, o uso de preservativos deve ser sempre estimulado, mesmo em pacientes que apresentem carga viral indetectável (BRASIL, 2013; UNAIDS, 2015b).

Contudo, a expansão da TARV e dos programas de prevenção poderão auxiliar na redução de aproximadamente 21 milhões de mortes relacionadas com a aids e cerca de 28 milhões de novas infecções até 2030 (WHO, 2015b).

#### 2.1.2.2. HIV no Brasil

O HIV/aids faz parte da lista de Doenças de Notificação Compulsória no Brasil, conforme Portaria Ministerial nº 1.271/2014. Os casos são notificados ao Sistema Nacional de Atendimento Médico (SINAM), ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e registradas no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral e no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SISCEL/SICLOM) (BRASIL, 2014d).

O Departamento de ISTs, aids e hepatites virais estima que desde o início da epidemia nacional de aids, até junho de 2015, foram registrados no país 798.366 casos de aids, correspondendo a uma prevalência aproximada de 0,4%. Desses aproximadamente 278.960 (35,0%) casos de aids são em mulheres, e 519.183 (65,0%) são em homens. A maior concentração dos casos de aids no Brasil está nos indivíduos com idade entre 25 e 39 anos para ambos os gêneros; entre as mulheres essa faixa etária corresponde a 49,8%, e entre os homens 53,6% (BRASIL, 2015b). Segundo o relatório da “Global Burden of Disease Study 2015” (GBD, 2015), é estimado para o Brasil cerca de 33,7 mil (30,2 – 37,5) novos casos de infecções pelo HIV (WANG et al., 2016b).

É possível observar importantes diferenças nas proporções dos dados segundo sua origem em relação às regiões do país (Tabela 1). A distribuição proporcional dos casos de aids do Brasil segundo a Região

mostra uma concentração dos casos nas regiões Sudeste e Sul; as regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte apresentam índices menores do total dos casos. Além disso, as regiões Sul e Centro-Oeste possuem maior proporção de casos oriundos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do que o Norte, o Nordeste e o Sudeste (BRASIL, 2015b).

Tabela 1: Ocorrências de aids no Brasil de 1980 até junho de 2015, segundo o Ministério da Saúde.

<i><b>Região</b></i>	<i><b>Distribuição proporcional</b></i>
Norte	5,7%
Nordeste	14,6%
Centro-Oeste	5,9%
Sudeste	53,8%
Sul	20,0%

Nos últimos cinco anos, o Brasil tem registrado, anualmente, uma média de 40,6 mil casos de aids, sendo a região Sudeste a área com maior média de casos/ano, 17 mil (Tabela 2) (BRASIL, 2015b).

Tabela 2: Média dos casos/ano de aids no Brasil de 2010 a 2015.

<i><b>Região</b></i>	<i><b>Média Casos/Ano</b></i>
Sudeste	17,0 mil casos/ano
Sul	8,6 mil casos/ano
Nordeste	8,2 mil casos/ano
Norte	3,8 mil casos/ano
Centro-Oeste	2,7 mil casos/ano

Desde o início da epidemia de aids (1980) até dezembro de 2014 foram identificados 290.929 óbitos tendo como causa básica aids (CID10: B20 a B24. Em 2014, a distribuição proporcional dos 12.449 óbitos é descrita na

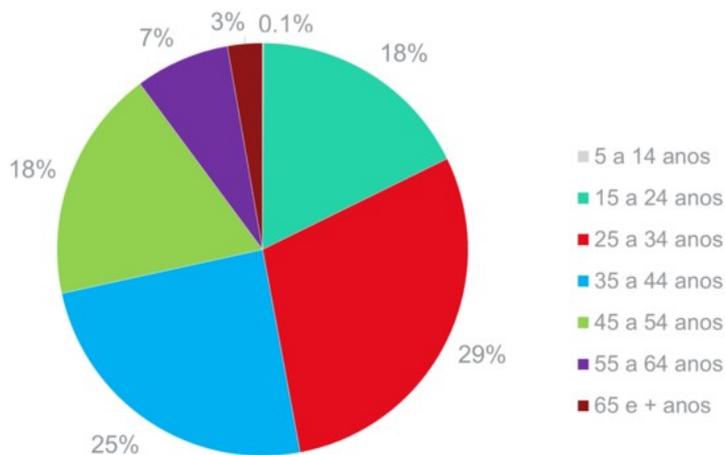
Tabela 3) (BRASIL, 2015b).

Tabela 3: Distribuição proporcional dos óbitos por aids no Brasil em 2014.

<i>Região</i>	<i>Distribuição proporcional</i>
Sudeste	44,9%
Sul	20,3%
Nordeste	19,5%
Norte	9,3%
Centro-Oeste	5,9%

No ranking nacional, Santa Catarina apresenta uma taxa de detecção de HIV de 32,2 casos/100 mil habitantes, ocupando o terceiro lugar. O número de casos novos foi de 2.664, com maior prevalência na faixa etária de 25 a 34 anos (29%) (Figura 4). Em 2015, o número de mortes por aids no estado foi de 560 casos (DIVE, 2015).

Figura 4: Percentual de casos notificados de HIV segundo a faixa etária no ano de 2015 em Santa Catarina.



Fonte: Adaptado de DIVE, 2015.

No Município de Palhoça, o Centro Especializado em Aconselhamento e Prevenção (CEAP) é o centro de referência responsável pelo atendimento, testagem, acompanhamento e tratamento de pacientes com ISTs, Tuberculose e Hanseníase. O CEAP também é responsável pela promoção de treinamentos e campanhas de prevenção a essas doenças. Atualmente, os profissionais das Unidades Básicas de

Saúde (UBSs) municipais têm recebido treinamento para promover a descentralização dos TRs para HIV-1 e HIV2, Sífilis e Hepatite C, ampliando o acesso da população aos exames. Além disso, o CEAP também oferece suporte para tratamento e acompanhamento aos pacientes das cidades de Santo Amaro da Imperatriz, Antônio Carlos, Angelina, Rancho Queimado, Paulo Lopes e demais municípios vizinhos.

Segundos os dados obtidos através do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), utilizado para a dispensação de medicamento antirretroviral (ARV) do Município de Palhoça, existem cerca de 1.161 pacientes ativos (em uso de TARV), sendo 488 (42%) do sexo feminino, até meados de julho de 2016. Todavia, conforme a base de dados própria da Unidade CEAP, haviam 417 prontuários do sexo feminino em atendimento, até meados de maio de 2016.

Considerando as gestantes portadoras do HIV, desde 2007, somam-se 177 casos de gestantes HIV soropositivas notificados no Município (Tabela 4) (PALHOÇA, 2016a). Demais dados oficiais são escassos até o momento.

Tabela 4: Frequência de gestantes HIV soropositivas segundo o Ano da Notificação (até 29 de junho de 2016) do Município de Palhoça/SC.

<i>Ano da Notificação</i>	<i>Gestantes</i>
2007	15
2008	10
2009	21
2010	18
2011	35
2012	19
2013	13
2014	21
2015	18
2016	7
<b>Total</b>	<b>177</b>

Com relação à frequência da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) no município, esta se mostra menor em mulheres (40,22%) do que em homens (59,78%), de 2007 a junho de 2016 (Tabela 5), totalizando 455 casos notificados no Município de Palhoça (PALHOÇA, 2016b).

Tabela 5: Frequência de aids em adultos por Gênero segundo Ano da Notificação (até 29 de junho de 2016) do Município de Palhoça/SC.

<i>Ano da Notificação</i>	<i>Masculino</i>	<i>Feminino</i>	<i>TOTAL</i>
2007	12	14	26
2008	16	9	25
2009	28	14	42
2010	50	31	81
2011	32	26	58
2012	28	15	43
2013	30	17	47
2014	27	21	48
2015	42	28	70
2016	7	8	15
<b>Total</b>	272 (59,78)	183 (40,22)	<b>455</b>

### 2.1.3. Ciclo de replicação do HIV

O HIV está presente nos mais variados fluidos corporais, como sangue, sêmen e fluido vaginal. O sangue é a principal via de infecção. A principal via de disseminação ocorre através do contato sexual com a ausência do uso de preservativo, em indivíduos acometidos, ou não, por doenças sexuais pré-existentes. A amamentação, transfusões sanguíneas e o compartilhamento de agulhas ou materiais perfurocortantes também são formas de disseminação viral. Além disso, a via de transmissão vertical é observada durante o parto normal em gestantes portadoras do HIV (BRASIL, 2013).

A infecção pelo HIV envolve diferentes fases sujeitas à variação de duração e que dependem da carga viral e da resposta imunológica do hospedeiro (BRASIL, 2013, 2015a). O HIV infecta e destrói as células do sistema imunológico, incluindo os linfócitos T CD4, macrófagos e células dendríticas, que possuem ação contra a invasão de patógenos (MAARTENS et al., 2014). Ao atingir a circulação, o HIV acopla-se ao receptor CD4 do linfócito T CD4 através da proteína do capsídeo viral, gp120. Sabe-se que 2 proteínas expressas na superfície do vírus, gp120 e gp41 interagem com várias proteínas expressas na superfície da célula hospedeira para iniciar a infecção, incluindo CD4+ e CXCR4 e/ou CCR5 (SCHUST et al., 2012). O vírus também se conecta a um segundo correceptor na superfície das células T antes de transpassar a membrana celular (STEFANI et al., 1998).

A maioria dos tipos de HIV utilizam o correceptor CCR5, ao invés no correceptor alternativo CXCR4 para ligar-se à célula alvo. O tropismo do HIV-1 pelos correceptores CCR5 e CXCR4 propicia o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que adotam como alvo esses correceptores (SCHUST et al., 2012). Os antagonistas de CCR5 são fármacos que bloqueiam o correceptor CCR5 e diminuem significativamente a viremia. A proteína gp120 do gene *env* do HIV-1 é o principal determinante do tropismo viral pelos correceptores CCR5 ou CXCR4, utilizados pelo HIV-1 para a entrada na célula (CALADO, 2011; STEFANI et al., 1998).

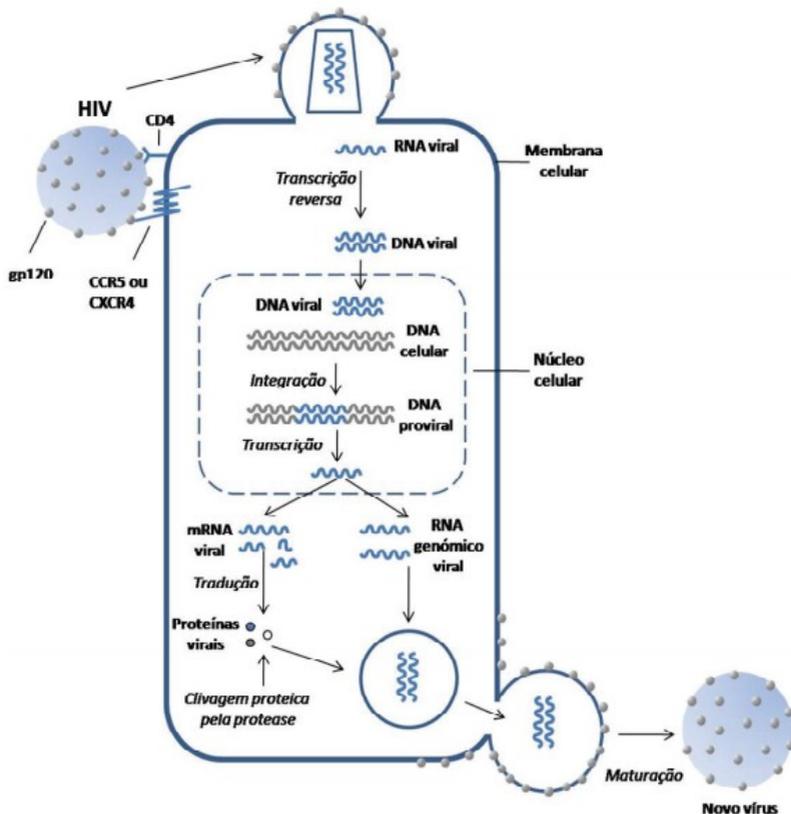
A mudança do estado conformacional da proteína gp120 após a ligação do correceptor, aciona a proteína gp41. Essa ativação promove a fusão membranar, reação de extensão da subunidade gp41 que permite a inserção do “peptídeo de fusão” N-terminal do vírus à membrana celular (ALKHATIB, 2009). Após a conexão, o vírus funde-se à membrana da célula hospedeira, ativando a enzima viral transcriptase reversa, responsável por catalisar a conversão do RNA viral em cDNA (DNA complementar) (BRASIL, 2014e; PAU; GEORGE, 2014).

Esse cDNA é transportado até o núcleo da célula hospedeira, o qual é incorporado ao genoma ao cromossomo da célula hospedeira através da ação conjunta com a matriz, a proteína integrase, a *vpr* e as proteínas do hospedeiro, formando o complexo de pré-integração viral, o qual atravessa o núcleo por meio dos poros nucleares. Assim, ao contrário de muitos outros retrovírus, o HIV pode infectar células que não se dividem. Uma vez no núcleo, o complexo de pré-integração viral é integrado no cromossoma do hospedeiro, formando o pró-vírus de HIV. Este passo é mediado pela integrase do HIV-1 (ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012).

A partir desse momento, o HIV passa a controlar a síntese celular, iniciando a produção de RNA mensageiro viral no núcleo da célula hospedeira. Os RNAs mensageiros produzidos serão utilizados na síntese proteica e do genoma viral, e partirão do núcleo para o citoplasma da célula. No citoplasma, as proteínas precursoras, *gag*, *gag-pol* e *env*, são sintetizadas, e posteriormente, durante o processo de maturação viral, clivadas por ação de proteases celulares e virais. A glicoproteína gp 160, após clivagem, origina as glicoproteínas gp120 e gp41. Em seguida, o genoma e as proteínas virais migram para a extremidade do citoplasma, onde serão reunidos próximos à membrana celular para formar novas partículas virais, que adquirem envoltório e deixam a célula hospedeira por brotamento (BRASIL, 2014e).

Nesse ponto, o DNA pró-viral torna-se permanentemente integrado ao DNA celular, por toda a sua vida útil. O RNA viral é transcrito, traduzido em proteínas e incorporado diretamente a novos vírions. Por consequência, a protease viral cliva as poliproteínas do vírion produzindo partículas virais infecciosas maduras capazes de infectar novas células (Figura 5) (PAU; GEORGE, 2014). Fora da célula, o processo de maturação das partículas virais será completado pela clivagem das moléculas de *gag* e *gag-pol*, feita pela protease do HIV, tornando os vírus capazes de infectar novas células (BRASIL, 2014e).

Figura 5: Ciclo biológico do HIV-1.



Fonte: Adaptado de CALADO, 2011.

A redução do número de células responsáveis pela resposta imune leva à desregulação da função imunológica, ocasionando a migração adicional de linfócitos T CD4 de memória para o local da infecção, proporcionando ainda mais alvos para a replicação viral (MAARTENS et al., 2014; RANG et al., 2007).

#### 2.1.4. História Natural da Infecção por HIV

Em aproximadamente 72 horas após a infecção, inicia-se o processo de replicação do vírus no local da infecção e nos nódulos linfáticos regionais. A infecção torna-se sistêmica em aproximadamente 7 dias, e o vírus dissemina a outros compartimentos de tecidos linfoides. Por volta do 10º dia após a infecção, o HIV tem como alvo os linfócitos T CD4 CCR5 de memória, no trato gastrointestinal. Isto resulta numa rápida, maciça e possivelmente permanente destruição das células CD4, ruptura da mucosa intestinal e penetração dos produtos de translocação microbianos na circulação sistêmica (PALMISANO; VELLA, 2010).

Entre o 10º e o 21º dia após a infecção, a depleção dessas células CD4 pode ser observada, principalmente no intestino (maior órgão linfoide), com uma redução modesta na contagem no sangue periférico. A disponibilidade e o consumo rápido das células-alvo durante este período inicial leva a replicação viral maciça, o que representa, em parte, os picos de viremia (O'COFAIGH; LEWTHWAITE, 2013). Algumas manifestações neurológicas também podem ocorrer como cefaleia, meningite asséptica, paralisia do nervo facial ou síndrome de Guillan-Barré. A presença de manifestações clínicas mais intensas por mais de 2 semanas, pode estar associada à progressão mais rápida da doença (DAAR; PILCHER; HECHT, 2008).

Uma vez que a infecção verdadeiramente sistêmica está estabelecida, a carga viral cresce exponencialmente, tornando-se detectável no sangue próximo ao 8º dia após a infecção e expande com um tempo de duplicação de aproximadamente durante as primeiras 2 a 3 semanas de infecção (O'COFAIGH; LEWTHWAITE, 2013).

Após a infecção, o pico de viremia ocorre em aproximadamente 28 dias, promovendo a redução na quantidade de linfócitos T CD8 e aumentando do risco de aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias. Ao mesmo tempo, o pico propicia a ativação de linfócitos T CD8, que controlam parcialmente a infecção, entretanto não o suficiente para dispensar o uso de antirretrovirais (RANG et al., 2007).

O tempo da infecção aguda ao desenvolvimento da aids é definido pela contagem de células T CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> ou pelo aparecimento de infecções oportunistas ou câncer (BRASIL, 2014e). A infecção pelo HIV-1 manifesta-se clinicamente como um processo trifásico de doença, considerando-se as três fases clínicas como: infecção aguda; fase assintomática, de duração variável e fase crônica, geralmente com progressão para doença mais grave (XIUMIN et al., 2015).

#### 2.1.4.1. Infecção Aguda

A fase aguda ocorre de 7 a 14 dias após a infecção, denominada Síndrome Retroviral Aguda (SRA), na qual ocorre o surgimento dos sinais e sintomas inespecíficos da doença (BRASIL, 2015a). Geralmente, a sorologia para a infecção pelo HIV é negativa nessa fase. A SRA pode cursar com febre, exantema, mialgia, sudorese, linfadenomegalia, esplenomegalia, astenia e anorexia. Náusea, vômito, diarreia e úlceras orais são achados clínicos que podem surgir no decorrer da síndrome (BRASIL, 2013).

O aparecimento dos anticorpos anti-HIV (soroconversão) em torno da quarta semana após a infecção é comum. Nessa fase, bilhões de partículas virais são produzidas diariamente, alcançando níveis de até 10<sup>8</sup> cópias de RNA/mL de plasma (BRASIL, 2014e).

Os sinais e sintomas da SRA podem desaparecer em três a quatro semanas permitindo que a infecção pelo HIV não seja diagnosticada. Além disso, a maior parte desses sinais e sintomas são usualmente atribuídos à outras etiologias pela semelhança com outras infecções virais (DAAR; PILCHER; HECHT, 2008).

#### 2.1.4.2. Fase Latente

Na fase de infecção latente, o exame físico costuma ser normal, exceto pela linfadenopatia, que pode persistir após a infecção aguda. A presença de linfadenopatia generalizada persistente é frequente. A plaquetopenia é um achado comum, embora sem repercussão clínica na maioria dos casos. Além disso, anemia (normocrômica e normocítica) e leve leucopenia podem estar presentes (BRASIL, 2013). Geralmente, os episódios infecciosos bacterianos, como tuberculose, são mais frequentes enquanto a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> permanece acima de 350 células/mm<sup>3</sup>. A medida que a infecção progride, algumas alterações começam a ser observadas, como manifestações atípicas de

infecções, resposta tardia a antimicrobianos e/ou reativação de infecções antigas (BRASIL, 2013).

Para a maioria da população infectada, os indivíduos são geralmente assintomáticos, pois o sistema imunológico ainda é capaz de manter a replicação do HIV em curso relativamente controlado. Ao longo do tempo, a destruição das células CD4 progride para a fase tardia da infecção por HIV (BRASIL, 2015a). Existe uma minoria de pacientes, os chamados "controladores de elite", que são capazes de espontaneamente controlar a infecção, devido a uma mutação gênica que gera um alelo defeituoso do gene CCR5, resultado da deleção de 32 pb. O produto proteico defeituoso é chamado CCR5- $\Delta$ 32, e ao contrário da CCR5 normal, não mais apresenta o domínio externo à membrana plasmática, onde está a região na qual a proteína viral, gp 120, se liga (WILEN; TILTON; DOMS, 2012). Menos de 1,0% dos indivíduos cronicamente infectados pelo HIV são capazes de manter os níveis de HIV RNA indetectáveis no plasma (<75 cópias/mL), na ausência de medicação antirretroviral (PALMISANO; VELLA, 2011). Os controladores tem uma resposta mais forte das células T-CD8+ específicas, e são favorecidos pela proteção dos haplótipos HLA classe I, associados ao atraso na progressão da doença. Além disso, essa população mantém altas taxas de células T CD4+ que secretam interleucina-2, e então proliferam em resposta aos peptídeos do HIV. A replicação viral, portanto, é mantida a taxas muito baixas com forte e duradoura resposta imune específica ao HIV (HUNT et al., 2008).

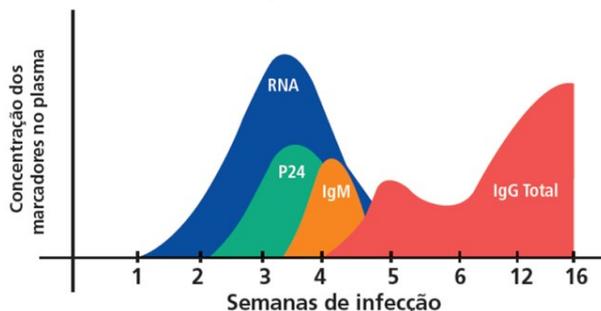
#### 2.1.4.3. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

A progressão da infecção leva ao aparecimento dos sintomas constitucionais, como febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga. Os mais comuns são cefaleia, alterações neurológicas, infecções bacterianas, lesões orais, além de herpes e candidíase oral (FANALES-BELASIO et al., 2010). O surgimento de infecções oportunistas é comum, como tuberculose, neurotoxoplasmose e neurocriptococose, e algumas neoplasias, como linfomas não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi (BRASIL, 2015a), e câncer de colo uterino, em mulheres jovens (BRASIL, 2013). Nesse estágio também é possível observar a redução do número de linfócitos T CD4, o que caracteriza a aids (BRASIL, 2013).

#### 2.1.5. Diagnóstico do HIV

O RNA ou DNA pró-viral são os primeiros marcadores detectados no sangue pelos testes laboratoriais atuais. A proteína p24 e os anticorpos anti-HIV são detectados com a progressão da infecção (Figura 6) (BRASIL, 2014e).

Figura 6: Marcadores da infecção pelo HIV.



Fonte: Adaptado de (BRASIL, 2016a).

Os marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com o período que surgem após a infecção, seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo (BRASIL, 2014e).

A Portaria N° 29, de 17 de dezembro de 2013, regulamente o diagnóstico sorológico do HIV no Brasil. São realizados pelo menos dois testes, um para triagem e um segundo, mais específico, para confirmar o resultado da triagem. Um fluxograma formado por dois ou mais testes sequenciais combinados têm o objetivo de aumentar o valor preditivo positivo (VPP) de um resultado reagente no teste inicial. O primeiro teste deve ser sempre o mais sensível, seguido por um segundo teste mais específico, a fim de eliminar resultados falso-positivos. No caso de resultados discordantes, os testes devem ser repetidos e, permanecendo a discordância, o indivíduo deve ser testado em uma data posterior (BRASIL, 2016a).

Logo após a descoberta do HIV, foram desenvolvidas quatro gerações de imunoenaios (IE) para o diagnóstico da infecção, classificados de acordo com a evolução das metodologias empregadas. A quarta geração de ensaio detecta simultaneamente antígeno p24 e anticorpos específicos anti-HIV (BRASIL, 2016a).

Majoritariamente, a infecção pelo HIV é diagnosticada através de Testes Rápidos (TRs), que detectam a presença ou ausência de anticorpos anti-HIV (GAYDOS, 2006). Quando detectados, a carga

viral deve ser solicitada. Os TRs fornecem os resultados no mesmo dia. Esse ponto torna-se essencial para o tratamento e manejo precoces da infecção. Existem vários formatos de TR, e os mais frequentemente utilizados são: dispositivos (ou tiras) de Imunocromatografia (ou fluxo lateral), Imunocromatografia de dupla migração (DPP), dispositivos de imunoconcentração e fase sólida. Testes rápidos podem ser realizados com fluido oral, soro, plasma ou sangue total (o que permite o uso de amostras obtidas por punção digital). Embora os testes rápidos e os IE sejam sensíveis e específicos, resultados falso-positivos podem ocorrer; por essa razão, os testes complementares foram desenvolvidos (BRASIL, 2016a).

Os testes complementares utilizam diferentes metodologias. *Western blot* (WB), *Imunoblot* (IB) ou imunoenaios em linha (LIA, do inglês *Line Immuno Assay*), incluindo o *Imunoblot* Rápido (IBR) e imunofluorescência indireta (IFI) são exemplos desses testes. A maioria desses ensaios detectam apenas IgG e por isso não são recomendados para confirmar a presença de anticorpos IgM HIV específicos (ensaios de terceira ou quarta geração) ou a presença do antígeno p24 (ensaios de quarta geração). A detecção do antígeno p24 do HIV-1, ou de RNA ou DNA, desempenha um papel importante quando a detecção de anticorpos não é possível. São, de maneira especial, úteis para o diagnóstico em crianças com idade inferior a 18 meses e na infecção aguda em adultos (BRASIL, 2016a).

A detecção molecular de ácido nucleico é mais sensível do que a detecção de p24. A detecção de infecção aguda por testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs) é principalmente utilizada na triagem de doadores de sangue. Outra aplicação importante para os testes moleculares é o diagnóstico precoce da infecção pelo HIV em crianças com exposição perinatal. Crianças nascidas de mães soropositivas adquirem anticorpos anti-HIV passivamente, e dessa forma ensaios baseados em anticorpos não podem ser utilizados para confirmar ou descartar a infecção pelo HIV (BRASIL, 2016a).

Não há cura para a infecção pelo HIV. No entanto, a terapia antirretroviral (TARV) pode controlar o vírus e ajudar a prevenir a transmissão (BRASIL, 2013).

#### 2.1.6. Terapia antirretroviral (TARV)

A infecção pelo HIV requer tratamento com terapia antirretroviral (TARV), independentemente do desenvolvimento da aids (JOHNSON; SAX, 2014). Qualquer pessoa vivendo com HIV/aids (PVHA) deve

começar o tratamento antirretroviral logo após o diagnóstico, segundo a OMS. A ampliação do uso do tratamento antirretroviral é amparada por ensaios clínicos recentes que confirmam que a administração precoce da TARV atenua a morbidade e mortalidade das PVHA, melhorando a qualidade e a expectativa de vida do paciente (UNAIDS, 2015b). O Brasil já recomenda o tratamento de todas as pessoas vivendo com HIV desde dezembro de 2013, independentemente da contagem de linfócitos T CD4+ (BRASIL, 2013).

Devido às múltiplas possibilidades de combinações, a seleção do regime antirretroviral é individualizada de acordo com características de cada paciente, baseada na eficácia, posologia e frequência (PAU; GEORGE, 2014). O regime antirretroviral promove a supressão da carga viral até níveis indetectáveis por exames laboratoriais, diminuindo a incidência de complicações relacionadas à infecção pelo HIV, como infecções oportunistas, nefropatias, complicações neurológicas, doenças cardiovasculares, deficiências hepáticas e neoplasias. Além desses benefícios, a TARV reduz o risco de transmissão viral, tornando-se um importante agente na prevenção contra esta infecção (RAMANA et al., 2014). Além do benefício clínico, o início precoce da TARV age como uma ferramenta importante na diminuição do risco de transmissão sexual do HIV. Uma vez iniciada, a terapia antirretroviral não deverá ser interrompida (BRASIL, 2013).

Os 28 antirretrovirais aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA), agem em diferentes estágios do ciclo de infecção. O alvo varia de acordo com a classe. Os Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (INTR), como Abacavir, Zidovudina, Estavudina, Didanosina, Tenofovir e Lamivudina, incorporam-se à cadeia de DNA viral tornando-a defeituosa, impedindo a ação enzimática viral e evitando a multiplicação do HIV. Já os Inibidores não Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (INNTR), como Efavirenz, Nevirapina e Etravirina, bloqueiam diretamente a ação da enzima transcriptase reversa, evitando a replicação do vírus. A zidovudina, um inibidor da transcriptase reversa, foi o primeiro agente antirretroviral aprovado para uso ainda em 1987 e promoveu uma sobrevida prolongada em pacientes com AIDS avançada. A zidovudina era o único antirretroviral empregado na terapia inicial. No entanto, por possuir baixo potencial terapêutico e alto nível de toxicidade, foi substituída pela terapia polimedicamentosa que inclui o Efavirenz (PAU; GEORGE, 2014).

Os Inibidores de Protease (IP), Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Nelfinavir e Ritonavir são responsáveis pelo

bloqueio à ação enzimática da protease viral, impedindo a produção de novas cópias infectantes do HIV. Os Inibidores de Fusão, como a Enfuvirtina, impedem a entrada do vírus na célula hospedeira. Os responsáveis pelo bloqueio da enzima responsável pela inserção do DNA viral ao da célula hospedeira inibindo a replicação são os Inibidores da Integrase (II), como o Raltegravir (FLEXNER, 2012; RAMANA et al., 2014; RANG et al., 2007).

A terapia inicial deve incluir a combinação de 3 antirretrovirais: dois INTR e um INNTR. No Brasil, quando possível, adota-se como primeira abordagem o trio efavirenz + lamivudina + tenofovir. Essa formulação única no regime de “3 em 1” disponibilizada atualmente, constitui uma boa opção de adesão ao tratamento entre os pacientes devido à simplicidade e conforto posológico (JOHNSON; SAX, 2014).

## 2.2. *Chlamydia trachomatis*

### 2.2.1. Estrutura, Morfologia e Composição Bacteriana

A *Chlamydia trachomatis* (CT) é uma bactéria gram-negativa, aeróbica, inábil em sintetizar trifosfato de adenosina (ATP). Assim, necessita de uma célula hospedeira para sua replicação (BRAVERMAN, 2000; MANAVI, 2006). Esse microrganismo celular apresenta um genoma do tipo DNA circular, constituído por um cromossomo circular de 1.042.519 pares de base (pb) (58,7% de A-T), além de um plasmídeo críptico com cerca de sete quilos bases (kb) (7.493 pb) (STEPHENS et al., 1998; THOMAS et al., 1997).

A clamídia apresenta similaridade morfológica e estrutural com demais bactérias gram-negativas, incluindo a membrana de 3 camadas composta por lipopolissacarídeos e proteínas de membrana (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012). Entretanto, ao contrário dos demais procariotos, o genoma da CT possui regiões de sequências regulatórias comuns, os *operons*, que controlam 2 unidades gênicas (STEPHENS et al., 1998).

O plasmídeo isolado de CT é altamente conservado, apresentando menos de 1,0% de variação na sequência nucleotídica. Cada um apresenta 8 regiões conhecidas como regiões de leitura aberta (*Open Reading Frames* – ORF), intercaladas por quatro regiões não-codificadoras, sequências curtas não codificantes de 22pb em tandem na origem de replicação (COMANDUCCI et al., 1990; SETH-SMITH et al., 2009). O plasmídeo, considerado um fator de virulência, é

responsável por regular a transcrição de genes cromossômicos e codificar oito proteínas (NGUYEN; VALDIVIA, 2012). Estudos evidenciam que cepas que não possuem plasmídeo são inábeis em armazenar glicogênio nas inclusões citoplasmáticas, fator esse, estreitamente relacionado a um fator de virulência (CARLSON et al., 2008). Uma pesquisa que revisou dados da literatura a respeito da patogenia genética da CT concluiu que a identificação dos genes relacionados à virulência está sendo continuamente elucidada. Contudo, ainda são necessárias mais pesquisas a respeito da interferência gênica sobre a patogênese e persistência da infecção por CT (HUDSON, 2013).

### 2.2.2. Filogenética

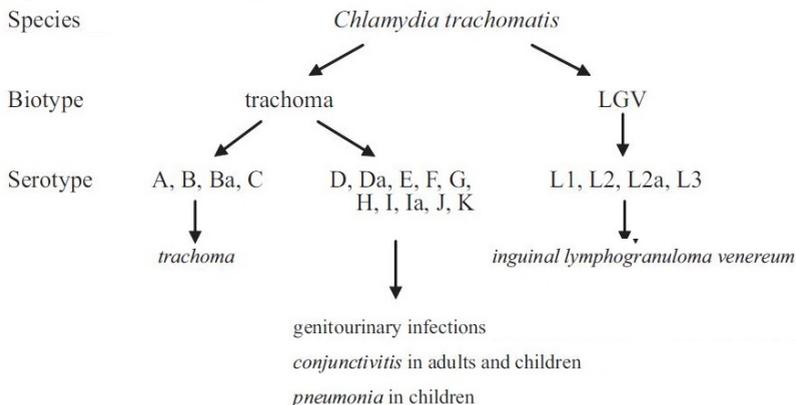
As Clamídias são classificadas hierarquicamente de acordo com a taxonomia respectiva: Ordem *Chlamydiales*, Família *Chlamydiaceae* e Gênero *Chlamydia*. O tipo inclui quatro espécies de bactérias patogênicas para seres humanos: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. pecorum pecorum* (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012; SMITH et al., 2002). Estas espécies apresentam em comum o ciclo de desenvolvimento e o grupo antigênico. Entretanto, possuem diferentes fenótipos e patogenicidades (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012).

A categorização das cepas patogênicas de CT está dividida em 15 sorovares (ou 18 sorotipos), com base na reatividade imunológica da proteína de membrana MOMP (*major outer membrane proteins*) e/ou na ou na análise do gene *ompA* (HARRIS et al., 2012a). De modo suplementar, os sorotipos de CT são classificados em dois grandes grupos: o biotipo tracoma (A, B, Ba, C, D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J e K) e o biotipo linfogranuloma venéreo (LGV) (L1, L2, L2a e L3). Essa categorização está baseada na diferença entre as doenças que podem causar e nas características do crescimento em cultura celular (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012; STOTHARD; TOTH; BATTEIGER, 2003). Raros relatos na literatura descrevem isolados de *Chlamydia trachomatis* nos sorotipos L2, D e E desprovidos de plasmídeo críptico (PETERSON et al., 1990; STOTHARD et al., 1998).

Os sorotipos L1, L2, L2a,e L3, são invasivos e os principais causadores de linfogranuloma venéreo (HARRIS et al., 2012b). Os sorotipos de clamídia tipo A, B, Ba, C, transmitidos por contato direto, são os principais responsáveis por causar tracoma ocular (tracoma endêmico) (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012; SEADI et al., 2002). Já os sorotipos D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J e K comumente causam doenças urogenitais e em neonatos (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012;

STOTHARD; TOTH; BATTEIGER, 2003). A relação das doenças humanas causadas por CT e seus sorotipos estão apresentadas na Figura 7.

Figura 7: Tipos sorológicos de CT e doenças causadas.



Fonte: (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012).

### 2.2.3. Prevalência Global da Infecção por Clamídia

#### 2.2.3.1. CT no Mundo

De acordo com estimativas, mais de 340 milhões de casos de IST curáveis são diagnosticados por ano em todo o mundo (SU et al., 2011). A infecção do trato geniturinário por CT é a infecção bacteriana sexualmente transmissível mais prevalente em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento (CDC, 2015; DA ROS; SCHMITT, 2008; WHO, 2007). É uma das mais frequentes IST, causando aproximadamente 50 milhões de novos casos/ano no mundo (NAVARRO et al., 2002; SEADI et al., 2002), apresentando um enorme impacto sobre a saúde sexual e reprodutiva (FENTON; LOWNDES, 2004), no qual indivíduos sexualmente ativos são a maior razão de morbidade (NAVARRO et al., 2002).

A infecção por CT ocorre principalmente em populações jovens. No trato genital feminino, a bactéria tem afinidade pelas células colunares, sendo o epitélio endocervical o principal alvo. A zona T é o provável sítio inicial de infecções virais, como as causadas pelo vírus da HIV e pelo HPV; e bacterianas, pela *C. trachomatis* (SCHIFFMAN et

al., 2007). A infecção assintomática por CT acomete cerca de 70,0% das mulheres e sua associação com gonorreia é muito frequente, podendo atingir 40,0% a 60,0% das mulheres com a infecção (SEADI et al., 2002). Uma convenção de agentes comportamentais, biológicos (como a ectopia cervical) e culturais, aponta para um maior risco de adolescentes e jovens sexualmente ativos (entre 15-24 anos de idade), adquirirem doenças sexualmente transmissíveis. É também fortemente associada ao comportamento sexual de risco através da relação sexual desprotegida, ou pelo contato de mucosa com outra área infectada (LOW, 2007). Além do histórico de infecção por outras ISTs, outros fatores de risco são observados, como IVSA e uso de contraceptivos orais. Desta forma, a prevalência da infecção por clamídia varia dependendo da população testada e do programa de rastreio (CHUN et al., 2013; TU et al., 2009).

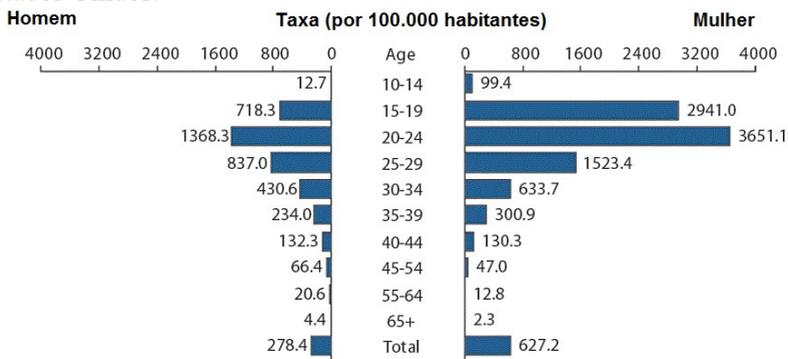
No geral, estudos mostram que a prevalência da infecção pode variar de 1,0 a 12,0% em populações não testadas para o HIV (CDC, 2014a; CHRISTIAN et al., 2005; LAN et al., 2008), podendo atingir 35% em populações vulneráveis, como profissionais do sexo (DIALLO et al., 1998), indivíduos com baixo nível socioeconômico (WHO, 2005), população negra (MONTEIRO; LACEY; MERRICK, 2005), pessoas com exposição sexual frequente e/ou múltiplos parceiros (BRAVERMAN, 2000; RYAN et al., 1998; SIMMS et al., 2009; WAGENLEHNER et al., 2016), mulheres com sintomas específicos, como corrimento cervical mucopurulento e dor pélvica (CHRISTIAN et al., 2005; RYAN et al., 1998). Além disso, um estudo mostrou que o risco de um indivíduo positivo para CT adquirir o HIV é de aproximadamente 0,71 vezes maior do que um indivíduo negativo para CT (DJOBA SIAWAYA, 2014).

Nos últimos anos, estudos de prevalência foram realizados em diversos continentes e países. Em um estudo realizado em 14 países de quatro continentes com 40.000 mulheres, na faixa etária de 15-26 anos inscritas em um programa de eficácia da vacina contra o HPV, foi observada uma prevalência de 4% para infecção por CT (PAAVONEN et al., 2009).

A infecção genital por CT é a doença infecciosa mais frequentemente relatada nos Estados Unidos, com uma prevalência maior em indivíduos com idade menor ou igual a 25 (Figura 8) (CDC, 2014b). Nos Estados Unidos é estimado cerca de 19,7 milhões de novos casos de IST por ano, sendo a infecção por CT a segunda mais prevalente (mais de 2,8 milhões de novos/ano), ficando atrás apenas da infecção por HPV (14,1 milhões casos novos/ano). Os jovens entre 15 e 24 anos são os mais afetados. Responsáveis por cerca de 50,0% dos

novos casos, estes geram um custo ao sistema de saúde norte-americano de 16 bilhões de dólares ao ano (CDC, 2009). No ano de 2014, foram notificados ao CDC 1.441.789 casos de infecção por CT, que corresponde a uma taxa de 456,1 casos por 100.000 habitantes (CDC, 2015). A taxa em mulheres entre 2013 e 2014 aumentou 1,3%, e entre as mulheres com idades entre 15-19 anos diminuiu 4,2%, apresentando um declínio contínuo nesse grupo desde 2011 (CDC, 2015). De notificação compulsória, a infecção por CT é responsável pela maior proporção de todas as ISTs notificadas ao CDC. Estudos realizados no país entre 1999 e 2008 apontaram uma prevalência de 6,8% da infecção por clamídia em mulheres sexualmente ativas com idade entre 14 e 19 anos (CDC, 2011a).

Figura 8: Taxas de casos notificados de Clamídia por idade e sexo nos Estados Unidos.



Fonte: Adaptado de CDC, 2014a.

O CDC e a *American Social Health Association* (ASHA-EUA) preconizam o rastreamento de rotina para CT em gestantes e em todas as mulheres sexualmente ativas entre 15 e 25 anos de idade (CDC, 2006). Na Europa, um estudo demonstrou que 25% dos adolescentes de 15 anos que vivem em regiões urbanas já adquiriram sua primeira IST, sendo a CT a causa majoritária (TU et al., 2009).

Na Inglaterra, o Programa Nacional de Triagem para clamídia proporciona rastreamento para os indivíduos sexualmente ativos menores de 25 anos. De um total de 334.902 pessoas rastreadas entre 2007 e 2008, a prevalência de clamídia foi de 9,3% em mulheres e 7,6% em homens (SIMMS et al., 2009). A infecção bacteriana sexualmente transmissível por conta da CT é a mais comum no Reino Unido. A maior prevalência ocorre em mulheres na faixa etária de 16 e 19 anos. O

aumento nas taxas de infecções genitais causadas por CT é evidente, porém, ainda são necessários mais estudos que permitam avaliar se causa dessa alteração é devida à ampliação da disponibilidade dos testes de diagnóstico ou ao aumento real da incidência da infecção (LOW, 2007; WAGENLEHNER et al., 2016).

As consequências da infecção por CT são mais graves e profundas nas mulheres soropositivas para HIV. A facilidade da transmissão do HIV é significativa nessa infecção, tal qual ocorre com outras ISTs inflamatórias. Essa espécie bacteriana é responsável por acometer não só o trato geniturinário, mas também o tecido ocular (CDC, 2011a; WHO, 2005). Além disso, mulheres grávidas infectadas podem transmitir esta bactéria para seus bebês durante o parto, resultando em oftalmia neonatal e pneumonia. Nesse caso, o parto normal é desaconselhável (CDC, 2011a). Infertilidade e infecção disseminada são enfermidades relacionadas à infecção por *Chlamydia trachomatis* (SU et al., 2011). Com relação à infertilidade, a infecção genital por clamídia atinge um número bastante significativo de mulheres; mais de 70% das mulheres com lesão tubária apresentam anticorpos circulantes para CT (MANAVI, 2006; SEADI et al., 2002).

Uma vez que a maioria das mulheres com infecção por clamídia é assintomática, uma parcela dessa população não é tratada e pode vir a desenvolver DIP (MANAVI, 2006). Sabe-se que infecção por clamídia não tratada pode causar gravidez ectópica, infertilidade e dor pélvica crônica. Em homens, as infecções por clamídia não tratadas pode levar a orquite e epididimite (MANAVI, 2006).

Em virtude da grande carga de doenças e riscos associados à infecção, o CDC recomenda que todas as mulheres sexualmente ativas menores de 26 anos sejam rastreadas anualmente (CDC, 2011a). Especificamente, o órgão preconiza a realização da triagem em todas as mulheres sexualmente ativas que apresentem cervicite mucopurulenta e idade inferior a 20 anos, em mulheres com idade entre 20 e 30 anos que não utilizam métodos contraceptivos de barreira regularmente e/ou que tenham trocado de parceiro nos últimos 90 dias, e em todas as mulheres com idade inferior a 30 anos atendidas em clínicas de planejamento familiar (CDC, 2011a; MICHELON et al., 2005; SEADI et al., 2002).

Poucos países adotaram o rastreamento (*screening*) de rotina para a infecção por CT. Em 1982, a Suíça foi o primeiro país a adotar programas de rastreamento (LOW, 2007). Outros países, como Estados Unidos, Canadá, Inglaterra e Escócia passaram a adotar programas de rastreamento, cujos resultados são bastante satisfatórios. Dados divulgados pelo CDC a respeito de um estudo de assistência gerenciada

demonstrou que os programas de rastreamento de ISTs (principalmente para CT) podem reduzir em cerca de 60,0% a incidência de DIP e diminuir os gastos de recursos públicos (CDC, 2015).

### 2.2.3.2. CT no Brasil

As estimativas da OMS de novos casos de IST a cada ano na população brasileira sexualmente ativa são: clamídia, 1.967.200 casos/ano; gonorréia, 1.541.800 casos/ano; sífilis, 937.000 casos/ano; HPV, 685.400 casos/ano (BRASIL, 2014d).

Uma triagem para CT realizada em mulheres grávidas no país mostrou uma prevalência de cerca de 10% (PINTO et al., 2011). Outros estudos demonstraram uma prevalência entre 11,4% e 16% em mulheres jovens (CODES et al., 2002; MIRANDA et al., 2004). A prevalência global da infecção por CT em mulheres adolescentes e mulheres jovens não testadas para HIV da região central do Brasil, que frequentavam serviços públicos de saúde, foi de 19,6%, utilizando técnica de PCR. Essa prevalência mostrou-se elevada e os fatores de risco foram relacionados principalmente à idade e ao comportamento sexual (mais de 4 parceiros ao longo da vida) (ARAÚJO et al., 2006).

Um estudo multicêntrico realizado em seis capitais brasileiras entre 2004 e 2005, que avaliou a prevalência de CT em amostras de *swab* obtidas a partir de coleta endocervical e vaginal de gestantes, empregando a técnica de captura híbrida, apresentou como resultado apontou uma prevalência de 9,4% (JALIL et al., 2008). Em 2009, outro estudo realizado em hospitais públicos apontou uma prevalência de 9,8% em mulheres com faixa etária entre 15 e 24 anos (PINTO et al., 2011), semelhante aos estudo de Jalil e colaboradores (2008).

Em um trabalho realizado em Manaus, a prevalência em gestantes foi de 2,7%, utilizando imunocromatografia de material endocervical (FILHO et al., 2010). Em Goiânia, entre 2000 e 2001, a prevalência da infecção por CT em mulheres jovens e adolescentes foi de 19,6% (ARAÚJO et al., 2006).

Em 2011, a cidade de Curitiba apresentou 10,7% de prevalência de CT em mulheres jovens sexualmente ativas entre 16 e 23 anos (PIAZZETTA et al., 2011). No Estado de São Paulo, um estudo realizado com mulheres portadoras de condiloma acuminado em 2007, exibiu uma prevalência de 33,3% de *C. trachomatis* (MARCOLINO et al., 2008).

Em Santa Catarina, um estudo que empregou a técnica de PCR, mostrou uma prevalência de infecção por CT de 56,45%, considerada

alta em comparação com os demais trabalhos já citados (HERKENHOFF et al., 2012). Um estudo recente realizado em Florianópolis, a prevalência de CT entre estudantes universitárias não testadas para HIV foi de 3,0%, sendo mais comum entre a faixa etária de 20 a 23 anos (VIEIRA, 2016). Além disso, em 2014, um estudo realizado na cidade de São Miguel do Oeste (SC) com mulheres atendidas pelo SUS, não testadas para HIV, obteve uma prevalência de 11,1% de CT, com idades entre 14 e 79 anos (GOLFETTO, 2014).

Nesse contexto, o Ministério da Saúde (MS) preconiza que a conduta seja baseada na presença de fatores de risco para infecção por clamídia e em manifestações clínicas inespecíficas (BRASIL, 2005). Essa abordagem levanta um amplo questionamento com relação ao número de mulheres com infecção assintomática. O último registro do MS estima cerca de dois milhões de casos. Ainda assim, não há um programa de rastreamento nacional para Clamídia (BRASIL, 2015a). Mesmo que com a ausência de um programa estruturado de rastreamento no país, o Sistema Único de Saúde (SUS) passou a disponibilizar em sua tabela de procedimentos o teste Captura híbrida para CT, um teste de biologia molecular para o diagnóstico da infecção (BRASIL, 2007, 2015a).

## 2.2.4. Prevalência da coinfeção por CT em mulheres HIV soropositivas

### 2.2.4.1. Coinfeção CT/HIV no Mundo

Alguns estudos mostram que a prevalência de CT entre as mulheres infectadas pelo HIV pode variar de 2,0% a 10,0% (MANNING et al., 2007; SCHEER et al., 2001; SRIFEUNGFUNG et al., 2009) até 18,1% no mundo (ADACHI et al., 2015).

Um estudo realizado na Tailândia mostrou uma prevalência de CT e infecção gonocócica em esfregaços endocervicais de soropositivas para o HIV, de 9,7 e 1,3% respectivamente, com uma média de idade de 30 anos  $\pm$  9,5 anos (14-53 anos) (SRIFEUNGFUNG et al., 2009). Outra avaliação realizada no mesmo país observou uma prevalência de CT nessa população de 6,6%, com uma média de idade de 32 anos, com um intervalo interquartil entre 28 e 37 anos (ASAVAPIRIYANONT et al., 2013). Na Oceania, um estudo transversal realizado em Papua Nova Guiné demonstrou uma prevalência de 22,9% (VALLELY et al., 2016).

Na Índia, um estudo prospectivo foi realizado entre julho de 2010 e janeiro de 2011, no qual a infecção por CT foi detectada em 6,67% das

mulheres infectadas pelo HIV (BHATTAR et al., 2013). Em um estudo realizado em Bangkok, a prevalência de CT em gestantes HIV soropositivas foi de 16,2%, e de 9,1% para gestantes HIV soronegativas. A infecção por CT foi consideravelmente mais comum do que a infecção por *Neisseria gonorrhoeae* (NG) entre as gestantes, e fortemente associada com a infecção pelo HIV, adultos jovens em primeira gestação (mulheres soropositivas para o HIV) e múltiplos parceiros (mulheres soronegativas para o HIV) (CHAISILWATTANA et al., 1997).

#### 2.2.4.2. Coinfecção CT/HIV no Brasil

No Brasil, é observada uma alta prevalência de CT na população feminina HIV soropositiva. Todavia, a prevalência nesta população pode variar de 2,2 (GRINSZTEJN et al., 2006), 4,3% (SILVA et al., 2012), 11,1% (TRAVASSOS, 2012), até 44,4% (GARCÊS et al., 2013), dependendo da localidade e da metodologia empregada. Mulheres recentemente infectadas com HIV aumentam as possibilidades de adquirir infecção por CT e NG (VENKATESH et al., 2011).

Em Manaus, foi realizado um estudo transversal com o objetivo de determinar a prevalência e identificar os fatores de risco para a infecção por CT entre mulheres infectadas pelo HIV, em 2009 e 2010. As participantes responderam um questionário contendo dados demográficos, epidemiológicos e clínicos. Foram coletadas amostras genitais para detecção do DNA da CT por Captura Híbrida, e amostras de sangue para determinar o número de Linfócitos T CD4<sup>+</sup> e a carga viral do HIV. A idade média das 329 mulheres incluídas no estudo foi de 32 anos (27 – 38 anos). A prevalência de CT foi de 4,3% (IC 95%: 2,1-6,5). A análise também mostrou que o uso de preservativo foi inversamente associado com CT. Os resultados mostraram que as mulheres mais jovens que não usam preservativos estão em um risco mais elevado para adquirir CT (SILVA et al., 2012).

Em Recife, a prevalência em gestantes HIV soropositivas é de 62,7% para HPV e 17,6% para CT. Entre as gestantes HIV soronegativas, 17,8% e 4,4% foram positivas para o HPV e para a *C. trachomatis*, respectivamente. Foi identificada maior frequência de lesões intraepiteliais cervicais de baixo grau em ambos os grupos, sendo 21,6% entre as gestantes HIV soropositivas e 13,3% no grupo HIV soronegativo (BRANDÃO; LACERDA; XIMENES, 2010).

A prevalência de CT na Bahia é de 11,1%, tendo como população gestantes infectadas pelo HIV (TRAVASSOS, 2012). A prevalência

neste estudo é maior do que na África (2,6%) e na Europa (1,0%). Dentre os fatores determinantes para esta alta prevalência de infecção por CT, além da exposição sexual, é possível destacar a dificuldade de acesso ao serviço de saúde para diagnóstico e tratamento da infecção (TRAVASSOS, 2012).

Os dados anteriormente citados são condizentes com os resultados de outros autores que avaliaram gestantes infectadas pelo HIV. Um estudo que avaliou gestantes atendidas em maternidades de seis cidades brasileiras e observou uma prevalência de 9,4% (JALIL et al., 2008). Outro realizado com gestantes de pré-natal em Fortaleza, Ceará, observou uma prevalência de 11,0% (MARTINS et al., 2004). Além disso, uma prevalência de 9,8% também foi observada em parturientes jovens atendidas em maternidades de diversas regiões do país (PINTO et al., 2011). Todos esses estudos utilizaram técnicas de biologia molecular para o diagnóstico, como captura híbrida e PCR (reação da polimerase em cadeia).

Um estudo realizado no Rio de Janeiro encontrou uma prevalência de 3,0% para CT entre as mulheres infectadas pelo HIV (GRINSZTEJN et al., 2006). Já no Rio Grande do Sul, a prevalência de *C. trachomatis* em amostras endocervicais de mulheres HIV soropositivas pelo método de PCR é de 44,4%, sendo o HIV um dos principais fatores associados à maior infecção por CT (GARCÊS et al., 2013).

O estado de Santa Catarina ainda dispõe de poucos estudos de prevalência da coinfeção CT/HIV, os quais ainda serão importantes para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas no combate às ISTs (GOLFETTO, 2014; HERKENHOFF et al., 2012; VIEIRA, 2016).

### 2.2.5. Ciclo da Infecção por CT

A clamídia utiliza as vias metabólicas das células hospedeiras para completar seu circuito de desenvolvimento (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012). Desse modo, em virtude das restrições metabólicas e da incapacidade de gerar energia através da síntese de ATP, a clamídia necessita de uma fonte externa de energia para promover a replicação dentro de inclusões citoplasmáticas (MANAVI, 2006).

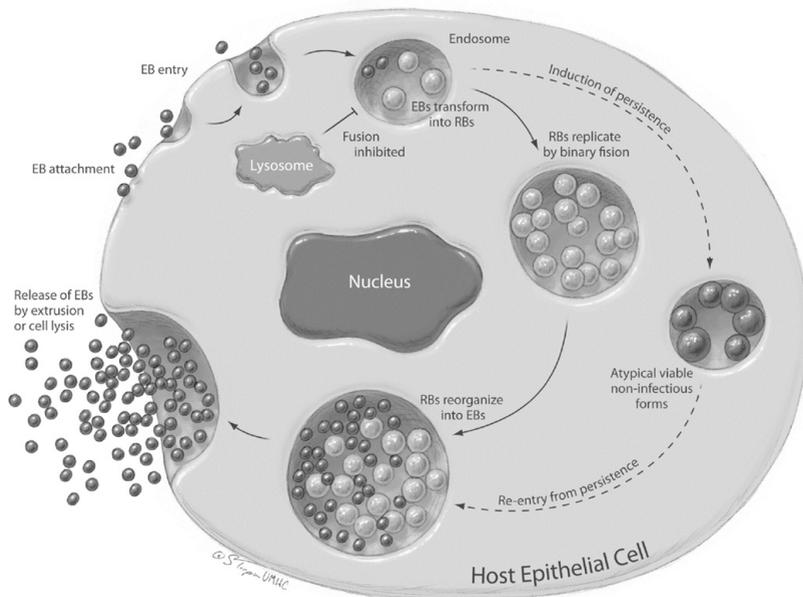
A microbiota vaginal é composta por *Lactobacillus sp* produtores de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Essa substância mantém o pH da vagina ácido (<4,5), impedindo o crescimento de microrganismos patogênicos. A presença de patógenos no trato genital feminino podem gerar modificações na flora vaginal causando alterações na resposta

imunológica humoral e celular (OLIVEIRA et al., 2008b). Alguns estudos relacionam o aumento de citocinas pró-inflamatórias com as infecções genitais causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis* e *Treponema pallidum* (SZE HO et al., 2010). O aumento da concentração leucocitária, elevação da liberação de citocinas e a alteração do pH vaginal podem resultar na exacerbação do estímulo a replicação do HIV na região, provocando um aumento compartimentalizado da carga viral na presença de coinfeções no trato genital (JOHNSON; LEWIS, 2008).

O ciclo da infecção consiste em duas fases distintas. Uma fase elementar (forma infecciosa) e uma fase reticular (ou de replicação) (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012; MICHELON et al., 2005). Os corpos ou corpúsculos elementares (EB) da CT têm forma semelhante a uma lanceta, são metabolicamente inativos, não podem se dividir e são responsáveis pela transmissão da infecção. Os corpúsculos reticulares (RB), têm formato oval, são metabolicamente ativos, não infecciosos e são formados após a infecção da célula, na qual se agrupam com finalidade de multiplicação, formando vacúolos de inclusão no citoplasma. O ciclo de vida dessa bactéria pode durar de 24 até 48 horas (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012; MANAVI, 2006).

O ciclo de desenvolvimento da infecção no hospedeiro se inicia a partir da penetração dos EB metabolicamente inertes por endocitose pelas células epiteliais da conjuntiva e/ou do trato genital. No citosol da célula hospedeira, ocorre a formação de um endossomo parcialmente derivado do complexo de Golgi. Dentro desse compartimento fagossomal, agora chamado de um corpo de inclusão, os EBs se transformam em RBs por meio de uma reorganização da membrana e do genoma bacteriano, ampliando o compartimento (SCHUST et al., 2012). Os RB gerados multiplicam-se por divisão binária dentro do endossomo, e ao final do ciclo de vida (36-48 horas) os RBs se transformam-se em EBs. Os novos EB formados são liberados para o espaço extracelular por extrusão ou lise do endossomo sem danificar a célula hospedeira, para infectar novas células (Figura 9) (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012; MANAVI, 2006).

Figura 9: Ciclo de desenvolvimento da CT.



Fonte: SCHUST et al., 2012.

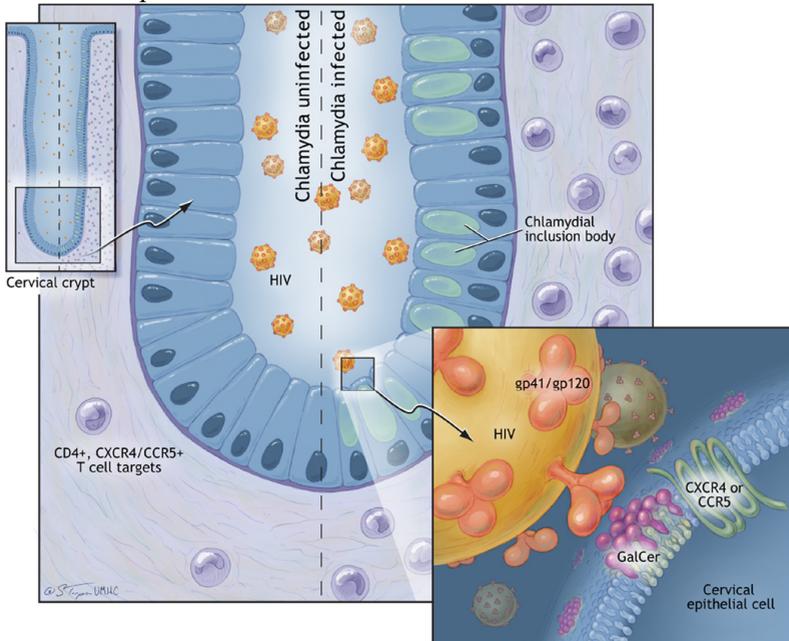
Sob certas condições *in vitro*, os RB sofrem diferenciação, transformando-se em formas atípicas que podem persistir no interior da célula infectada por longos períodos de tempo. As características clínicas e epidemiológicas das infecções por CT também suportam persistência (SCHUST et al., 2012).

Um estudo *in vitro* avaliou os mecanismos pelos quais a infecção com sorotipos genitais de CT pode aumentar a transmissão do HIV-1 ao longo do trato genital feminino. Utilizando uma linhagem de células epiteliais endocervicais imortalizadas (A2EN) infectadas por CT, observou-se o aumento da expressão do receptor alternativo primário do HIV-1, o *galactosilceramida* (GalCer) na superfície das células epiteliais, e o aumento na expressão dos correceptores CXCR4 e CCR5 (receptor de  $\beta$ -quimiocinas da classe CC 5) (SCHUST et al., 2012). Os correceptores CXCR4 e CCR5 são os mais importantes para a patogênese da infecção pelo HIV (CALADO, 2011; RAY; DOMS, 2006), e a *galactosilceramida* (GalCer) é uma das proteínas responsáveis pela modulação da resposta imune (CLAPHAM; MCKNIGHT, 2001). A infecção por CT aumenta a ligação do HIV-1 às células A2EN, e, conseqüentemente, eleva os níveis do vírus, sugerindo

que as células endocervicais infectadas com os sorotipos de CT aumentam a expressão do receptor primária de HIV-1, *GalCer*, na superfície celular genital, e dos correceptores, CXCR4 e CCR5 (SCHUST et al., 2012).

A Figura 10 exemplifica os efeitos da infecção por CT sobre a transmissão do HIV através do epitélio endocervical. Ambas as criptas endocervicais estão expostas ao HIV nas superfícies luminais, porém, o lado direito da cripta apresenta infecção endocervical instalada (SCHUST et al., 2012). A proteína *GalCer* é indicada na superfície da célula epitelial em associação lipídica (CLAPHAM; MCKNIGHT, 2001). Os correceptores CXCR4 e/ou CCR5 em conjunto com *GalCer* da superfície endotelial, interagem com as proteínas de superfície GP41/GP120 do HIV. O aumento da expressão dos receptores epiteliais e correceptores nas células *in vitro* infectadas com *C. trachomatis* pode ser responsável pelo aumento da ligação de HIV-1 às células epiteliais endocervicais e à liberação do HIV-1 das células T sensíveis (SCHUST et al., 2012).

Figura 10: Efeitos da infecção por CT sobre a transmissão do HIV através do epitélio endocervical.



Fonte: SCHUST et al., 2012.

Além disso, amostras de células endocervicais de mulheres com infecção ativa por CT revelaram um aumento drástico de linfócitos T CD4+ que expressam os correceptores CXCR4 e/ou CCR5, em comparação aos linfócitos T de mulheres com ausência da infecção bacteriana. Esse fato aumenta a disponibilidade dos alvos de HIV-1 nas células do sistema imunológico nas camadas subepiteliais endocervicais infectadas por CT (SCHUST et al., 2012).

Por ser um potente imunógeno, a CT é capaz de estimular mecanismos de resposta não-específico, específico, humoral e celular. A infecção crônica é caracterizada pela manutenção do microrganismo na célula hospedeira. A inflamação é gerada em um curto espaço de tempo, com elevada intensidade e rápida resposta imune por parte dos linfócitos previamente sensibilizados (SCHUST et al., 2012).

A espécie de clamídia de maior relevância clínica é a *Chlamydia trachomatis*, capaz de comprometer diversos sistemas, caracterizando-se por promover alterações multifocais e polimórficas. Tal como acontece com outras ISTs inflamatórias, a infecção por CT pode facilitar a transmissão do HIV (CDC, 2015; MICHELON et al., 2005).

Sendo a causa mais comum de cegueira infecciosa, o tracoma é considerado uma das principais infecções causadas pela CT. É uma ceratoconjuntivite crônica recidivante que afeta a córnea e parte superior da pálpebra interna, levando à formação de entropião (pálpebra com a margem virada para dentro do olho). A doença começa como uma infecção palpebral inflamatória que evolui para triquíase tracomatosa (quando os cílios atitam com o globo ocular) e à opacidade da córnea, culminando em cegueira, principalmente em recém-nascidos (BRASIL, 2001, 2015a; WHO, 2005).

No trato respiratório, pode ser responsável por causar pneumonite (MICHELON et al., 2005). Já no trato genital, essa bactéria pode ocasionar LGV, infecção crônica causada pela *Chlamydia trachomatis*, que atinge os órgãos genitais causando úlceras anogenitais e gânglios inguinais, causando linfonomegalia inguinal, que pode romper-se extravasando secreção purulenta, além de dores nas articulações, febre e mal-estar (BRASIL, 2015a). A DIP é uma síndrome clínica causada também pela infecção por clamídia não tratada. Atinge os órgãos sexuais da mulher, como útero, trompas e ovários, causando inflamações severas, com sinais e sintomas de dor abdominal e durante a relação sexual, febre, fadiga e vômito (BRASIL, 2015a).

Infecções perinatais em lactentes também são comuns. Inflamação do colo do útero e uretrite não-gonocócica, com

possibilidade de complicações grave, além da associação com a presença de vaginose bacteriana (BAUTISTA et al., 2016), são outras consequências relativas à infecção por este micro-organismo (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012).

A patogênese da infecção por CT pode ser descrita em dois paradigmas: o paradigma celular e o imunológico. Do ponto de vista celular, a patogênese é estimulada principalmente pela resposta inflamatória gerada e disseminada pelas células epiteliais, que são os principais alvos da infecção (STEPHENS, 2003). As células epiteliais infectadas secretam citocinas que aumentam a indução da resposta inflamatória celular, e quimiocinas, responsáveis pelo recrutamento leucocitário direcionado ao local da infecção (HAGGERTY et al., 2010; RASMUSSEN et al., 1997; STEPHENS, 2003). A infecção persistente pode induzir continuamente o estímulo de produção de mediadores inflamatórios, que promovem maior proliferação celular, ampliam o processo de reestruturação e dano tecidual (BRUNHAM; PEELING, 1994b; GOTTLIEB et al., 2010a).

Com relação ao paradigma imunológico, a patogênese é resultado da resposta imune adaptativa em detrimento aos antígenos específicos da CT durante a persistência da infecção. As respostas adaptativas têm o objetivo de eliminar a infecção. Todavia, na impossibilidade do alcance dessa meta, a infecção persistente também pode induzir o dano tecidual (BRUNHAM; PEELING, 1994a; GOTTLIEB et al., 2010b).

Dentre as principais questões a respeito da compreensão da infecção por clamídia, pode-se destacar o potencial bacteriano em causar infecção persistente em humanos, induzir imunopatogênese e evadir-se do sistema imune por extensos períodos de tempo. Além disso, outro ponto importante é a proporção do desenvolvimento de complicações patológicas relacionadas ao número de mulheres infectadas com CT (GOTTLIEB et al., 2010b; RANK; SANDERS, 1992). Estudos consistentes que avaliem diretamente as taxas de complicações reprodutivas em longo prazo após a infecção tratada ainda são escassos (GOTTLIEB et al., 2010b), apesar da existência de dados que demonstrem a associação entre a infecção persistente por CT e infertilidade (ROBERTSON et al., 1987; WHO, 1995) e gravidez ectópica (CDC, 2015).

A respeito da história natural da infecção por clamídia, são necessários mais estudos a fim obter maiores esclarecimentos sobre esse processo, visto que os testes disponíveis atualmente não possuem a capacidade de avaliar no momento da detecção o período de tempo que

mulher está infectada. Além disso, o manejo clínico é baseado no tratamento da infecção após o diagnóstico (GOTTLIEB et al., 2010b).

Segundo indicações da literatura, a infecção persistente por clamídia pode gerar complicações reprodutivas em longo prazo, tais como infertilidade, DIP com ou sem sintomas, além de eventos intermediários (WIESENFELD et al., 2005). Com relação à DIP, seu diagnóstico apresenta baixa sensibilidade e especificidade, variando de acordo com a experiência do profissional. Contudo, técnicas de biologia molecular, mais especificamente as de amplificação de ácidos nucleicos, apresentam elevada sensibilidade em detectar pequenas quantidades do DNA bacteriano, melhorando o prognóstico de progressão da infecção. Após o diagnóstico da DIP sintomática, 1 em cada 6 mulheres irá desenvolver infertilidade (NESS et al., 2002; WESTROM et al., 1992). Outros dados indicam que 10% a 40% das mulheres portadoras de clamídia, não tratadas, podem desenvolver DIP, gravidez ectópica e dor pélvica crônica (NAVARRO et al., 2002). A infecção subclínica nas tubas uterinas pode levar à infertilidade e demais moléstias em um número significativo de mulheres. No entanto, são escassos estudos que esclareçam a real extensão à qual isto ocorre (GOTTLIEB et al., 2010b).

Mais de 140 milhões de pessoas estão infectadas, e cerca de 6 milhões sofrem de cegueira causada pela clamídia na África, Oriente Médio, Ásia e nos países da América Latina. A doença é particularmente mais prevalente em populações rurais que vivem em áreas pobres e áridas, nas quais a população tem acesso restrito ao saneamento básico (WHO, 2005). Em países em desenvolvimento, aproximadamente 90% da população está infectada, com um número estimado de 500 milhões de pessoas expostas em maior risco, mesmo com a instituição de programas de controle da infecção (WHO, 2005). Essa situação é agravada principalmente pela coinfeção com o HIV, principalmente na África, sendo a região mais afetada no mundo (WHO, 2015a).

### 2.3. Métodos diagnósticos para CT

As ISTs têm aumentado consideravelmente nos últimos anos, principalmente na população com faixa etária entre 15 e 25 anos. Entretanto, para a resolução dessas infecções ainda são necessários mais estudos, apesar de vários testes já terem sido desenvolvidos, proporcionando novas opções de rastreamento, detecção precoce e prevenção dessas infecções e complicações. Estudos de investigação utilizam testes diagnósticos, principalmente em relação à *Chlamydia*

*trachomatis*, HSV-2 e HPV, mesmo com desafios complexos para a introdução dos mesmos na prática clínica (GILSON; MINDEL, 2001).

O diagnóstico da infecção por clamídia pode ser realizado por diversos segmentos: detecção de inclusões intracitoplasmáticas em cultura de células, testes imunoenzimático, imunofluorescência direta (IFD), técnicas de hibridização e de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs) (CDC, 2010).

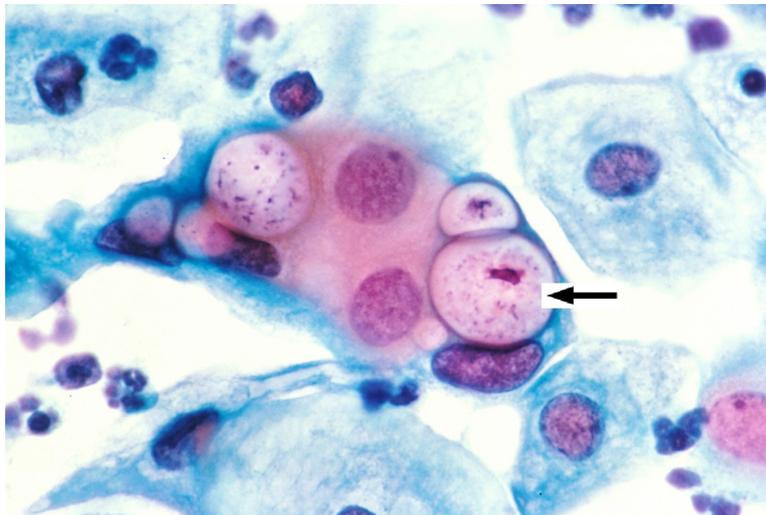
A sensibilidade e especificidade do teste para diagnóstico têm relação direta com o tipo de amostra coletada. Para cultura bacteriana e pesquisa direta de CT, emprega-se o swab endocervical ou uretral. Para os NAATs, podem ser utilizadas amostras de urina. Já os testes indiretos requerem maior atenção com as diferentes amostras, principalmente com relação às possíveis reações cruzadas interespecies (MICHELON et al., 2005).

### 2.3.1. Exame Citológico

No Brasil, o método de detecção de clamídia pode ser realizado através do Exame Citopatológico (Exame Preventivo de Papanicolaou), oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) às mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos e/ou que já iniciaram a atividade sexual (população-alvo) (BRASIL, 2006).

O ciclo de desenvolvimento bifásico da CT proporciona a formação de vacúolos na célula hospedeira, originando inclusões; características citoplasmáticas de esfregaço para o diagnóstico da infecção genital (Figura 11) (MICHELON et al., 2005).

Figura 11: Vacúolos citoplasmáticos de CT em esfregaço corado por HE.



Fonte: Adaptado de (USA, 2001).

Além disso, como prevenção do câncer do colo do útero, o Exame Preventivo de Papanicolaou deve ser realizado anualmente em todas as mulheres entre 25 e 64 anos de idade, e após 2 exames anuais consecutivos negativos, a repetição do exame é realizada em intervalos de 3 anos. A repetição em um ano após o primeiro teste tem como objetivo reduzir a possibilidade de um resultado falso-negativo no primeiro rastreamento (BRASIL, 2015a). A periodicidade de 3 anos está baseada na recomendação da OMS, com foco nas diretrizes de países cujos programas de rastreamentos já estão organizados e implementados. Tais diretrizes se justificam pela ausência de evidências de que o rastreio anual seja significativamente mais efetivo do que o realizado a cada 3 anos (WHO, 2005).

Mulheres portadoras do HIV imunodeprimidas que apresentam resultado citológico alterado, têm maior risco de desenvolvimento de lesão histopatológica grave, ou progressão da lesão e evolução para câncer do colo do útero. Portanto, a recomendação é o encaminhamento da paciente a um serviço especializado para realização de colposcopia. Após a conclusão do manejo e tratamento, essas pacientes devem ser anualmente rastreadas pela rede de atenção básica em virtude do maior risco de recidiva. As lesões precursoras apresentam envolvimento cervical mais extenso em pacientes portadoras do HIV, envolvendo

diversos órgãos do trato genital, como vagina, vulva e região perianal (BRASIL, 2006).

Em virtude do comprometimento imunológico devido à ação do vírus HIV, há maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de lesões precursoras do câncer do colo do útero. Desse modo, o Exame Preventivo deve ser realizado logo após o início da atividade sexual, com intervalo semestral, e pós dois exames normais consecutivos, realizado anualmente (BRASIL, 2011a).

### 2.3.2. Diagnóstico Laboratorial

Majoritariamente, a infecção por CT é assintomática, tornando o diagnóstico clínico da infecção por clamídia um desafio. Mesmo as infecções sintomáticas, estas podem não ser identificadas devido à semelhança dos sintomas com outras ISTs. Esses fatos realçam a importância do diagnóstico laboratorial, especialmente em programas de rastreamento (HOCKING et al., 2013).

As metodologias laboratoriais para o diagnóstico direto e indireto da infecção por Clamídia abrangem diferentes pontos (MICHELON et al., 2005). Entre os testes laboratoriais disponíveis para a detecção de clamídia, é possível pontuar: cultura bacteriana, imunofluorescência direta (IFD) e indireta (IFI), ensaio imunoenzimático (ELISA), e técnicas de amplificação de ácidos nucleicos, que apresentam maior sensibilidade (MICHELON et al., 2005; WHO, 2013).

Nesse contexto, alguns testes não são recomendados pelo CDC para o uso na rotina como triagem diagnóstica. Os testes de fluorescência direta não devem ser utilizados para testes de rotina em espécimes do trato genital. Todavia, são ensaios preconizados pela FDA para detecção de infecções oculares por CT. Os testes de hibridação de ácido nucleico não são recomendados pelo FDA para detectar CT ou *N. gonorrhoeae*. Os testes de transformação genética de ácidos nucleicos não estão disponíveis para a detecção de infecção por CT. Imunoensaios enzimáticos (EIAs) já foram comercializados para detectar a infecção por CT. Nenhum dos EIAs são tão sensíveis ou específicos quanto os NAATs, e seu uso é desestimulado, assim como os testes sorológicos, que são escassos (CDC, 2014c).

Tendo em vista as complicações, as comorbidades, as dificuldades diagnósticas e os custos originados por essa doença, é necessário analisar os diferentes métodos para a obtenção do melhor teste diagnóstico para a realidade de cada serviço (MICHELON et al., 2005).

### 2.3.2.1. Cultura Celular

A cultura celular é considerada o teste padrão no diagnóstico da infecção clamidiana. Majoritariamente, é utilizado um *swab* para a coleta do material endocervical ou uretral. O meio mais utilizado para o cultivo em células vivas é o McCoy (SEADI et al., 2002). A cultura é o único procedimento que confirma a presença de organismos viáveis. Antígenos de ácidos nucleicos ou anticorpos podem estar presentes na ausência de partículas infecciosas viáveis (BLACK, 1997). Além disso, possui sensibilidade de 70-85% e especificidade de 100% (SEADI et al., 2002), e permite a realização de teste de sensibilidade a antimicrobianos (MANAVI, 2006).

O método consiste na inoculação de amostras clínicas em células susceptíveis a *C. trachomatis*. Após um período de 48 a 72 horas, as células infectadas desenvolvem inclusões intracitoplasmáticas, as quais abrigam grande número de RB e EB. As células são incubadas com anticorpos monoclonais que se ligam à MOMP da CT, e os RB e EB são detectados por imunofluorescência direta (MALHOTRA et al., 2013; SEADI et al., 2002).

Dentre os aspectos desfavoráveis do método, é possível destacar o custo elevado, a necessidade de utilização de processos sofisticados, como meios de cultura em células vivas, a probabilidade de contaminação e perda da cultura, além do tempo de cultivo e da insensibilidade relativa, sendo necessários profissionais experientes para a realização da técnica. Esses fatores tendem a inviabilizar a utilização na prática clínica, principalmente em comparação com técnicas de amplificação de DNA (BLACK, 1997; CHERNESKY, 2005; MALHOTRA et al., 2013).

Até o início dos anos 1980, o método principal e "padrão de ouro" para o diagnóstico de infecção por *C. trachomatis* foi a inoculação assistida por centrifugação de amostras clínicas para as células viáveis sensíveis em cultura de tecidos, seguida pela demonstração de inclusões por clamídia característicos após incubação. Resumidamente, a amostra é coletada com cotonetes Dacron ou cytobrushes e colocada em um meio de transporte, por exemplo, sacarose-fosfato-glutamato (SPG) tampão (ver anexo 4) contendo soro de bovino fetal e antibióticos, tais como a vancomicina, gentamicina e nistatina, para inibir o crescimento de outras bactérias e fungos. Enquanto este método deve agora ser reservados para uso em laboratórios de referência, é importante para

manter a capacidade de obter isolados derivados do paciente na ocasião, e isto requer o uso de cultura de tecidos (WHO, 2013).

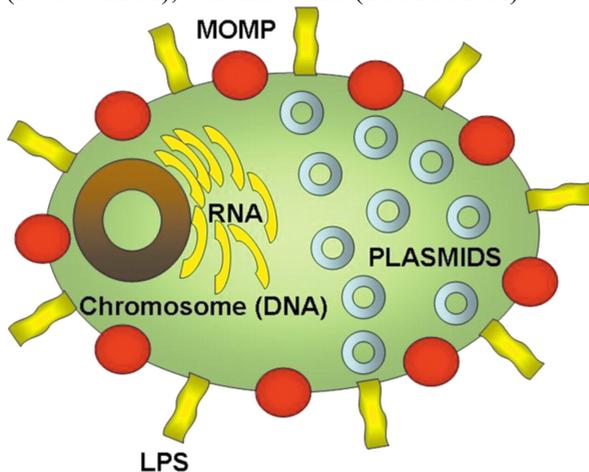
#### 2.3.2.2. Métodos de Detecção de Antígeno de CT

Os antígenos de *Chlamydia* consistem em 4 grupos: antígenos grupo-específicos, espécie-específicos, tipo-específicos e subespécies-específicos (CHOROSZY-KRÓL et al., 2012). Os métodos para a detecção do antígeno da clamídia são consideradas rápidas e de baixo custo. Comercialmente, estão disponíveis em 2 metodologias diferentes: a imunofluorescência direta e os métodos imunoenzimáticos. Porém, em populações com baixa prevalência devem ser utilizados com cuidado devido a possibilidade de obtenção resultados falso-positivos em 2 a 3% das amostras (CHERNESKY, 2005; MALHOTRA et al., 2013; SEADI et al., 2002).

##### 2.3.2.2.1. Enzimoimunoensaio

Os melhores antígenos relacionados ao diagnóstico laboratorial da CT são o antígeno lipopolissacarídico (LPS), mais encontrado no RB, constituído principalmente por ácido cetodeoxietanóico, e o antígeno MOMP (*major outer membrane protein*). Os antígenos da proteína MOMP, por serem espécies e subespécies-específicos, são utilizados para sorotipagem (SEADI et al., 2002) (Figura 12). Embora a clamídia apresente uma complexidade antigênica considerável, apenas esses dois antígenos estão relacionados diretamente à análise e patogênese dessa infecção bacteriana (SEADI et al., 2002).

Figura 12: Representação esquemática de uma partícula de *Chlamydia* com diferentes alvos para testes de diagnóstico: proteína principal da membrana externa (MOMP), lipopolissacarídeo (LPS), plasmídeos (DNA e RNA), e cromossomo (DNA e RNA).



Fonte: Adaptado de (LAND et al., 2010).

A técnica de ensaio imunoenzimático ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*) detecta o antígeno LPS ou MOMP através de anticorpos mono ou policlonais marcados com enzimas. O resultado final é visualizado por fotometria, fluorescência ou quimiofluorescência. Semelhante à imunofluorescência, quando utilizado anticorpos anti-LPS, o teste fica sujeito a reações cruzadas com o LPS de outros microrganismos gram-negativos, como *Acinetobacter* sp., *Gardnerella*, *Neisserias*, salmonelas e algumas enterobactérias), gerando resultados falso-positivos. A sensibilidade do método pode variar de 62 a 75%, e a especificidade pode atingir 98% (MICHELON 2005; SEADI 2002).

A técnica de ELISA pode apresentar baixa sensibilidade e especificidade em comparação com os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs), e pode exigir testes de confirmação de resultados positivos. Porém, ao contrário do ELISA, os Testes Rápidos (TRs) que utilizam a tecnologia de ELISA apresentam vantagens que tornam a sua utilização considerável. Vários TRs, normalmente com base na captura de antígenos de membrana em tiras imunocromatográficas, têm sido desenvolvidos para o diagnóstico de infecções por *C. trachomatis*. Muitos destes testes foram desenvolvidos e comercializados, mas a maioria não foi submetida a uma avaliação adequada e abrangente.

Todavia, quando comparados com NAATs, estes TRs exibem baixa sensibilidade, e devem ser utilizados com cautela, em situações especiais (instalações laboratoriais inadequadas) (WHO, 2013). Ainda assim, não são recomendados para uso na rotina diagnóstica (CDC, 2014c).

#### 2.3.2.2.2. Imunofluorescência Direta

A Imunofluorescência Direta (IFD) emprega anticorpos monoclonais fluorescentes para a identificação de *Chlamydia trachomatis*, avaliando, simultaneamente, a qualidade da amostra. É um dos métodos mais aplicados para detecção de CT em laboratórios que não possuem condições para realizar cultura celular e/ou metodologia molecular (MEDEIROS et al., 2007; WHO, 2013).

Todos os sorotipos de *Chlamydia trachomatis* compartilham um antígeno proteico comum, localizado na membrana externa da parede celular. A técnica de imunofluorescência direta está baseada no uso de um anticorpo monoclonal conjugado à fluoresceína, que atua como um sistema revelador. Após a realização do esfregaço da amostra clínica, ocorre a fixação, e posteriormente, os anticorpos monoclonais conjugados com fluoresceína são adicionados à lâmina e incubados. A visualização direta das estruturas antigênicas é realizada em microscópico de fluorescência em aumento de 100X. O antígeno LPS é encontrado principalmente no RB, e constituído principalmente por ácido cetodeoxietanóico. O segundo antígeno é o MOMP, empregado na sorotipagem através de um painel de anticorpos monoclonais com características espécie e subespécie-específicos. A utilização do anticorpo monoclonal conjugado à fluorescência permite a observação dos corpúsculos de cor verde maçã, que contrastam com um fundo vermelho produzido pelas células (CHERNESKY, 2005; MALHOTRA et al., 2013; SEADI et al., 2002).

O laboratório do Hospital Universitário da UFSC utiliza o *kit* de IFD *Omega Diagnostics*, conjugado constituído de anticorpos monoclonais marcados com isotiocianato de fluoresceína (FITC), direcionados às proteínas de membrana externa, comuns a todos os sorotipos de clamídia. A amostra estabelecida é o raspado endocervical, sendo aplicado na cavidade principal da lâmina específica, e fixado com metanol. Em seguida são adicionados 25 µl do conjugado. Após incubação, o conjugado não ligado é removido por uma etapa de lavagem. A leitura é realizada em microscópio de fluorescência com sistema de filtro para FITC (comprimento de onda de excitação máxima

de 490 nm, comprimento médio de emissão de 530 nm) em um aumento de 600 ou 1000 vezes. A CT exibe uma fluorescência de cor “verde maçã” brilhante. Os pontos fluorescentes são corpos elementares ou reticulares extracelulares, em contraste com as células epiteliais ou colunares de cor marrom avermelhadas; ou material contra-corado. Conforme orientações do fabricante, o teste é considerado positivo quando mais de 10 corpos de CT são observados, e negativo quando não são encontrados corpos de CT com no mínimo 10 células colunares intactas ou rompidas. O teste é considerado inválido quando as lâminas de controle negativo e/ou positivo apresenta fluorescência branca, vermelha ou amarela.

Dois ensaios de IFD estão disponíveis para coloração de esfregaços uretrais, endocervicais, retais, orofaríngeos e de conjunta, para a visualização dos corpúsculos de clamídia. São eles: MicroTrak® (Trinity Biotech, Irlanda) e Pathfinder® (BioRad Laboratories, EUA). O ensaio MicroTrak® utiliza um anticorpo monoclonal marcado com fluoresceína específica para a MOMP da CT e não reagem de forma cruzada com *C. pneumoniae*. Em contra partida, o reagente Pathfinder® utiliza um anticorpo policlonal específico para o LPS, que é mais amplamente reativo, capaz de marcar tanto *C. pneumoniae* quanto *C. trachomatis*. O uso mais comum ocorre em esfregaços conjuntivais, predominantemente em recém-nascidos nos países desenvolvidos (WHO, 2013).

A imunofluorescência apresenta sensibilidade entre 80% e 85% e especificidade de 98% com relação à cultura celular, quando realizada em condições ideais, e oferece resultados rápidos, além da detecção de organismos não viáveis. Todavia, apresenta problemas em processar um grande número de amostras, e sensibilidade substancialmente menor do que a dos NAATs. É uma técnica trabalhosa, e devido às ligações inespecíficas do anticorpo a outros microrganismos, a imunofluorescência necessita de um profissional com conhecimento da técnica a fim de garantir resultados fidedignos. Porém, a IFD é uma opção diagnóstica importante para a infecção por clamídia (SEADI et al., 2002; WHO, 2013). Por recomendação da CDC, apesar dos benefícios, não são recomendados para triagem diagnóstica (CDC, 2014c).

### 2.3.2.3. Métodos Moleculares

Os métodos moleculares para a detecção de *Chlamydia trachomatis* têm sido cada vez mais utilizados para a investigação dessa

IST, devido aos percalços da cultura bacteriana e ao crescente desenvolvimento tecnológico. A detecção molecular da CT oferece um enfoque diferenciado com relação à triagem e gerenciamento das pacientes. As técnicas diagnósticas de amplificação de ácidos nucleicos apresentam sensibilidade e especificidade superiores a 90%, sendo uma das melhores maneiras em detectar o patógeno responsável (WAGENLEHNER et al., 2016). Além disso, esses testes têm adquirido relevância por possuírem sensibilidade e especificidade suficientes para serem empregados em amostras, como raspado endocervical, urina ou amostras de swab vaginal e uretral obtidas por autocoleta (GAYDOS et al., 2006), independentemente da viabilidade da amostra (HOCKING et al., 2013).

Apesar dos testes de amplificação dos ácidos nucleicos (NAATs) apresentarem alto desempenho (sensibilidade maior que 90% e especificidade superior a 99%), requerem uma estrutura laboratorial elaborada e podem ter seu desempenho reduzido devido a presença de inibidores, principalmente em amostras urinárias (estrógeno, nitratos e cristais) (MANAVI, 2006).

Os testes para diagnóstico molecular de clamídia são baseados em diferentes técnicas, como PCR, PCR em tempo Real, Reação em Cadeia da Ligase (LCR), amplificação por deslocamento de cadeia (SDA), detecção de RNAr (RNA ribossômico), e amplificação baseada na sequência de amplificação mediada por transcrição (TMA) (HALL, 1997; WATFORD et al., 2003; FERNANDEZ et al., 2005; POIARES et al., 2008). Em comum, esses testes têm como alvo sequências gênicas da MOMP, do plasmídeo críptico ou do RNAr da CT. Os testes que detêm maior sensibilidade utilizam genes com múltiplas cópias, como é o caso do RNAr e do plasmídeo críptico de CT, presente na ordem de 7 a 10 cópias por corpo elementar (CHERNESKY, 2005; MANAVI, 2006).

O ensaio Abbott RealTime CT/NG (Abbott Laboratories, USA) tem como alvo 2 regiões de sequências específicas no plasmídeo críptico de 7.500pb da CT. Dessa maneira, o teste não detecta CT livres de plasmídeos, e não gera resultados falso-positivos (com base em testes de especificidade analítica) (CDC, 2014d). Apresenta excelente sensibilidade, mesmo comparado com o teste APTIMA Combo 2. O emprego da tecnologia de detecção de fluorescência homogênea com iniciadores específicos de PCR combina amplificação e detecção em um único sistema fechado. A natureza fechada do sistema reduz o potencial de contaminações, e a utilização do controle negativo fornece a identificação rápida de contaminação. O processo de purificação do DNA é projetado para remover potenciais inibidores enquanto o

controle interno fornece um alerta de inibição. O processo também é projetado para a remoção de fluoróforos que possam interferir no desempenho do teste (WHO, 2013).

O ensaio Gen-Probe APTIMA CT é um teste de amplificação de sonda de ácido nucleico que utiliza a captura do alvo para a detecção qualitativa de RNA ribossomal (RNAr) de CT *in vitro* em amostras endocervicais, uretrais e vaginais, amostras vaginais obtidas por autocoleta, e amostras de urina feminina e masculina. O ensaio pode ser usado para testar amostras de indivíduos sintomáticos e assintomáticos para auxiliar no diagnóstico de infecções urogenitais por CT. O ensaio combina as diferentes tecnologias de captura de alvo, amplificação mediada por transcrição (TMA) e ensaio de proteção de hibridação (HPA). É considerado um NAATs de segunda geração que utiliza captura do alvo TMA e HPA para agilizar o processamento da amostra, amplificar o alvo RNAr e detectar o fragmento amplificado, respectivamente (GEN-PROBE, 2006). Tem como alvo uma região específica da subunidade 16S do RNAr da CT, por isso detecta CT livre de plasmídeos. Não são gerados resultados falso-positivos com base em testes de especificidade analítica (CDC, 2014d; WHO, 2013).

O ensaio APTIMA Combo 2 (AC2) (Hologic/Gen-Probe Inc., USA) apresenta como alvos nucleicos diferentes regiões específicas da subunidade 23S do RNAr de CT, e região subunidade 16S do RNAr da *N. gonorrhoeae* (CDC, 2014d). A aprovado pelo FDA, o teste se baseia no princípio de captura alvo de RNAr, reduzindo ou eliminando a inibição da amplificação. O método consiste em três etapas que ocorrem no mesmo tubo. As sequências de RNAr são isoladas utilizando oligonucleotídeos de captura e DNA de esferas magnéticas. Em seguida, ocorre a amplificação do DNA utilizando a tecnologia de Amplificação Mediada por Transcrição (TMA) de uma sequência da subunidade 23S do RNAr da bactéria. A amplificação é detectada a partir da emissão cinética de luz a partir de sondas de DNA complementar marcadas à região alvo, a qual permite a diferenciação do sinal a partir de cada agente patogênico (WHO, 2013). O ensaio de amplificação mediada por transcrição APTIMA para *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae* tem maior sensibilidade quando comparado aos NAATs comerciais para o diagnóstico de infecções de amostras não invasivas, que podem conter pequenas quantidades de ácido nucleico. Em mulheres, o uso do AC2 em populações de diferentes prevalências de infecção, utilizando amostras de *swab* vulvovaginal (incluindo autocoleta), pode ser o modelo de escolha adequado. Com a automação

do equipamento TIGRIS, o ensaio pode se tornar útil para laboratórios com alto volume amostral (CHERNESKY; JANG, 2006).

Uma pesquisa avaliou amostras endocervicais para detecção de *Chlamydia trachomatis* pelo ensaio AC2, e por IFD para fins de comparação e avaliação da adequação do tipo de amostra, com base na presença ou ausência tradicional de células epiteliais colunares. O estudo mostra a ausência de diferença nas taxas de positividade. Dessa forma, o AC 2 proporciona um aumento na sensibilidade dos testes de amplificação de segunda geração, podendo, potencialmente, superar a necessidade de aferição da adequação celular, pois foi capaz de detectar CT mesmo quando a amostra foi classificada como inadequada. Este estudo difere dos estudos anteriores com testes de amplificação, por PCR e reação em cadeia da ligase, que concluíram que a adequação celular é determinante ao para a detecção de CT (ROGERS et al., 2006). Dessa forma, a pesquisa sugere que a adequação celular de amostras endocervicais, quando testado para a presença de CT utilizando o ensaio AC 2, parece não influenciar na positividade dos resultados. Independentemente disso, a coleta de amostras cervicais de qualidade deve ser priorizada (ROGERS et al., 2006).

O ensaio de amplificação de DNA BD ProbeTec RT CT/GC (Becton Dickinson and Company, Sparks, MD) tem como alvo uma sequência distinta no DNA do plasmídeo críptico da CT, além de uma sequência específica para NG. O teste não detecta CT com ausência de plasmídeo. Não são gerados resultados falso-positivos com base em testes de especificidade analítica (CDC, 2014d). O ensaio para clamídia e gonorreia BD ProbeTec RT foi o primeiro ensaio em tempo real, aprovado pela FDA, disponível comercialmente. Este teste utiliza a Amplificação Isotérmica de Deslocamento de cadeia (SDA) para amplificar e detectar sequências alvo simultaneamente a 52,5°C. A amplificação de uma sequência do plasmídeo críptico da CT ocorre em uma placa selada com a transferência de energia fluorescente para a leitura. Este esquema foi concebido para minimizar o potencial de contaminação. O ensaio de amplificação de DNA BD ProbeTec Q<sup>X</sup> CT (Becton Dickinson and Company, USA) também apresenta como alvo uma sequência distinta de DNA do plasmídeo críptico da CT, e não detecta CT livre de plasmídeo. (WHO, 2013).

Baseado na LCR, o ensaio LCx *Chlamydia trachomatis* (Abbott Laboratories) é um tipo de NAAT, que tem como alvo uma sequência do plasmídeo críptico da CT. As sondas são hibridizadas com a sequência alvo. Depois, os *gaps* são reparados com as enzimas DNA polimerase e DNA ligase. A sequência alvo é amplificada por sucessivas

reações das enzimas polimerase e ligase, e os *amplicons* de LCR são detectados utilizando-se um sistema de captura com *beads* marcadas com substâncias fluorescentes (GAYDOS et al., 2004).

Já o teste Xpert CT/NG (Cepheid, USA) apresenta como alvo uma sequência distinta de DNA cromossômico da CT. Não são gerados resultados falso-positivos com base em testes de especificidade analítica. Por detectar DNA cromossomal, o teste pode detectar CT que não possui plasmídeo (CDC, 2014d).

### 2.3.2.3.1. Reação em Cadeia da Polimerase

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é uma reação de amplificação de uma sequência nucleotídica alvo gerando milhões de cópias dessa mesma sequência. É o método de amplificação de sinal mais utilizado, empregando em um processo de termociclagem, *primers* (iniciadores), que sinalizam a região de interesse para amplificação do DNA, na presença de uma DNA polimerase termoestável (SAMBROOK; RUSSEL, 2001).

Dependendo dos iniciadores selecionados, estes são capazes de detectar até um único plasmídeo de CT. Além disso, a PCR pode ser dirigida a diferentes alvos, como o gênero ou espécie de clamídia. Para a identificação do gene da CT, o principal alvo são os gene da MOMP (maior proteína de membrana da CT), do plasmídeo críptico, o gene da fosfolipase (LPS) e as subunidades do RNAr 16S e 23S (MALHOTRA et al., 2013).

A sensibilidade dos testes de amplificação de DNA pode ser até 20% maior do que as demais técnicas de cultura, imunofluorescência direta e enzimoimunoensaio. Apesar do valores significativamente elevados, esses testes aumentam a capacidade diagnóstica da infecção por CT, mantendo a sensibilidade próxima a 98% (MALHOTRA et al., 2013; SEADI et al., 2002; WHO, 2013).

O ensaio Cobas Amplicor CT/NG aprovado pela FDA (Roche Diagnostics, EUA) utiliza a tecnologia de PCR para amplificar sequências de DNA alvo utilizando pares de *primers* biotinizados específicos, localizados no plasmídeo críptico da bactéria (WHO, 2013). O teste Cobas CT/NG (Roche Diagnostics, USA). Os *primers* CP102 e CP103 detectam uma sequência de aproximadamente 206 nucleotídeos no DNA plasmídial da CT. Já os *primers* CTMP101 e CTMP102 para detectam uma sequência de aproximadamente 182 nucleotídeos no DNA cromossomal de CT. Não são gerados resultados falso-positivos com base em testes de especificidade analítica. Por detectar também DNA

cromossomal, o teste pode detectar tipos de CT que não possuem plasmídeo (CDC, 2014d).

O teste PCR Amplicor (Roche Diagnostics, USA) utiliza os *primers* biotinilados CP24 e CP27 que flanqueiam uma sequência de 207 pb do plasmídeo críptico da CT. O ensaio utiliza desoxi-uracila no lugar de desoxitimina. Dessa forma, a enzima *uracil-N-glicosilase* promove a eliminação de DNAs contaminantes que contenham uracila, substituindo este por timina antes da amplificação. Como controle interno da reação e avaliação da presença de inibidores, é amplificada uma sequência aleatória de DNA e uma fita de DNA recombinante com sítios de ligação homólogos aos *primers* do plasmídeo da CT. O teste é validado para amostras cervicais, uretrais masculinas e urinárias para ambos os sexos. A sensibilidade e especificidade são superiores a 90% para todas as amostras. Amplicor PCR foi o primeiro teste de PCR aprovado pelo FDA nos Estados Unidos, desde 1993 (MALHOTRA et al., 2013).

Portanto, os NAATs são considerados um importante avanço na detecção de CT e são atualmente utilizados na rotina para o rastreamento e diagnóstico da infecção, sendo o método de escolha para o diagnóstico, independente da situação clínica. Todavia, a escolha do teste é fundamentalmente condicionada aos custos e à preferência do laboratório (WHO, 2013).

#### 2.3.2.3.2. Captura Híbrida

A reação Captura Híbrida (CH) emprega a amplificação de sinal. A metodologia se baseia na hibridização de sondas sintéticas de RNA complementar ao alvo (sequências genômicas). Em solução, as sondas ligam-se ao alvo formando híbridos (DNA/RNA). Por conseguinte, essas sondas são reconhecidas por Anticorpos adsorvidos em placas que reconhecem esse complexo híbrido. Essas ligações geram uma série de reações que liberam luz, que podem ser mensuradas por um luminômetro que afere a intensidade de luz em Unidade de Luz Relativa (ULR). Dessa forma, essa medida de luz liberada é proporcional à concentração do alvo (SAMBROOK; RUSSEL, 2001).

O teste de Captura Híbrida (CH) (Digene) é baseado em sondas de RNA e na amplificação do sinal de detecção. A sonda de RNA é complementar à sequência completa do plasmídeo críptico da CT (7.500 pb). O híbrido DNA-RNA formado pela ligação da sonda com a sequência do plasmídeo é capturado por anticorpos específicos conjugados à enzima fosfatase alcalina. A geração do sinal ocorre pela ação enzima fosfatase, que cliva o substrato quimioluminescente. A

amplificação máxima do sinal é atingida no momento em que várias moléculas de fosfatase alcalina estão conjugadas a cada anticorpo, e estes se ligam em grande número ao híbrido DNA-RNA. O limite de detecção pode variar de 50 a 2500 EBs para os 15 sorotipos de CT (MALHOTRA et al., 2013; WHO, 2013).

O teste é comercialmente apresentado em 2 modelos para detecção de CT. O CH II CT/NG é um teste de triagem que não diferencia *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. A CH CT-ID é um teste específico para CT. A segunda geração do teste de captura híbrida emprega um sistema semi-automatizado também disponível no mercado (SEADI et al., 2002). A sensibilidade do teste de captura híbrida para a CT varia de 95,4 a 97,2% em relação à cultura e à PCR (Amplificor CT-PCR, Roche, com especificidade superior a 99,0% em amostras cervicais. Esse método permite pesquisar, a partir de uma única coleta (*swab*), CT, HPV e NG (SEADI et al., 2002).

#### 2.4. Tratamento da infecção por CT

O custo do tratamento das complicações da infecção por CT no gênero feminino representa a maior parte dos gastos de todo o processo. Em virtude do impacto da infecção CT sobre a saúde das mulheres jovens, é importante identificar e tratar as pacientes infectadas e seus parceiros (MANAVI, 2006), principalmente com relação às pacientes HIV soropositivas. A triagem para infecção por clamídia pode reduzir a incidência de complicações de DIP, reduzindo os gastos (MANAVI, 2006).

O tratamento da infecção por CT é realizado utilizando terapia antimicrobiana. O regime de tratamento de infecção clamidial em pacientes HIV soropositivas é o mesmo dos pacientes HIV soronegativos. O regime recomendado é Azitromicina 1g, dose oral simples, ou Doxiciclina 100mg, dose oral 2x/dia durante 7 dias. Já o regime alternativo se baseia em Eritromicina 500mg, dose oral 4x/dia durante 7 dias, ou Etilsuccinato de Eritromicina 800mg, dose oral 4x/dia durante 7 dias, ou Levofloxacino 500mg, dose oral 1x/dia durante 7 dias, ou Ofloxacino 300 mg, dose oral 2x/dia durante 7 dias. O manejo da antibioticoterapia pode variar de acordo com a clínica de cada paciente (CDC, 2011b).

Pacientes devem ser instruídos a abster-se de relações sexuais até que eles e seus parceiros sexuais tenham completado o tratamento. A abstinência deve ser continuado até 7 dias após um regime de dose única ou após a conclusão de um regime de dose múltipla. Além disso, o

tratamento dos parceiros sexuais é essencial para diminuir o risco de reinfecção (CDC, 2011b).

O maior desafio no controle da infecção está no fato de que 70 a 80% das mulheres (e até 50,0% dos homens) que estão infectadas não apresentam nenhum sintoma. Isto resulta em indivíduos infectados que atuam como reservatório da infecção, passíveis de transmitir a bactéria a seus parceiros sexuais. O que contribui para o fato é que a imunidade desenvolvida com a infecção é apenas parcialmente protetora, sendo a recorrência muito comum (BLACK, 1997; MAHONY; COOMBES; CHERNESKY, 2003).

Embora os programas de rastreamento sejam essenciais é importante que os especialistas, como ginecologistas, urologistas e clínicos gerais, possuam treinamento suficiente para diagnosticar, conduzir e tratar a infecção por clamídia e suas complicações (MANAVI, 2006).

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1. Aspectos éticos**

O projeto locado na área de concentração de desenvolvimento de estratégias de diagnóstico e de monitoramento fisiopatológico e terapêutico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina sob número 1.487.654/2016 (CAAE nº 49117315.1.0000.0121) (ANEXO A).

#### **3.2. Descrição do estudo**

O delineamento do estudo é caracterizado como transversal e descritivo. A coleta de dados deu-se por amostragem aleatória.

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado em uma frequência média da coinfeção CT/HIV de 10,0% (GRINSZTEJN et al., 2006; SCHEER et al., 2001; SRIFEUNGFUNG et al., 2009) na população mundial, com um nível de significância de 5,0%, 95,0% de intervalo de confiança, 3,0% de precisão absoluta e 97,0% de acerto esperado, considerando uma população finita média de 417 mulheres soropositivas atendidas no CEAP de Palhoça/SC até meados de maio de 2016.

#### **3.3. Amostras e critérios**

No período de abril a julho de 2016 foram coletadas 111 amostras endocervicais das pacientes HIV soropositivas maiores de 18 anos atendidas pelo Sistema Único de Saúde, em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde de Palhoça/SC.

As mulheres que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B) aceitaram participar da pesquisa. As coletas foram realizadas no Centro Especializado em Aconselhamento e Prevenção – CEAP (Palhoça/SC) e enviadas para o Laboratório de Biologia Molecular, Sorologia e Microbactérias (LBMM), no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) para análise por PCR.

As mulheres consideradas sexualmente ativas foram classificadas de acordo com a realização do ato nos últimos 2 anos. Nesta pesquisa, a possibilidade de desvio de resposta não pode ser excluída, visto que existe uma tendência geral às respostas aceitáveis socialmente.

### 3.4. Coleta e processamento das amostras

Os dados do perfil epidemiológico das soropositivas do estudo foram coletados por meio de um questionário formulado para avaliar as características comportamentais e clínicas, comportamento sexual e hábitos de vida relacionados à saúde da mulher. Demais informações epidemiológicas foram obtidas através do sistema de registro próprio do município devido à escassez de dados oficiais publicados.

A coleta do material endocervical foi realizada com *swab* flocado estéril 553C Copan®, reservado em tubo com solução de transporte UTM™ – RT, durante consulta ginecológica. Após a coleta, a ponta do *swab* foi mantida dentro do frasco contendo meio transporte específico para posterior análise molecular e pesquisa do agente.

As amostras foram armazenadas e conservadas em geladeira por no máximo 2 semanas a 4°C. Posteriormente, as mesmas foram enviadas para análise molecular para o LBMM/UFSC, para a realização da extração do DNA, amplificação do material genético bacteriano pelo método da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e identificação do microrganismo.

Todas as informações das pacientes serão mantidas em sigilo e as fichas clínicas serão armazenadas no prédio do Centro de Ciências da Saúde, sob a responsabilidade do professor orientador.

### 3.5. Extração de DNA

A extração do DNA das amostras cervicais foi efetuada através do método *in house* baseado no Acetato de Amônio (RIVERO et al., 2006).

Para a concentração da amostra, cada frasco foi homogeneizada em vórtex. De cada frasco, uma alíquota de 1ml foi transferida para um tubo de 1,5ml, centrifugada a 12.000xg (13.900 rpm) e o sobrenadante descartado.

Para a extração, foram adicionados ao sedimento ressuspenso 20µL de Proteinase K (Qiagen – USA) e 180µL do *Buffer* AL (Qiagen – USA), e a mistura homogeneizada em vórtex e incubada a 56°C sob agitação (1200 rpm), por 15 minutos. Após esse processo foram adicionados 200µL de acetato de amônio 2M e a mistura homogeneizada em vórtex e incubada em banho de gelo, por 5 minutos. Em seguida, as amostras foram submetidas à centrifugação a 12.000 x g (13.900 rpm), por 4 minutos.

O sobrenadante foi transferido para um novo tubo de 1,5ml, e à este foi adicionado 600µL de isopropanol. A mistura foi homogeneizada por inversão 20 vezes e centrifugada novamente a 12000 x g, por 4 minutos. Após o descarte do sobrenadante, foi adicionado ao precipitado de DNA 1ml de Etanol 70,0%, e as amostras homogeneizadas novamente por inversão 20 vezes e centrifugadas a 12000 x g, por 5 minutos. Em seguida, o sobrenadante foi descartado, e o precipitado submetido à temperatura de 60°C para a total evaporação do etanol. Após essa etapa, o precipitado foi ressuspenso em 50µL de *Buffer* AE (Qiagen – USA) e armazenado sob -20°C de temperatura até a sua utilização.

O restante das amostras mantidas dentro do frasco em meio transporte específico foi armazenado a -80°C para novas extrações.

Não foi realizada a análise da concentração de DNA das amostras por se tratar de um estudo epidemiológico.

### 3.6. PCR multiplex para a detecção de DNA

A técnica de PCR multiplex foi realizada utilizando controle interno o par de oligonucleotídeos PCO3 e PCO4 para detecção e amplificação de um segmento de cerca de 110pb do gene da beta globina humana (SAIKI et al., 1985), e como controle em relação à presença de inibidores na reação de PCR (SAIKI et al., 1988). Os iniciadores CTP1 e CTP2 foram utilizados para a detecção do DNA da clamídia, que são responsáveis pela amplificação de um segmento de 201pb da ORF de número 4 do plasmídeo críptico da CT (Tabela 6) (GRIFFAIS, R; THIBON, 1989).

Todas as análises foram realizadas em termociclador Mastercycle Personal® (Eppendorf, Alemanha), com os programas de temperatura sendo definidos com base na literatura e em testes realizados previamente no laboratório.

Tabela 6: Lista de oligonucleotídeos do estudo.

Alvo	Iniciadores	Tipo	Nº de pares de base	Sequências
CT	CTP1	<i>Forward</i>	20	5'-TAGTAACTGCCACTTCATCA-3'
	CTP2	<i>Reverse</i>	20	5'-TTCCCTTGTAATTCGTTGC-3'
Gene da beta globina humana	PCO3	<i>Forward</i>	20	5'-ACACAAGTGTGTTCACTAGC-3'
	PCO4	<i>Reverse</i>	20	5'-CAACTTCATCCACGTTACC-3'

Utilizou-se 25µl de volume final contendo 2,5mM de MgCl<sub>2</sub>; 0,5µM de CTP1/CTP2; 0,4 µM de PCO3/PCO4 e 5,0µL do DNA molde. A reação de amplificação realizada em termociclador Mastercycle Personal® (Eppendorf, Alemanha) prosseguiu conforme as seguintes condições: 94°C por 10 minutos (desnaturação inicial), seguida por 40 ciclos contínuos: 94°C por 1 minuto (desnaturação), 57°C por 1 minuto (pareamento), 72°C por 1 minuto (extensão); e 72°C por 10 minutos (extensão final).

Os *amplicons* foram corados por brometo de etídio e fracionados por eletroforese em gel de agarose 2,5% (80V/40 minutos) (1µl de *loading buffer* 6X (30% glicerol, 0,25% azul de bromofenol, 0,25% xileno cyanol e 10% 10X TAE) e 5µl do produto amplificado). A visualização foi realizada sob luz ultravioleta no ImagenQuant LAS500 (GE-EUA). Foi empregado um padrão de tamanho de DNA para estimar o tamanho dos fragmentos (DNA *ladder* 100pb Invitrogen™ Life Technologies). O controle positivo de CT utilizado na reação (plasmídeo críptico clonado a partir da sequência do plasmídeo críptico de *Chlamydia trachomatis* PLGV 440) foi gentilmente cedido por Golfetto (2014).

### 3.7. Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS software, versão 17.0, EUA) para a realização dos testes Qui-quadrado e Exato de Fisher. A associação entre as variáveis nominais e o desfecho de positividade para CT, e a associação das variáveis entre si, foram realizadas pelos Testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Foram consideradas significativas as associações com  $p < 0,05$ . A associação entre as

variáveis significativas para a positividade para CT foi avaliada por Razão de Chance (RC).



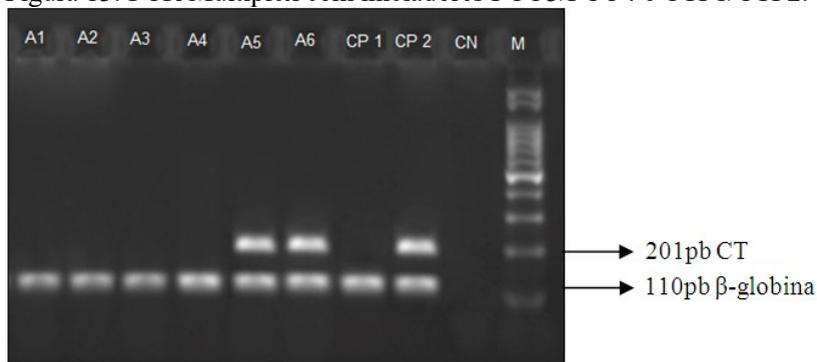
## 4. RESULTADOS

### 4.1. PCR para a detecção de DNA

Foi realizada uma reação de PCR Multiplex empregando os conjuntos de iniciadores PCO3/PCO4 e CTP1/CTP2. Os iniciadores PCO3 e PCO4 amplificaram um segmento de 110pb do gene da beta globina humana e foram aplicados como controle interno da reação e controle da presença de inibidores de PCR. Já os iniciadores CTP1 e CTP2 amplificaram segmento de 201pb do plasmídeo críptico de *Chlamydia trachomatis* (GRIFFAIS, R; THIBON, 1989).

Todas as 111 amostras submetidas à PCR com os *primers* PCO3/PCO4 (Figura 13) amplificaram o gene da beta globina humana e foram avaliadas como viáveis para a pesquisa do DNA bacteriano. Desse total, 2 amostras analisadas foram positivas para CT. A PCR foi padronizada pelo LBMM anteriormente utilizando clones de plasmídeo críptico de *Chlamydia trachomatis* (GOLFETTO, 2014).

Figura 13: PCR Multiplex com iniciadores PCO3/PCO4 e CTP1/CTP2.



A1 a A4: amostras positivas para beta globina humana; A5 e A6: amostras positivas para beta globina humana e Clamídia; CP 1: controle positivo para beta globina; CP 2: controle positivo para Clamídia; CN: controle negativo da reação; M: marcador de tamanho molecular de 100pb.

## 4.2. Caracterização das amostras

De um total aproximado de 417 mulheres infectadas pelo HIV atendidas no CEAP no município de Palhoça, 111 (26,6%) participaram do estudo. A prevalência de CT nas amostras das pacientes HIV soropositivas analisadas foi de 1,8% (2/111) (IC 95%). A Tabela 7 exibe a distribuição amostral das variáveis estudadas de acordo com a positividade de CT e a descrição dos 2 casos positivos.

Tabela 7: Distribuição amostral das variáveis estudadas de acordo com a positividade de CT e descrição dos casos positivos entre as 111 soropositivas para HIV.

Nº	Variáveis das pacientes HIV+	CT negativo (n=109)	CT positivo (n=2)	P*	Casos positivos de CT	
					Paciente 17	Paciente 41
1.	<b>Idade</b> ≤ 30 anos (n=13) > 30 anos (n=98)	10,1% (11) 89,9% (98)	100,0% (2) 0,0% (0)	<b>0,013</b>	29 anos	24 anos
2.	<b>Ser sexualmente ativa</b> Não (n=11) Sim (n=100)	10,1% (11) 89,9% (98)	0,0% (0) 100,0% (2)	1,000	Sim	Sim
3.	<b>IVSA</b> ≤ 18 anos (n=88) > 18 anos (n=23)	78,9% (86) 21,1% (23)	100,0% (2) 0,0% (0)	1,000	15 anos	15 anos
4.	<b>Nº de parceiros ao longo da vida</b> 1 (n=7) 2 ou mais (n=104)	6,4% (7) 93,6% (102)	0,0% (0) 100,0% (2)	1,000	5 ou mais	5 ou mais
5.	<b>Múltiplos parceiros atualmente</b> Não (n=109) Sim (n=2)	98,2% (107) 1,8% (2)	100,0% (2) 0,0% (0)	1,000	Não	Não

Nº	Variáveis das pacientes HIV+	CT negativo (n=109)	CT positivo (n=2)	P*	Casos positivos de CT	
					Paciente 17	Paciente 41
6.	<b>Uso de preservativo</b> Não, Às vezes (n=52) Sim, Sempre (n=59)	46,8% (51) 53,2% (58)	50,0% (1) 50,0% (1)	1,000	Não, Às vezes	Sim, Sempre
7.	<b>Conhecimento de ter HPV</b> Não, Não sabe (n=96) Sim (n=15)	86,2% (94) 13,8% (15)	100,0% (2) 0,0% (0)	1,000	Não sabe	Não sabe
8.	<b>Histórico de Lesão no Colo do Útero</b> Não (n=95) NIC I (n=7) NIC II (n=2) NIC III (n=3) NIC de grau desconhecido (n=4)	85,3% (93) 6,4% (7) 1,8% (2) 2,8% (3) 3,7% (4)	100% (2) 0,0% (0) 0,0% (0) 0,0% (0) 0,0% (0)	1,000	Não	Não
9.	<b>Realização de Exame Preventivo</b> Não (n=22) Sim (n=89)	20,2% (22) 79,8 (87)	0,0% (0) 100,0% (2)	1,000	Sim	Sim
10.	<b>Gestante</b> Não (n=111) Sim (n=0)	100,0% (109) 0,0% (0)	100,0% (2) 0,0% (0)	1,000	Não	Não
11.	<b>Corrimento vaginal</b> Não (n=65) Sim, Às vezes (n=46)	59,6% (65) 40,4 (44)	0,0% (0) 100,0% (2)	0,170	Sim	Sim, Às vezes

Nº	Variáveis das pacientes HIV+	CT negativo (n=109)	CT positivo (n=2)	P*	Casos positivos de CT	
					Paciente 17	Paciente 41
12.	<b>Histórico de demais ISTs</b> Não (n=75) Condiloma acuminado (HPV) (n=22) Sífilis (n=9) Gonorreia (n=1) Condiloma acuminado e sífilis (n=4)	67,0% (73) 20,2% (22) 8,3% (9) 0,9% (1) 3,7% (4)	100,0% (2) 0,0% (0) 0,0% (0) 0,0% (0) 0,0% (0)	1,000	Não	Não
13.	<b>Histórico de persistência de IST mesmo após tratamento</b> Não (n=110) Sífilis (n=1)	99,1% (110) 0,9% (1)	0,0% (0) 0,0% (0)	1,000	Não	Não
14.	<b>Histórico de Infecção genital oportunista</b> Não (n=76) Candidíase (n=35)	68,8% (75) 31,2% (34)	50,0% (1) 50,0% (1)	0,533	Não	Candidíase
15.	<b>Uso de TARV</b> Não (n=4) Sim (n=107)	3,7% (4) 96,3% (105)	0% (0) 100% (2)	1,000	Sim	Sim
16.	<b>Uso de Anticoncepcional oral</b> Não (n=104) Sim (n=7)	93,6% (102) 6,4% (7)	100,0% (2) 0,0% (0)	1,000	Não	Não
17.	<b>Estado de menopausa</b> Não, não sabe (n=87) Sim (n=24)	78% (85) 22% (24)	100,0% (2) 0,0% (0)	1,000	Não	Não

Nº	Variáveis das pacientes HIV+	CT negativo (n=109)	CT positivo (n=2)	P*	Casos positivos de CT	
					Paciente 17	Paciente 41
18.	<b>Uso de terapia de reposição hormonal (TRH)</b> Não (n=108) Sim (n=3)	97,2% (106) 2,8% (3)	100,0% (2) 0,0% (0)	1,000	Não	Não
19.	<b>Uso de DIU</b> Não (n=110) Sim (n=1)	99,1% (108) 0,9% (1)	100,0% (2) 0,0% (0)	1,000	Não	Não
20.	<b>Nº de filhos</b> Não (n=14) 1 ou mais (n=97)	12,8% (14) 87,2% (95)	0,0% (0) 100,0% (2)	1,000	3	1
21.	<b>Consumo de Tabaco</b> Não (n=83) Sim (n=28)	75,2% (82) 24,8% (27)	50,0% (1) 50,0% (1)	0,443	Não	Sim
22.	<b>Consumo de substâncias psicoativas (Drogas)</b> Não (n=101) Sim, Às vezes (n=10)	90,8% (99) 9,2% (10)	100,0% (2) 0,0% (0)	1,000	Não	Não
23.	<b>Consumo de Bebida alcoólica</b> Não (n=64) Sim, Às vezes (n=47)	57,8% (63) 42,2% (46)	50,0% (1) 50,0% (1)	1,000	Não	Sim, Às vezes

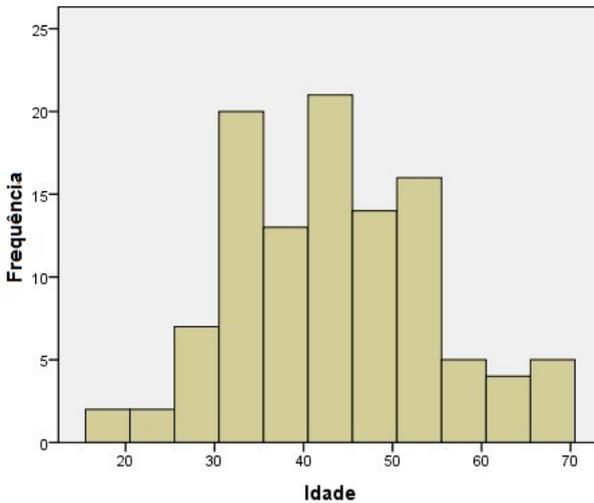
\*Valores de p para teste Qui-Quadrado e Exato de Fischer

A frequência da positividade para CT foi de 100% nas pacientes com idade inferior ou igual a 30 anos, sexualmente ativas, que tiveram a primeira relação sexual com idade inferior ou igual a 18 anos, com múltiplos parceiros ao longo da vida, com ausência de conhecimento de ter HPV, que realizaram exame preventivo de rotina no último ano, que apresentam corrimento vaginal, em uso de TARV, que não usam

anticoncepcional oral nem TRH, que não atingiram a menopausa, que não usam DIU e que possuem filhos.

Há diferença estatisticamente significativa entre a positividade de CT e a variável idade ( $p=0,013$ ). A média de idade geral das mulheres HIV soropositivas foi de 43,3 anos, com um intervalo de 18 a 69 anos (Figura 14). Esta média é muito semelhante a do grupo negativo para CT, 43,61 anos (IC 95%; 41,51 – 45,72%). Considerando somente as 2 amostras com resultado positivo para CT, a média de idade foi de 26,5 anos (24 e 29 anos, respectivamente). A faixa etária inferior ou igual a 30 anos ( $\leq 30$  anos) representou 11,8% (13) das amostras, enquanto a faixa etária com idade superior a 30 anos ( $> 30$  anos) representou 88,2% (98).

Figura 14: Frequência das idades das soropositivas para HIV participantes do rastreo de CT.



A Tabela 8 descreve a Razão de Chance (RC) com o intervalo de confiança (IC) de 95,0% para a associação entre idade e o desfecho. Mulheres HIV soropositivas com idade superior 30 anos têm 2,0 vezes menos chance de ter CT do que as soropositivas com menos de 30 anos (RC=0,023; IC 95,0% (0,001-0,516);  $p=0,013$ ).

Tabela 8: Razão de Chance (RC) e Intervalo de Confiança (IC) de 95% da associação entre Idade e a presença de CT das soropositivas para HIV participantes do rastreio de CT.

<i>Variável Idade</i>	<i>CT (-)</i>	<i>CT (+)</i>	<i>RC (IC 95%)</i>	<i>P*</i>
≤ 30 anos (Ref.)	11	2	1	<b>0,013</b>
> 30 anos	98	0	<b>0,023 (0,001 – 0,516)</b>	

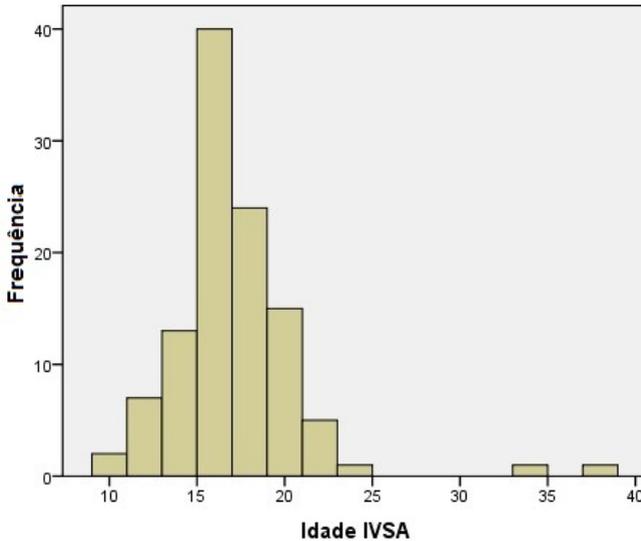
Razão de Chance (RC); Intervalo de Confiança para a RC de 95,0% (IC 95,0%).

Dentre as demais variáveis analisadas, como vida sexual ativa, nº de parceiro ao longo da vida, múltiplos parceiros atualmente, uso de preservativo, conhecimento de ter HPV, histórico de lesão no colo do útero, realização de preventivo, ser gestante, presença de corrimento vaginal, histórico de demais ISTs, persistência de sintomas após tratamento, uso de TARV, uso de anticoncepcional oral, estado de menopausa, uso de TRH, uso de DIU, tabagismo, consumo de substâncias psicoativas (drogas) e consumo de álcool não foram encontradas associações significativas com a positividade para CT.

Considerando a variável sexualmente ativa, no grupo negativo para CT, 10,1% (11) declararam-se como não sexualmente ativas, e 89,9% (98) com vida sexual ativa. Já no grupo positivo para CT, 100% (2) das pacientes eram sexualmente ativas. A média de idade das pacientes que tinham vida sexual ativa foi de 42,73 anos (mediana de 42 anos). Em contrapartida, a média das não ativas foi de 48,55 anos (mediana de 48 anos). Não houve diferença significativa entre esta variável e a positividade para CT. Quando consideramos apenas as sexualmente ativas, foi possível observar um aumento na prevalência de CT, de 1,8% para 2,0%, porém, sem valor estatístico significativo.

A idade de IVSA variou de 10 a 37 anos (Figura 15). As pacientes com resultado negativo para CT tiveram sua primeira relação sexual com uma média de idade de 16,57 anos (IC 95%, 15,88 – 17,26 anos) e as coinfectadas, aos 15 anos. Não houve diferença significativa entre a idade de IVSA e a positividade para CT ( $p=1,000$ ).

Figura 15: Frequência das idades de início da atividade sexual das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.



Mais da metade das participantes (93,7%, 104/111) relatam ter mais de 2 parceiros(as) sexuais ao longo da vida. No grupo com resultado positivo para CT, todas tiveram 5 ou mais parcerias sexuais ao longo da vida.

Com relação à multiplicidade de parceiros no momento da pesquisa, 98,2% das participantes (109/111) relataram ter apenas 1 parceiro atualmente, incluindo as positivas para CT.

Com relação ao uso de preservativo, 46,8% (52) das soropositivas para HIV relataram não usar ou usar às vezes. Entre as amostras positivas para CT, 50,0% (1/2) relatou uso irregular e 50,0% uso em todas as relações. O cruzamento dos dados entre n° de parceiros ao longo da vida e o uso de preservativo ( $p=0,045$ ), ainda que também não significativos com relação à positividade para CT, estão descritos na Tabela 9. As que relataram ter 1 único parceiro por toda a vida, 71,4% (5/7) utilizam camisinha em todas as relações. Das 104 participantes HIV soropositivas que relataram 2 ou mais parceiros ao longo da vida, apenas 51,9% (54) usavam preservativo e 48,1% (50) tinham uso irregular de camisinha. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre uso de preservativo e n° de parceiros ao longo da vida

( $p=0,445$ ). Considerando as sexualmente ativas (100/111), apenas 53,0% (53) utilizavam preservativo em todas as relações.

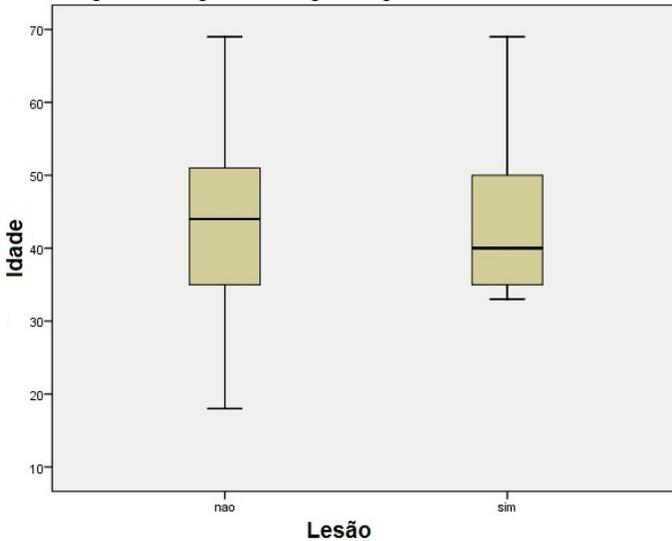
Tabela 9: Relação entre uso de preservativo e nº de parceiros ao longo da vida das soropositivas para HIV participantes do rastreio de CT.

Variáveis	Nº de parceiros ao longo da vida		
	1 parceiro	2 ou mais	Total
Uso de Preservativo			
Não, às vezes	28,6% (2)	48,1% (50)	46,8% (52)
Sim, Sempre	71,4% (5)	51,9% (54)	53,2 (59)
Total	100,0% (7)	100,0% (104)	100,0% (111)

A pesquisa detectou que das 111 pacientes, 15 declaravam que sabiam que tinham HPV, 84 declararam não saber se tem HPV e 12 que não tinham o vírus.

14,4% (16) das pacientes relataram algum histórico de lesão intraepitelial cervical, todas pertencentes ao grupo negativo para CT. 95 participantes declararam que nunca tiveram, incluindo as positiva para CT. Das que declararam que histórico de lesão, 7 participantes alegaram ter tido NIC I, 2 pacientes NIC II, 3 relataram NIC 3, e 4 pacientes não sabiam informar o grau da lesão. O mais prevalente foi NIC I (6,3%). A menor idade com histórico de lesão foi de 33 anos e a média de idade das pacientes com algum grau de lesão no colo do útero foi de 44 anos (Figura 16).

Figura 16: Distribuição da Idade pelo Histórico de lesão no colo do útero das soropositivas para HIV participantes do rastreo de CT.



O cruzamento dos dados entre histórico de lesão no colo do útero e o conhecimento de ter HPV, estão descritos na Tabela 10, e demonstra significância estatística ( $p=0,001$ ). De maneira mais minuciosa, do total de 96 (86,5%) pacientes que responderam não ter HPV ou desconhecer ter, 10 (10,4%) declararam algum grau de lesão.

Tabela 10: Relação entre histórico de lesão no colo do útero e conhecimento de ter HPV das soropositivas para HIV participantes do rastreo de CT.

Variáveis	Conhecimento de ter HPV		
	Não, Não sabe	Sim	Total
Não	89,6% (86)	60,0% (9)	85,6% (95)
Sim	10,4% (10)	40,0% (6)	14,4% (16)
Total	100,0% (96)	100,0% (15)	100,0% (111)

Com relação ao Exame de Papanicolaou, 80,2% (89) das participantes relataram ter realizado nos últimos 12 meses, incluindo o grupo de positivas para CT. O cruzamento dos dados de histórico de lesão e a realização de exame preventivo, ainda que não significativos com relação à positividade para CT, estão descritos na Tabela 11. Das

89 (80,2%) que realizaram o exame, 13 (14,6%) relataram algum grau de neoplasia, sendo NIC I a mais prevalente 71,4% (5). Das 22 (19,8%) que não realizaram preventivo no último ano, 3 relataram desenvolvimento de lesão. Não houve significância estatística ( $p=0,905$ ).

Tabela 11: Relação entre histórico de lesão no colo do útero e realização de exame preventivo das soropositivas para HIV participantes do rastreo de CT.

Variáveis		Realização de Preventivo		
Histórico de Lesão no Colo do Útero		Não	Sim	Total
Não		20,0% (19)	80,0% (76)	95
Sim	NIC I	28,6% (2)	71,4% (5)	7
	NIC II	0,0% (0)	100,0% (2)	2
	NIC III	0,0% (0)	100,0% (3)	3
	NIC (grau desconhecido)	25,0% (1)	75,0% (3)	4
Total		19,8% (22)	80,2% (89)	100,0% (111)

Nenhuma participante HIV soropositiva se encontrava em período gestacional no momento da pesquisa, não tendo sido encontrada associação estatisticamente significativa da prevalência de CT esta variável.

A presença de corrimento vaginal foi relatada por 41,4% das participantes (46), incluindo o grupo positivo para CT.

Levando em consideração a variável histórico de demais ISTs, nenhuma participante declarou ter tido infecção por CT, incluindo o grupo positivo. Do grupo negativo para CT, 71 (64%) participantes declararam não ter tido outra IST. Todavia, os dados de frequência relatados pelas participantes exibem 23,4% (26) de histórico de condiloma acuminado (HPV), 11,7% (13) de sífilis e 0,9% (1) de gonorreia (Tabela 12).

Tabela 12: Frequência dos tipos de ISTs das soropositivas para HIV participantes do rastreo de CT.

Variáveis	Tipos de ISTs			
	HPV	Sífilis	Gonorreia	CT
Não	76,6% (85)	88,3% (98)	99,1% (110)	100,0% (111)
Sim	23,4% (26)	11,7% (13)	0,9% (1)	0,0% (0)
Total	100,0 (111)	100,0 (111)	100,0 (111)	100,0% (111)

De maneira mais minuciosa, o cruzamento dos dados entre ter histórico de condiloma acuminado (HPV) e o conhecimento de ter HPV descrito na Tabela 13, demonstra significância estatística ( $p=0,000$ ). Do total de 26 participantes que relataram histórico de condiloma acuminado, 57,7% responderam não ter ou desconhecer ter a infecção por HPV.

Tabela 13: Relação entre histórico de condiloma acuminado (HPV) e o conhecimento de ter HPV das soropositivas para HIV participantes do rastreo de CT.

Variáveis	Condiloma acuminado (HPV)		
	Não	Sim	Total
<i>Conhecimento de ter HPV</i>			
Não, Não sabe	95,3% (81)	57,7% (15)	86,5% (96)
Sim	4,7% (4)	42,3% (11)	13,5% (15)
Total	100,0% (85)	100,0% (26)	100,0% (111)

Em se tratando da relação entre histórico de condiloma acuminado (HPV) e histórico de lesão no colo do útero, descrita na Tabela 14, não foi observada diferença significativa ( $p=1,000$ ). Do total de 26 participantes que relataram histórico de condiloma acuminado, apenas 15,4% responderam ter histórico de algum grau de lesão. Das 85 que responderam não ter histórico de verrugas genitais, 14,1% apresentaram algum grau de lesão.

Tabela 14: Relação entre histórico de condiloma acuminado (HPV) e histórico de lesão no colo do útero das soropositivas para HIV participantes do rastreo de CT.

Variáveis	Condiloma acuminado (HPV)		
	Não	Sim	Total
<i>Histórico de Lesão no Colo do Útero</i>			
Não	85,9% (73)	84,6% (22)	00% (0)
Sim	14,1% (12)	15,4% (4)	00% (0)
Total	100,0% (85)	100,0% (26)	100,0% (111)

O cruzamento dos dados de histórico de IST e positividade para CT, ainda que não significativos com relação à positividade para CT, estão descritos na Tabela 15. A pesquisa mostra que 100% das pacientes positivas para CT declararam não ter histórico de IST ( $p=1,000$ ).

Tabela 15: Relação entre histórico de demais ISTs e positividade para CT das soropositivas para HIV participantes do rastreo de CT.

Variáveis	Presença de CT
-----------	----------------

<i>Histórico de demais ISTs</i>	Não	Sim	Total
Não	67,0% (73)	100,0% (2)	67,6% (75)
Sim	33,0% (36)	0,0% (0)	32,4% (36)
Total	100,0% (109)	100,0% (2)	100,0% (111)

O cruzamento dos dados de histórico de IST e ser sexualmente ativa, ainda que não significativos com relação à positividade para CT, estão descritos na Tabela 16. Das 100 pacientes que declararam ser sexualmente ativas, 31% relataram histórico de IST ( $p=0,331$ ).

Tabela 16: Relação entre histórico de demais ISTs e ser sexualmente ativa das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.

Variáveis	<i>Ser sexualmente ativa</i>		
<i>Histórico de demais ISTs</i>	Não	Sim	Total
Não	54,5% (6)	69,0% (69)	67,6% (75)
Sim	45,5% (5)	31,0% (31)	32,4% (36)
Total	100,0% (11)	100,0% (100)	100,0% (111)

Além disso, das 40 com histórico de IST, 10% (4) relataram 2 ou mais tipos de ISTs (HPV e sífilis), e apenas 2,5% (1) referiu histórico de persistência de infecção sífilítica de mesmo após tratamento.

O relato de histórico de infecção genital oportunista foi observado em 31,5% (35) das pacientes, sendo a candidíase a responsável pelos casos. Entre as positivas para CT, 50,0% (1/2) relata a infecção fúngica.

Com relação ao uso da TARV, 96,4% (107/111) das pacientes da pesquisa estavam em uso de TARV, incluindo as positivas para CT. O cruzamento dos dados de uso de TARV e histórico de IST, ainda que não significativos com relação à positividade para CT, estão descritos na Tabela 17. A pesquisa mostrou que das 107 pacientes em uso de TARV, 31,8% (34) apresentaram algum tipo de IST ( $p=0,594$ ).

Tabela 17: Relação entre uso de TARV e histórico de demais ISTs das soropositivas para HIV participantes do rastreamento de CT.

Variáveis	<i>Uso de TARV</i>		
<i>Histórico de demais ISTs</i>	Não	Sim	Total
Não	50,0% (2)	68,2% (73)	67,6% (75)
Sim	50,0% (2)	31,8% (34)	32,4% (36)
Total	100,0% (4)	100,0% (107)	100,0% (111)

A prevalência de uso de anticoncepcional oral nas participantes HIV soropositivas foi de 6,4% (7/111). As pacientes do grupo positivo não relataram o uso.

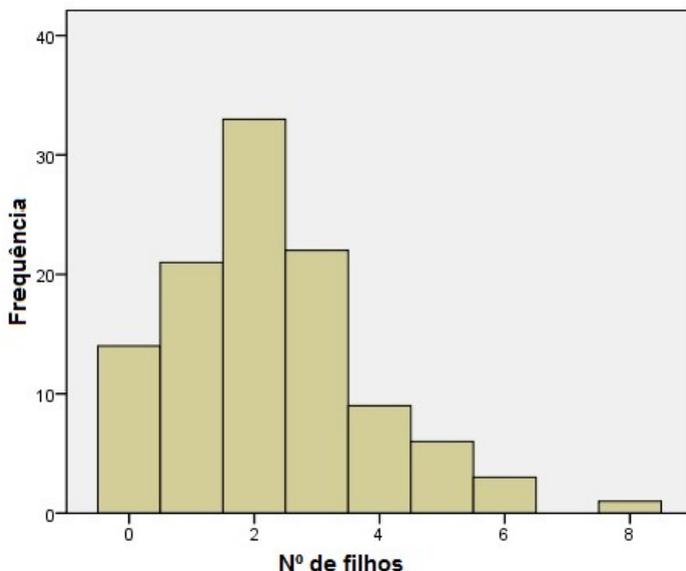
Do total de participantes, 21,6% (24) relatam ser menopausadas. A média de idade dessas pacientes foi de 52,46 anos. O restante, incluindo o grupo das positivas, não sabia ou relatou não estar em estado de menopausa.

Com relação ao uso de TRH, apenas 2,7% (3) faziam uso de medicamento. Dessas, 2 relataram estar na menopausa e apenas uma relatava não estar.

Apenas 0,9% (1) participante relatou o uso de DIU. O cruzamento dos dados de uso de DIU e histórico de IST, ainda que não significativos com relação à positividade para CT, mostrou que o uso de DIU foi prevalente no grupo que declarou não ter IST prévia.

Do total das participantes, 87,4% (97) relataram ter 1 ou mais filhos. A média do número de filhos do grupo negativo foi de 2,25 (Figura 17). No grupo positivo, 50,0% (1/2) das pacientes tiveram 3 filhos, e a outra porção teve apenas 1. Não houve diferença significativa entre o número de filhos e a positividade para CT.

Figura 17: Frequência do número de filhos das participantes HIV soropositivas do rastreamento de CT.



Entre as demais características comportamentais obtidas por questionário, 25,2% (28) das participantes informaram o uso de tabaco. Do grupo das positivas, 50,0% (1/2) relatou uso. Das participantes tabagistas, 46,4% (13) referiram alguma IST prévia ( $p=0,101$ ). O cruzamento dos dados de histórico de IST e uso de tabaco, ainda que não significativos com relação à positividade para CT, estão descritos na Tabela 18.

Tabela 18: Relação entre uso de tabaco e histórico de demais ISTs das soropositivas para HIV participantes do rastreio de CT.

Variáveis	Uso de tabaco		
	Não	Sim	Total
<i>Histórico de demais ISTs</i>			
Não	72,3% (60)	53,6% (15)	67,6% (75)
Sim	27,7% (23)	46,4% (13)	32,4% (36)
Total	100,0% (83)	100,0% (28)	100,0% (111)

Com relação ao consumo de substâncias psicoativas (drogas), 9,2% (10) das pacientes relataram o uso de alguma, às vezes ou sempre, com exceção do grupo positivo.

A frequência de ingestão de bebida alcoólica entre as participantes foi de 42,3% (47), com relatos de sempre e às vezes. O consumo de álcool “social” foi classificado como às vezes e ficou incluído na mesma categoria de afirmação de consumo, independente da frequência, visto que “beber social” não é, necessariamente, um baixo grau de consumo (BRASIL, 2010a). Do grupo das positivas, 50,0% (1/2) relatou uso. Das participantes que ingerem bebida alcoólica, 36,2% (17) referiram alguma IST prévia ( $p=0,540$ ). O cruzamento dos dados de consumo de álcool e histórico de IST, ainda que não significativos com relação à positividade para CT, estão descritos na Tabela 19.

Tabela 19: Relação entre consumo de álcool e histórico de demais ISTs das soropositivas para HIV participantes do rastreio de CT.

Variáveis	Uso de álcool		
	Não	Sim	Total
<i>Histórico de demais ISTs</i>			
Não	70,3% (45)	63,8% (30)	67,6% (75)
Sim	29,7% (19)	36,2% (17)	32,4% (36)
Total	100,0% (64)	100,0% (47)	100,0% (111)



## 5. DISCUSSÃO

A infecção genital por CT é o complexo problema saúde público que mais comete mulheres jovens, principalmente entre 15 e 49 anos (UNAIDS, 2013). Na pesquisa, os resultados mostraram uma média de idade das participantes soropositivas de 43 anos. Todavia, apesar da prevalência dessa infecção ocorrer, majoritariamente, em adolescentes jovens do sexo feminino, o perfil de infecção em mulheres adultas também apresenta uma taxa elevada de danos genitais. A infecção por este microrganismo envolve uma proporção substancial dos casos de tracoma, doença inflamatória pélvica (DIP), infertilidade e também câncer do colo do útero (CDC, 2014a).

Mensurar a real prevalência de CT em uma população específica é uma difícil empreitada. O alto nível de heterogeneidade entre os estudos e as variações das populações avaliadas, ainda que semelhantes, tornam-se obstáculos na comparação da prevalência de CT entre as pesquisas publicadas (LEWIS et al., 2012). Grande parte dos estudos de prevalência de coinfeção CT/HIV utiliza gestantes como população, visto a importância dessa condição (ADACHI et al., 2015; ADACHI; NIELSEN-SAINES; KLAUSNER, 2016; ADAMS et al., 2004; CHAISILWATTANA et al., 1997; CHEN et al., 2009).

Na população em geral, estudos mostram que a prevalência da infecção pode variar de 1,0% a 12,0% (CDC, 2014a; CHRISTIAN et al., 2005; LAN et al., 2008). No Brasil, são escassos os estudos que avalia a prevalência da infecção CT entre indivíduos com HIV. No presente estudo, a prevalência de CT observada entre as mulheres infectadas pelo HIV foi de 1,8% (2/111), com uma média de idade de 26,5 anos entre as positivas (24 e 29 anos).

Estudos recentes realizados em Florianópolis e São Miguel do Oeste exibiram uma prevalência de 11,1% em 325 amostras endocervicais de mulheres não testadas para HIV atendidas pelo SUS (GOLFETTO, 2014), e de 3,0% em amostras de swab vaginal por autocoleta de 435 estudantes universitárias não testadas para HIV, sendo mais comum entre a faixa etária de 20 a 23 anos (VIEIRA, 2016), respectivamente. Em ambos os estudos, as amostras também foram analisadas pelo LBMM/UFSC, mantendo o mesmo padrão laboratorial diagnóstico.

A reação de PCR multiplex para as amostras endocervicais padronizada anteriormente pelo LBMM/UFSC possibilitou tanto o controle amostral sobre a presença do gene da beta globina humana

quanto da ausência de inibidores da PCR, confirmando a presença de células humanas. A metodologia apresentou um bom desempenho para a identificação simultânea do gene da beta globina e para a detecção do DNA da CT, através da amplificação de um segmento de 201pb da ORF do plasmídeo críptico bacteriano. Em resumo, a PCR se mostrou como uma metodologia relativamente rápida, sensível e economicamente viável para a identificação do DNA de CT.

Curiosamente, um estudo realizado em São Paulo revelou a mesma prevalência de 1,8% para a infecção CT entre as mulheres com HIV que atendidas em serviços públicos de saúde (PINTO et al., 2016). Demais estudos anteriores relatam diferentes prevalências de coinfeção CT/HIV, com valores mais elevados. De acordo com os estudos realizados no Rio de Janeiro, a prevalência de CT entre as mulheres infectadas pelo HIV é de 3,0% (GITAU et al., 2010). Em Manaus, mulheres portadoras do HIV apresentaram uma prevalência de coinfeção de 4,3%, com uma a média de idade 32 anos (27 a 38 anos) (SILVA et al., 2012). Outro estudo de base populacional que avaliou parturientes HIV entre 15 e 24 anos de idade mostrou uma prevalência de 9,8% (PINTO et al., 2011).

No mundo, uma revisão sistemática norte-americana observou uma variação de 4,0% a 10,0% na prevalência (KALICHMAN; PELLOWSKI; TURNER, 2011). Todavia, uma pesquisa canadense revelou uma taxa aproximada muito menor de infecção por CT (1,0%) (BURCHELL et al., 2014). Em Mombasa (Quênia), a prevalência da coinfeção foi de 3,2% (LA MONTAGNE et al., 2004). Já na Tailândia, a prevalência observada entre as mulheres infectadas pelo HIV na Tailândia foi de 9,7%, com uma média de idade de 30 anos  $\pm$  9,5 anos (14 a 53 anos) (SRIFEUNGFUNG et al., 2009).

Desse modo, é possível afirmar que a taxa de prevalência de 1,8% do presente estudo é consistente com os resultados de estudos realizados no Brasil (2,2%) (GRINSZTEJN et al., 2006), na Europa (1%) (LANDES et al., 2007) e no continente africano (2,6%) (ABOUD et al., 2008). A pesquisa mostrou que a coinfeção CT/HIV foi prevalente na faixa estaria inferior ou igual a 30 anos, mais especificamente, com uma média de idade de 26 anos. Essa informação corrobora os dados da UNAIDS, que afirma que a infecção por CT é a enfermidades que mais comete mulheres entre 15 e 49 anos, principalmente em países em desenvolvimento (UNAIDS, 2013). Além disso, a prevalência da infecção pela CT pode ter um comportamento decrescente com o aumento da idade até atingir os 54 anos, em pacientes não testadas para HIV (GOLFETTO, 2014).

A análise estatística demonstrada na Tabela 7 mostrou que não houve associação entre a infecção por CT e os demais fatores de risco analisados, além da idade. Todavia, mulheres HIV soropositivas com idade menor ou igual a 30 anos têm 2 vezes mais chance de ter CT do que as HIV soropositivas maiores de 30 anos ( $p=0,013$ ). Considerando uma população com cerca de 157.833 mil habitantes no Município de Palhoça (IBGE, 2015), a prevalência de 1,8% para CT se mostra baixa prevalência em se tratando de soropositivas para HIV. Mulheres recentemente infectadas com HIV aumentam as chances de infecção por CT e NG (VENKATESH et al., 2011).

Nesse contexto, é possível observar que a prevalência de CT na população de mulheres portadoras do HIV com média de idade superior a 25 anos é menor do que grande parte dos estudos brasileiros e mundiais. Isso pode ser devido ao fato de que o rastreamento para CT tem sido realizado, mas não notificado, dentro da possibilidade do serviço municipal de saúde, tanto pelos atendimentos específicos, como consultas regulares ao ginecologista do CEAP considerando o acesso facilitado às consultas com especialistas e ao tratamento, quanto pela realização regular do esfregaço cervicovaginal a partir dos 25 anos nas UBS (BRASIL, 2015a), conforme exigido pelo MS, em adolescentes e mulheres adultas, com finalidade de prevenção e planejamento familiar (PANTOJA et al., 2012). Todavia, pode ser relevante para a triagem de infecção por CT e considerar medidas preventivas entre as mulheres jovens com HIV, a fim de proteger sua vida sexual e reprodutiva (PINTO et al., 2016).

Mulheres sexualmente ativas tem maior propensão a desenvolver ISTs (PINTO et al., 2016). Considerando apenas as sexualmente ativas, a pesquisa mostrou aumento discreto na prevalência de CT, de 1,8% para 2,0%, porém, sem significado estatístico ( $p=1,000$ ).

Com relação ao IVSA, a maioria das participantes teve a primeira relação sexual com menos de 18 anos. Ambas as positivas para CT tiveram IVSA aos 15 anos, corroborando os dados da literatura. O início precoce da atividade sexual intensifica o risco de adquirir a infecção por CT (BEBEAR; DE BARBEYRAC, 2009). Dentre os fatores associados às ISTs anteriores e seus riscos, a primeira relação sexual antes ou 15 anos de idade é relevante para a coinfeção CT/HIV (GARCÊS et al., 2013; PINTO et al., 2012).

É importante considerar que o grupo das coinfectadas relatou 5 ou mais parcerias sexuais ao longo da vida, já que a multiplicidade de parceiros é um fator de risco para a infecção coinfeção CT/HIV (PINTO et al., 2016). Um estudo realizado em Florianópolis mostrou

que mulheres não testadas para HIV que declararam 5 ou mais parcerias sexuais ao longo da vida tiveram 76,5% mais chance de ter infecção por CT, comparando-se com uma ou duas parcerias sexuais (VIEIRA, 2016).

O resultado dessa pesquisa demonstra que as pacientes HIV soropositivas declararam não possuir múltiplos parceiros no momento da pesquisa. Pesquisas mostram que, além da idade, outros fatores de risco são observados como histórico de IST, uso de contraceptivos orais, promiscuidade sexual e uso inconsistente de preservativos (TU et al., 2009). Estudos revelam forte associação entre a positividade CT e ter mais de um parceiro sexual no último ano (ADACHI et al., 2015; BEBEAR; DE BARBEYRAC, 2009). Registros norte-americanos de vigilância de base populacional revela que as práticas sexuais de alto risco são um fator de risco para a aquisição de ISTs em mulheres portadoras do HIV/aids. Desse modo, as campanhas de prevenção devem se concentrar em pessoas vivendo com HIV/aids, principalmente entre as que envolvem em atividade sexual de alto risco, a fim de reduzir a morbidade associada, evitando a propagação secundária do HIV e das demais ISTs (MANNING et al., 2007).

Apesar da ausência de associação estatística significativa entre nº de parceiros ao longo da vida e uso de preservativo ( $p=0,445$ ), das 93,7% (104) das participantes desta pesquisa que relataram 2 ou mais parceiros ao longo da vida, 48,1% (50) não usavam preservativo regularmente nas relações sexuais. Entre as amostras positivas para CT, metade relatou uso irregular, e a outra metade declarou uso contínuo. Mesmo no grupo negativo para CT, as pacientes não têm o hábito de utilizar preservativo. Todavia, entre as pacientes que relataram ter 1 único parceiro por toda a vida, 71,4% (5/7) utilizam camisinha em todas as relações. Contudo, isso mostra a desregularidade do uso do preservativo, que pode acarretar em reinfecção por outros subtipos de HIV (ADACHI et al., 2015; BEBEAR; DE BARBEYRAC, 2009). O papel protetor da camisinha é bem conhecido no Brasil. 97,0% da população em geral compreende que o preservativo pode prevenir ISTs e aids. Porém, apenas 35,1% da população relata uso durante o último intercuro (BRASIL, 2011b).

Do grupo das positivas para CT, metade (1/2) das participantes declaram 5 ou mais parceiros e uso inconsistente de preservativo. Esse fato eleva a chance de reinfecção e/ou infecção por outras ISTs, possibilitando, inclusive, uma gestação de alto risco, já que a prática de sexo desprotegido intensifica o risco de adquirir a infecção por CT (BEBEAR; DE BARBEYRAC, 2009). É necessária a conscientização

da população e a realização de campanhas que reforcem o uso de preservativo na população, principalmente na população HIV soropositiva (TU et al., 2009). Um estudo realizado em Manaus mostrou que o uso de preservativo foi inversamente associado com CT. Os resultados mostraram que as mulheres HIV soropositivas mais jovens que não usam preservativos estão em um risco mais elevado para adquirir CT (SILVA et al., 2012).

A respeito do conhecimento de ter HPV, a pesquisa mostrou que 86,5% (96) das HIV soropositivas afirmavam não ter, ou não saber se tinham. Desse total de 96 que declararam não ter HPV ou não saber se tinham, 10 (10,5%) relataram algum grau de lesão ( $p=0,001$ ). É notório que parte das pacientes HIV soropositivas desconhecem que esta lesão pode ter como causa o HPV, responsável por cerca de 98% dos casos de NIC. Aliado à persistência viral, é possível destacar a presença de outros fatores de risco importantes para o desenvolvimento das lesões intraepiteliais e do câncer do colo do útero. Os fatores que aumentam o risco estão ligados ao comportamento de alto risco sexual, incluindo o início precoce das relações sexuais, múltiplos parceiros sexuais e demais ISTs (AKAROLO-ANTHONY et al., 2013).

A menor idade com histórico de lesão foi de 33 anos, e a média de idade das pacientes que relataram algum grau de lesão no colo do útero foi de 44 anos. Correlacionando o dado relatado de que a maioria das pacientes HIV soropositivas teve o primeiro contato sexual com menos de 18 anos, com a média de idade das pacientes com algum grau de lesão, mostra que o IVSA precoce pode favorecer o aparecimento de lesões futuras (BRASIL, 2016b).

Com relação ao Exame de Papanicolaou, 80,2% (89) das participantes relataram ter realizado nos últimos 12 meses, incluindo o grupo das coinfectadas. Das 89 que realizaram o exame, 13 (14,6%) relataram algum grau de neoplasia. Apesar da ausência de significância estatística ( $p=0,905$ ), o preventivo mostra-se como ferramenta essencial para o diagnóstico precoce de lesões colo uterinas, visto que NIC I foi a mais prevalente, responsável por cerca de 71,0% dos casos (BRASIL, 2016b).

Nenhuma participante se encontrava em período gestacional no momento da pesquisa, não tendo sido encontrada associação estatisticamente significativa com a positividade para CT. Todavia, entre as gestantes, a infecção por CT é considerada mais comum do que a infecção por NG, estando fortemente associada à infecção pelo HIV em mulheres jovens soropositivas em primeira gestação (ABOUD et al., 2008; ADACHI et al., 2016; CHAISILWATTANA et al., 1997). As

ISTs estão associadas ao aumento significativo do número de leucócitos e também de HIV no trato genital. Particularmente, estas infecções tornam o organismo susceptível à promoção da transmissão sexual da mãe HIV soropositiva para filho durante o parto. Um estudo que avaliou mulheres grávidas infectadas pelo HIV, com diagnóstico de HIV durante o parto, em vários locais do mundo, como Brasil, África do Sul, Argentina e Estados Unidos, mostrou uma prevalência de coinfeção CT/HIV de 18,1% (ADACHI et al., 2016).

O rastreamento e tratamento das IST na gravidez são uma oportunidade ainda negligenciada de avanço no cuidado à saúde da mulher em todo o mundo. Apesar da CT ser a IST bacteriana tratável mais comum, poucos países têm programas de rastreio gestacional e tratamento de rotina. Dados da literatura mundial sobre o assunto em mulheres soropositivas para HIV, principalmente de países da África sub-saariana e da Ásia, discutem a respeito dos possíveis efeitos novíços gerados pela infecção, como aborto, morte fetal, gravidez ectópica, parto prematuro, conjuntivite neonatal, pneumonia neonatal, entre outros efeitos potenciais, incluindo a transmissão perinatal do HIV (ADACHI; NIELSEN-SAINES; KLAUSNER, 2016). Nesse contexto, as gestantes soropositivas devem ser um dos focos das estratégias de prevenção às ISTs (JOHNSON; LEWIS, 2008).

A presença de corrimento vaginal foi relatada por 41,4% (46) das participantes. Em relação ao acometimento de ISTs, as mulheres que vivem com HIV/aids possuem alto risco para adquirir ISTs. No entanto, a maioria das mulheres com IST são assintomáticas (KAKAIRE et al., 2015). Apesar do relato de corrimento vaginal, 100,0% das pacientes coinfectadas nesta pesquisa relataram ausência de IST prévia. Nas mulheres, a presença de corrimento vaginal e, ao exame ginecológico, a presença de muco turvo ou purulento drenado pelo orifício cervical, ectopia friável do colo uterino e sangramento, são alguns sinais sugestivos de infecção por CT (MIRANDA et al., 2004).

Devido às rotas compartilhadas de transmissão, a coinfeção de ISTs com o HIV é muito comum (CHKHARTISHVILI et al., 2010; CHUN et al., 2013). Nesta pesquisa, levando em consideração a variável histórico de demais ISTs, nenhuma participante da pesquisa declarou ter tido infecção por CT, incluindo o grupo positivo. As frequências das ISTs relatadas pelas soropositivas do grupo negativo foram: 23,4% de Condiloma acuminado (HPV), 11,7% de sífilis, 0,9% gonorreia e 10% de infecção múltipla (HPV e sífilis). Um estudo realizado em São Paulo estimou em 1,8% a prevalência de infecção por CT, e em 0,5% a infecção por *Neisseria gonorrhoeae* (NG) entre as

mulheres com HIV atendidas em serviços públicos de saúde. A idade média das soropositivas foi de  $40,5 \pm 0,34$  anos. Este estudo também observou associação entre a infecção por CT e a faixa etária de 18 a 25 anos, o não uso de preservativos e múltiplos parceiros. Apesar da baixa prevalência de coinfeção CT/HIV, mulheres jovens apresentam um alto risco de infecção (PINTO et al., 2016).

Das 26 participantes que declararam ter histórico de condiloma acuminado, 57,7% responderam não ter ou desconhecer ter a infecção por HPV. De maneira mais minuciosa, o cruzamento dos dados entre ter histórico de condiloma acuminado (HPV) e o conhecimento de ter HPV descrito na Tabela 13, demonstra significância estatística ( $p=0,000$ ). Com a correlação desses dados é possível concluir que há o questionamento a respeito do esclarecimento das pacientes a respeito do HPV como IST e/ou como causador de verrugas genitais. Na maioria das mulheres (70% a 75%), as infecções por HPV e CT cursam de forma assintomática, e as pacientes acabam por desconhecer a infecção. Por serem bem adaptados, estes microrganismos multiplicam-se sem causar respostas exacerbadas do organismo e, conseqüentemente, dificultam o seu diagnóstico (WHO, 2007). A CT desempenha um papel importante no desenvolvimento da neoplasia cervical causado por HPVs de alto risco (HPV) (PAAVONEN, 2012).

Estudos demonstram que a infecção persistente por CT pode propiciar o desenvolvimento da carcinogênese cervical por meio das *heat shock proteins* 60 (HSP60). Existe a hipótese de que durante a infecção persistente, essas proteínas podem bloquear estímulos apoptóticos, facilitando a performance das oncoproteínas, principalmente em células simultaneamente infectadas por HPV de alto risco. A expressão concomitante das oncoproteínas virais e/ou a presença de mutações gênicas podem levar à perda da senescência, proliferação descontrolada e, finalmente, à transformação neoplásica (DI FELICE et al., 2005). Entretanto, a magnitude da associação entre CT e lesões intraepiteliais cervicais ainda não estão totalmente esclarecidas (OLIVEIRA et al., 2008a). A presença de múltiplas infecções e a infecção pelo HPV são prevalentes em mulheres infectadas pelo HIV (LEVI et al., 2004; STRICKLER et al., 2005).

Em um estudo realizado na África, a infecção pelo HIV foi associada ao aumento do risco de infecção por HPV de alto risco e infecções múltiplas por HPV nas mulheres. Os HPVs oncogênicos 35, 56 (mais prevalentes em pacientes HIV soropositivas), 52 e 68, podem ser apontados como fator de risco altamente significativo no desenvolvimento de lesões cervicais pré-neoplásicas e neoplásicas.

Nesse contexto, as vacinas polivalentes para HPV de alto risco destinadas às populações africanas devem proteger contra outros tipos de HPV de alto risco, além dos tipos 16 e 18. Como a incidência de câncer cervical mulheres entre HIV soropositivas têm aumentado mesmo com o advento da TARV, são necessários mais estudos que analisem o papel das variáveis de infecção HPV de alto risco, como comportamento sexual, higiene sexual, dieta, tabagismo, consumo de álcool e demais infecções do trato genital, sob a carcinogênese cervical (AKAROLO-ANTHONY et al., 2013).

Das soropositivas com resultado negativo para CT nesta pesquisa, 64% (71) das participantes declararam não ter tido outra IST, ao contrário do que têm sido descrito por outros autores (PINTO et al., 2012; SILVA et al., 2012; TRAVASSOS, 2012), que ressaltam o risco aumentado em até 9 vezes de infecção por CT entre mulheres com histórico de IST (PINTO et al., 2016; SILVA et al., 2012).

A presença do HIV pode afetar a apresentação clínica, o resultado do tratamento e a progressão das ISTs. De igual modo, a presença de uma IST pode aumentar os níveis de HIV genital, aumentando a transmissibilidade do HIV, com importantes implicações na saúde pública (CHUN et al., 2013).

Apenas 2,5% das pacientes do grupo com resultado negativo para CT nesta pesquisa referiu histórico de persistência de sintomas de IST (sífilis) mesmo após tratamento. Esse fato remete à falha no tratamento por baixa adesão, visto que a mesma relata usar preservativo em todas as relações sexuais. Todavia, deve-se considerar a descontinuidade no uso de preservativo por parte da paciente, sendo a reinfeção a provável responsável pelo retorno dos sintomas.

O relato de histórico de infecção genital oportunista declarada por 31,5% (35) das pacientes. A candidíase foi a relatada em todos os casos. Entre as participantes coinfectadas CT/HIV, 50,0% (1) relatou a infecção fúngica. Sabe-se que mulheres imunocompetentes apresentam uma frequência menor (2,0% a 2,5%) de infecções múltiplas do que mulheres HIV soropositivas (42,0% a 52,0%). Isso pode ser explicado devido à atividade sexual desprotegida por parte da coinfectada e demais fatores de risco que a população apresenta (LEVI et al., 2004; SILVA et al., 2012).

Com relação ao uso da TARV, 96,4% (107/111) das pacientes da pesquisa estavam em uso de TARV, incluindo as positivas para CT. O cruzamento dos dados de uso de TARV e histórico de IST das soropositivas mostrou que das 107 pacientes em uso de TARV, 31,8% (34) apresentaram algum tipo de IST. A TARV reduz acentuadamente a

transmissão do HIV (RAMANA et al., 2014). Porém, pouco se sabe a respeito do quanto as ISTs aumentam a infeciosidade do HIV em indivíduos não tratados, com redução da eficácia do tratamento como prevenção. Os dados disponíveis sugerem que o efeito médio da coinfeção sob a carga viral em indivíduos em regime ARV é muito pequeno, e, portanto, pouco provável que possa causar redução sobre a eficácia do tratamento como a prevenção. No entanto, não há dados suficientes para descartar a possibilidade de que determinadas ISTs representam uma ameaça maior (CHAMPREDON et al., 2015).

Em um estudo realizado nos EUA em pacientes com aids em TARV mostrou um aumento independente do risco de desenvolvimento de IST, com uma taxa de risco de 4,10 (IC 95%: 2,84 – 5,94) (SCHEER et al., 2001). Os pacientes em TARV são mais propensos a desenvolver uma IST, fator esse considerado também um marcador epidemiológico de sexo inseguro (PAU; GEORGE, 2014; SCHEER et al., 2001). Além disso, a imunodepressão em virtude da infecção pelo HIV e/ou a imunossupressão devido à TARV aumentam as chances de evolução neoplásica das lesões intraepiteliais cervicais tanto benignas quanto malignas (AKAROLO-ANTHONY et al., 2013).

Demais fatores ligados ao comportamento de alto risco sexual também aumentam o risco de coinfeção CT/HIV, incluindo o uso prolongado de contraceptivos orais e outras ISTs (AKAROLO-ANTHONY et al., 2013). Ainda assim, a frequência de uso de anticoncepcional oral apenas nas participantes soropositivas do grupo negativo para CT foi de apenas 6,4% (7). É plausível destacar também a possibilidade de interação medicamentosa entre contraceptivos hormonais e alguns tipos de terapia antirretroviral de alta potência (HAART) (THORSTEINSSON et al., 2016).

Do total das pacientes HIV soropositivas participantes, 21,6% (24) relatam ser menopausadas. A média de idade dessas pacientes foi de 52,46 anos (44 a 64 anos). O restante, incluindo o grupo das coinfectadas, não sabiam ou relataram não estar em estado de menopausa. Com relação ao uso de TRH, apenas 2,7% (3) faziam uso de medicamento. Dessas 2 relataram estar na menopausa e apenas uma relatou não estar. Em 2014, foi realizado um estudo no Brasil envolvendo 667 mulheres HIV soropositivas analisando a resposta imunológica e virológica da TARV mulheres pré e pós-menopausadas. Os dois grupos reagiram de forma semelhante em relação à resposta imunológica em até 2 anos após o início do tratamento, assegurando que podem ser tratadas de forma similar independentemente da idade. Porém, mais estudos são necessários acerca da reposição hormonal em

mulheres soropositivas, especialmente entre as que se encontram em menopausa precoce, avaliando os benefícios à saúde, redução de sintomas, aumento da qualidade de vida e análise da segurança e interações medicamentosas possíveis (BRASIL, 2014a).

A respeito do DIU, apenas 1 (0,9%) participante relatou o uso. O cruzamento dos dados de uso de DIU e histórico de IST, ainda que não significativos com relação à positividade para CT, mostrou que o uso de DIU foi prevalente no grupo que declarou não ter IST prévia. Mulheres que vivem com HIV/aids apresentam risco elevado em adquirir ISTs. Porém, a maioria das mulheres com IST são assintomáticas. Dados de uma pesquisa realizada em Uganda para determinar a prevalência de ISTs e os fatores associados entre mulheres portadoras do HIV optando por uso de DIU mostrou resultado negativo para CT na paciente em uso de DIU, corroborando com o resultado dessa pesquisa (KAKAIRE et al., 2015). Ainda assim, não é possível afirmar que o uso de DIU é fator protetor para a positividade da infecção.

Do total das participantes HIV soropositivas, 87,4% (97) relataram ter 1 ou mais filhos. A média do número de filhos do grupo negativo foi de 2,25 (Figura 17). Metade das participantes do grupo das coinfectadas declarou ter 3 filhos, e a outra metade apenas 1. Não houve diferença significativa entre o número de filhos e a positividade para CT. Um estudo que avaliou 160 mulheres menopausadas com a idade média de 48 anos observou que ter mais de 3 filhos mostrou associação com entrada mais tardia na fase de menopausa (BRASIL, 2014b). Os fatores que aumentam o risco de coinfeção CT/HIV estão ligados ao comportamento de alto risco sexual, incluindo uso prolongado de contraceptivos orais e alta paridade (AKAROLO-ANTHONY et al., 2013).

O efeito das infecções do trato genital, incluindo a infecção por CT, têm influência sobre as condições clínicas associadas à detecção da concentração da carga viral do HIV no trato genital. Estudos evidenciam que as infecções que propiciam o aumento significativo da concentração leucocitária no trato genital também estão associadas ao aumento significativo do HIV nessa região. Estas infecções são susceptíveis de ser particularmente importante na promoção da transmissão sexual do HIV de mãe para filho durante o parto, e deve, portanto, ser foco das estratégias de prevenção ao HIV e às demais ISTs (JOHNSON; LEWIS, 2008).

Dentre as demais características comportamentais obtidas pelo questionário, 25,2% (28) das participantes informaram o consumo de tabaco. Do grupo das coinfectadas CT/HIV, 50,0% (1/2) relatou uso.

Das participantes tabagistas, 46,4% (13) referiram alguma IST prévia ( $p=0,101$ ). A coinfeção de CT/HIV ocorreu em 50,0% das pacientes que usavam tabaco. Aliado à persistência viral, pode-se destacar a presença de outros fatores de risco importantes para o desenvolvimento das lesões intraepiteliais. O tabagismo é um dos fatores que aumentam o risco estão ligados ao comportamento de alto risco sexual, além do fator genético (AKAROLO-ANTHONY et al., 2013; GARCÊS et al., 2013).

Com relação ao consumo de substâncias psicoativas (drogas), 9,2% (10) das pacientes relataram o uso às vezes ou sempre. Nenhuma das participantes do grupo positivo para CT relatou o consumo. A população em geral pode ter diferentes conceitos a respeito do uso dessas substâncias. O uso de substâncias psicoativas pode gerar efeitos colaterais indesejáveis e predispor outras enfermidades ainda mais graves. O consumo de substâncias psicoativas é considerado uma questão de saúde pública extremamente relevante no Brasil e no mundo (BRASIL, 2010b).

A frequência de ingestão de bebida alcoólica entre as participantes foi de 42,3% (47), com relatos de sempre e às vezes. O consumo de álcool “social” foi classificado como às vezes, e ficou incluído na mesma categoria de afirmação de consumo, independente da frequência, visto que “beber social” não é, necessariamente, um baixo grau de consumo (BRASIL, 2010b). Do grupo das positivas, apenas a paciente 41 relatou uso. Das participantes que ingerem bebida alcoólica, 36,2% (17) referiram alguma IST prévia ( $p=0,540$ ). Apesar de não significativo, sabe-se que o consumo de álcool têm influência sobre a função imunológica, e como consequência, sobre a progressão da doença pelo HIV (BAGBY et al., 2015).

De fato, o consumo de álcool em portadores do HIV pode exacerbar a atividade do sistema imunológico. No trato gastrointestinal, o álcool causa inflamação à mucosa intestinal, danificando a barreira, ocasionando em infiltração bacteriana, que por sua vez parece reforçar a aderência do HIV. Assim se reproduz as consequências do álcool sob as diversas mucosas do corpo, com efeito sinérgico aos danos gerados pelo próprio HIV, incluindo as mucosas orais, genitais e pulmonares, onde a inflamação crônica resulta no aumento da replicação viral local e sistêmica, agravando a progressão da doença e aumentando os riscos de transmissão viral. Além disso, o consumo de álcool multiplica o risco de adquirir doenças infecciosas. Mais estudos são necessários para esclarecer a interação entre o álcool, o HIV e o sistema imunológico, a fim de elucidar os mecanismos envolvidos nessa complexa interação (BAGBY et al., 2015).

Ainda que os estudos transversais não sejam ideais para determinar os fatores de risco, a sua aplicação é justificada para avaliar a prevalência e os fatores associados à infecção por CT entre mulheres HIV soropositivas, especialmente entre as mais jovens. É de extrema importância demonstrar a vulnerabilidade deste grupo de mulheres com relação às complicações da coinfeção CT/HIV para a saúde da mulher (MILLER et al., 2004). Nesta pesquisa, a possibilidade de desvio de resposta não pode ser excluída, visto que existe uma tendência geral às respostas socialmente aceitáveis. Além disso, eventualmente, informações pessoais podem ter sido omitidas pelas pacientes no ato da aplicação do questionário.

Apesar de alguns estudos realizarem a detecção de CT por CH, dados da literatura demonstram a CH apresenta menor sensibilidade e pode subestimar os valores de prevalência quando comparada aos NAATs (MILLER et al., 2004; WAGENLEHNER et al., 2016). É possível constatar que na pesquisa, todas as amostras foram amplificadas e identificadas pela técnica de PCR multiplex, com a ausência de intercorrências. O advento dos testes de amplificação de ácidos nucleicos e a terapia de dose única para tratamento da infecção por CT tem possibilitado uma diversificada variação dos tipos de amostras coletadas para a detecção bacteriana (GRIFFAIS, R; THIBON, 1989; VIEIRA, 2016), e proporcionado a facilidade de tratamento (MANAVI, 2006).

Aproximadamente 70,0% a 80,0% dos episódios de infecção por CT permanecem assintomáticos e sem diagnóstico. Na maioria dos casos, a infecção por CT é assintomática. Nesses casos, visto a baixa especificidade dos sintomas, se a infecção não é detectada por triagem, é pouco provável que seja relatada (BAKKEN; GHADERI, 2009; MILLER et al., 2004). Todavia, a prevalência encontrada no presente estudo pode ser considerada menor, mas dentro das médias entre as mulheres HIV soropositivas que procuram atendimento em unidades especializadas, visto são potencialmente mais vulneráveis às ISTs (MILLER et al., 2004). Contudo, a disponibilidade limitada de testes laboratoriais disponibilizados pelo SUS para o diagnóstico de CT no Brasil agrava a situação (BAKKEN; GHADERI, 2009; BRASIL, 2007, 2015a; WALLIN et al., 2002).

A aquisição de ISTs eleva o risco de transmissão de outras infecções genitais, como se aplica na coinfeção CT/HIV. Nesse contexto, as pacientes HIV soropositivas que apresentam o diagnóstico ou tratamento de qualquer tipo de IST também devem ser avaliados e testados para outras infecções, a fim de mapear e evitar demais danos

futuros à saúde (WAGENLEHNER et al., 2016). Mulheres HIV soropositivas requerem serviços de saúde abrangentes, de alta qualidade e com cuidados ginecológicos regulares a fim de diagnosticar e tratar infecções do trato genital inferior e prevenir a evolução das lesões relacionadas à CT, HPV e demais ISTs. Além disso, o aconselhamento reprodutivo e o maior esclarecimento a respeito das IST sintomáticas e assintomáticas também devem fazer parte desta abordagem na rotina de rastreamento (GRINSZTEJN et al., 2006).



## 6. CONCLUSÕES

A prevalência da coinfeção CT/HIV foi de 1,8% (2/111) na amostra estudada. A infecção por CT em portadoras do HIV foi associada à variável idade e foi maior em mulheres com idade  $\leq 30$  anos. Nos casos positivos para CT, as idades cometidas foram 24 e 29 anos, com média de 26,5 anos. Observou-se que mulheres HIV soropositivas com idade superior 30 anos têm 2,0 vezes menos chance de ter CT do que as HIV soropositivas menores de 30 anos.

A comparação da prevalência de coinfeção CT/HIV dessa pesquisa com a prevalência dos demais dados publicados na literatura nessa população torna-se difícil devido à grande variabilidade existente entre os métodos diagnósticos, amostras clínicas e populações estudadas. Diante desse fato, mais estudos acerca da epidemiologia sinérgica da coinfeção CT/HIV em mulheres são necessários, a fim de reduzir as graves consequências à saúde da mulher soropositiva, reduzindo também os custos com tratamentos.

Apesar da baixa prevalência de CT na população analisada, mais estudos acerca da epidemiologia sinérgica da coinfeção CT/HIV em mulheres HIV soropositivas são necessários a fim de reduzir as consequências à saúde da mulher e os custos com tratamento, principalmente as com idade  $\leq 30$  anos. Por conseguinte, é necessário reforçar e aprimorar a gestão de campanhas de prevenção com relação ao uso de preservativos, e esclarecimento a respeito das ISTs, juntamente com a inclusão do rastreamento de CT em mulheres HIV soropositivas na prática clínica aos programas já existentes no Município.



## 7. PERSPECTIVAS

Os resultados obtidos serão apresentados ao serviço municipal de saúde da mulher e vigilância epidemiológica para a criação de critérios e/ou protocolos de triagem de infecção por CT em mulheres HIV soropositivas e avaliação futura do custo-benefício desse protocolo. O estado de Santa Catarina ainda dispõe de poucos estudos de prevalência da coinfeção CT/HIV. Este estudo compõe o corpo de um estudo mais amplo cujo objetivo é a detecção e genotipagem do HPV e detecção de *Chlamydia trachomatis* em mulheres HIV soropositivas de Florianópolis/SC e Palhoça/SC. Portanto, o presente estudo contribuirá para o desenvolvimento de estratégias de rastreamento e prevenção das infecções causadas por esse micro-organismo.

É estimado que a identificação de fatores de risco e o conhecimento do comportamento sexual e hábitos de vida da população estudada possam contribuir para a ampliação de medidas preventivas e de educação sexual. Essa pesquisa tende a promover novas perspectivas para a ampliação da investigação das reais consequências da infecção por CT no trato genital das soropositivas para HIV, possibilitando a identificação dos grupos de risco dentro dessa população que necessitem de um acompanhamento mais frequente, contribuindo para o planejamento e qualificação de programas de controle e prevenção de infecções sexualmente transmissíveis.

Nesse sentido, novos projetos de pesquisa devem ser desenvolvidos para o acompanhamento de mulheres coinfectadas CT/HIV com idade inferior a 30 anos, incluindo dados como perfil de contagem de células T CD4+, carga viral e uso de antibioticoterapia, além dos fatores de risco comportamentais das coinfectadas, visando um acompanhamento mais aprimorado do *clearance* viral e detecção bacteriana juntamente com a evolução da citologia com a realização de preventivo.



## REFERÊNCIAS

- ABOUD, S. et al. "Genital tract infections among HIV-infected pregnant women in Malawi, Tanzania and Zambia". **International Journal of STD & AIDS**. V. 19, n. 12, p. 824–832, dez. 2008.
- ADACHI, K. et al. "Chlamydia and gonorrhoea in HIV-infected pregnant women and infant HIV transmission". **Sexually transmitted diseases**. V. 42, n. 10, p. 554–565, out. 2015.
- \_\_\_\_\_. "Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in HIV-infected pregnant women and adverse infant outcomes". **The Pediatric Infectious Disease Journal**. V. 35, n. 8, p. 894–900, ago. 2016.
- ADACHI, K.; NIELSEN-SAINES, K.; KLAUSNER, J. D. "Chlamydia trachomatis infection in pregnancy: the global challenge of preventing adverse pregnancy and infant outcomes in Sub-Saharan Africa and Asia". **BioMed Research International**. V. 2016, p. 9315757, 2016.
- ADAMS, E. J. et al. "Chlamydia trachomatis in the United Kingdom: a systematic review and analysis of prevalence studies". **Sexually Transmitted Infections**. V. 80, n. 5, p. 354–362, out. 2004.
- AKAROLO-ANTHONY, S. N. et al. "HIV associated high-risk HPV infection among Nigerian women". **BMC Infectious Diseases**. V. 13, n. 521, p. 6, 2013.
- AL-HARTHI, L. et al. "A menstrual cycle pattern for cytokine levels exists in HIV-positive women: implication for HIV vaginal and plasma shedding". **AIDS**. V. 15, n. 12, p. 1535–1543, ago. 2001.
- ALKHATIB, G. "The biology of CCR5 and CXCR4". **Current opinion in HIV and AIDS**. V. 4, n. 2, p. 96–103, mar. 2009.
- ARAÚJO, R. S. C. et al. "Prevalence and risk factors for Chlamydia trachomatis infection in adolescent females and young women in central Brazil". **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**. V. 25, n. 6, p. 397–400, 2006.
- ASAVAPIRIYANONT, S. et al. "Sexually transmitted infections among HIV-infected women in Thailand". **BMC Public Health**. V. 13, n. 1, p. 373, 2013.
- BAGBY, G. J. et al. "Alcohol and HIV effects on the immune system". **Alcohol Research**. V. 37, n. 2, p. 287–97, 2015.
- BAKKEN, I. J.; GHADERI, S. "Incidence of pelvic inflammatory disease in a large cohort of women tested for Chlamydia trachomatis: a historical follow-up study". **BMC infectious diseases**. V. 9, p. 130, 2009.
- BAUTISTA, C. T. et al. "Bacterial vaginosis: a synthesis of the

literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections". **Military Medical Research**. V. 3, p. 4, 2016.

BEBEAR, C.; DE BARBEYRAC, B. "Genital Chlamydia trachomatis infections". **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**. V. 15, n. 1, p. 4–10, jan. 2009.

BHATTAR, S. et al. "Chlamydia trachomatis infection in HIV-infected women: Need for screening by a sensitive and specific test". **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**. V. 2013, p. 1–6, 2013.

BIENIASZ, P. D. "The cell biology of HIV-1 virion genesis". **Cell host & microbe**. V. 5, n. 6, p. 550–558, jun. 2009.

BLACK, C. M. "Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections". **Clinical microbiology reviews**. V. 10, n. 1, p. 160–184, jan. 1997.

BRANDÃO, V. DA C. R. A. B.; LACERDA, H. R.; XIMENES, R. A. DE A. "Frequência de Papilomavírus humano (HPV) e Chlamydia trachomatis em gestantes". **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. V. 19, n. 1, p. 43–50, 2010.

BRASIL, F. O. C. **Pesquisa aborda a menopausa em mulheres soropositivas: tratamento**. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/08/pesquisa-aborda-a-menopausa-em-mulheres-soropositivas>>. Acesso em: 2 ago. 2016a.

BRASIL, M. DA S. **Boletim epidemiológico - Aids e DST**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, , 2014d. Acesso em: 2 ago. 2016.

\_\_\_\_\_. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 1. ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica., 2011a. Acesso em: 2 ago. 2016.

\_\_\_\_\_. **Diretrizes Brasileiras para o rastreamento Do Câncer Do Colo Do Útero**. 2. ed. Rio de Janeiro: Rede Colaborativa para a Qualificação do Diagnóstico e Tratamento das lesões precursoras do Câncer do Colo do Útero., 2016b.

\_\_\_\_\_. **Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis**. 4. ed. Brasília, DF: Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids., 2006.

\_\_\_\_\_. **Manual de controle do tracoma**. 1. ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001.

\_\_\_\_\_. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. 3. ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST,

Aids e Hepatites Virais., 2016a.

\_\_\_\_\_. **Pesquisa de conhecimentos, atitudes e práticas na população brasileira.** 1. ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais., 2011b.

\_\_\_\_\_. **Portaria GM/MS nº. 2.848 DE 06 de Novembro de 2007.** Brasil, 2007. Disponível em: <[http://www1.saude.rs.gov.br/dados/1194891391430PT.GM\\_MS\\_N?2848\\_DE\\_06\\_11\\_07.pdf](http://www1.saude.rs.gov.br/dados/1194891391430PT.GM_MS_N?2848_DE_06_11_07.pdf)>. Acesso em: 2 ago. 2016.

\_\_\_\_\_. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis.** Brasília: [s.n.]. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58357/pcdt\\_ist\\_28\\_04\\_2016\\_web\\_pdf\\_26946.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58357/pcdt_ist_28_04_2016_web_pdf_26946.pdf)>. Acesso em: 2 ago. 2016.

\_\_\_\_\_. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos.** Brasília, 2013. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal\\_31\\_7\\_2015\\_pdf\\_31327.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7_2015_pdf_31327.pdf)>. Acesso em: 2 ago. 2016.

\_\_\_\_\_. **Telelab – diagnóstico do HIV.** Disponível em: <<http://telelab.aids.gov.br/index.php/component/k2/item/93diagnostico-de-hiv>>. Acesso em: 15 nov. 2016e.

BRASIL, S. N. DE P. SOBRE D. **Glossário de álcool e drogas.** 2. ed. Brasília: Presidência da República. Gabinete de Segurança Institucional. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, 2010a.

BRAVERMAN, P. K. "Sexually transmitted diseases in adolescents". **The Medical Clinics of North America.** V. 84, n. 4, p. 869–89, vi–vii, jul. 2000.

BRUNHAM, R. C.; PEELING, R. W. "Chlamydia trachomatis antigens: role in immunity and pathogenesis". **Infectious agents and disease.** V. 3, n. 5, p. 218–233, 1994a.

BUCKNER, L. R. et al. "Chlamydia trachomatis Infection of Endocervical Epithelial Cells Enhances Early HIV Transmission Events". **PloS one.** V. 11, n. 1, p. 20, 2016a.

BURCHELL, A. N. et al. "Modest rise in chlamydia and gonorrhoea testing did not increase case detection in a clinical HIV cohort in Ontario, Canada". **Sexually transmitted infections.** V. 90, n. 8, p. 608–614, dez. 2014.

CALADO, A. M. C. **O receptor das quimiocinas CCR8 – sua relevância como co-receptor alternativo para isolados primários de HIV-1 e HIV-2.** [s.l.] UNIVERSIDADE DE LISBOA, 2011.

CARLSON, J. H. et al. "The Chlamydia trachomatis plasmid is a transcriptional regulator of chromosomal genes and a virulence factor".

**Infection and Immunity.** V. 76, n. 6, p. 2273–2283, 2008.

CDC. **Chlamydia – CDC Fact Sheet.** Chlamydia Rockville Division of STD Prevention (DSTDP). Centers for Disease Control and Prevention., , 2014a. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/std/chlamydia/chlamydia-factsheet-june-2014.pdf>>. Acesso em: 2 ago. 2016.

\_\_\_\_\_. "CDC Grand Rounds: chlamydia prevention: challenges and strategies for reducing disease burden and sequelae". **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report.** V. 60, n. 12, p. 370–373, 2011a.

\_\_\_\_\_. "Chlamydia screening among sexually active young female enrollees of health plans - United States, 2000 - 2007". **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report.** V. 58, n. 14, p. 362–365, 2009.

\_\_\_\_\_. "Recommendations for the Laboratory-Based Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae - 2014". **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report.** V. 63, n. 2, p. 1–19 19p, 2014c.

\_\_\_\_\_. **2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Chlamydial Infections.** 2011b.

\_\_\_\_\_. **Sexually Transmitted Disease Surveillance 2013.** Atlanta, GA, 2014b. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/std/stats13/surv2013-print.pdf>>. Acesso em: 2 ago. 2016.

\_\_\_\_\_. **Sexually Transmitted Disease Surveillance 2014.** Atlanta: [s.n.]. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/std/stats13/surv2013-print.pdf>>. Acesso em: 2 ago. 2016.

CHASILWATTANA, P. et al. "Chlamydial and gonococcal cervicitis in HIV-seropositive and HIV-seronegative pregnant women in Bangkok: prevalence, risk factors, and relation to perinatal HIV transmission". **Sexually transmitted diseases.** V. 24, n. 9, p. 495–502, out. 1997.

CHAMPREDON, D. et al. "The effect of sexually transmitted co-infections on HIV viral load amongst individuals on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis". **BMC infectious diseases.** V. 15, p. 249, 2015.

CHEN, M. Y. et al. "Screening pregnant women for chlamydia: what are the predictors of infection?". **Sex Transm Infect.** V. 85, 2009.

CHERNESKY, M. A. "The laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections". **The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology.** V. 16, n. 1, p. 39–44, 2005.

CHERNESKY, M. A.; JANG, D. E. "APTIMA transcription-mediated amplification assays for Chlamydia trachomatis and Neisseria

- gonorrhoeae". **Expert review of molecular diagnostics**. V. 6, n. 4, p. 519–525, jul. 2006.
- CHKHARTISHVILI, N. et al. "High seroprevalence of Chlamydia trachomatis in newly diagnosed human immunodeficiency virus patients in georgia". **Georgian medical news**. N. 189, p. 12–16, dez. 2010.
- CHOROSZY-KRÓL, I. et al. "Characteristics of the Chlamydia trachomatis species – Immunopathology and Infections". **Advances in Experimental Medicine and Biology**. V. 21, n. 6, p. 799–808, 2012.
- CHRISTIAN, P. et al. "Prevalence and risk factors of chlamydia and gonorrhoea among rural Nepali women". **Sexually transmitted infections**. V. 81, n. 3, p. 254–8, 2005.
- CHUN, H. M. et al. "The Role of Sexually Transmitted Infections in HIV-1 Progression: A Comprehensive Review of the Literature". **Journal of Sexually Transmitted Diseases**. V. 2013, p. 15, 2013.
- CLAPHAM, P. R.; MCKNIGHT, Á. "HIV-1 receptors and cell tropism". **British Medical Bulletin**. V. 58, p. 43–59, 2001.
- CLAVEL, F. et al. "Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS". **Science (New York, N.Y.)**. V. 233, n. 4761, p. 343–346, jul. 1986.
- CODES, J. S. DE et al. "Detecção de Doenças Sexualmente Transmissíveis em Clínica de Planejamento Familiar da Rede Pública no Brasil". **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. V. 24, n. 2, p. 101–106, 2002.
- COMANDUCCI, M. et al. "Diversity of the Chlamydia trachomatis common plasmid in biovars with different pathogenicity". **Plasmid**. V. 23, n. 2, p. 149–154, mar. 1990.
- CUMMINS, J. E. et al. "Mucosal innate immune factors in the female genital tract are associated with vaginal HIV-1 shedding independent of plasma viral load". **AIDS research and human retroviruses**. V. 22, n. 8, p. 788–795, ago. 2006.
- DAAR, E. S.; PILCHER, C. D.; HECHT, F. M. "Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection". **Current opinion in HIV and AIDS**. V. 3, n. 1, p. 10–15, jan. 2008.
- DA ROS, C. T.; SCHMITT, C. DA S. "Global epidemiology of sexually transmitted diseases". **Asian journal of andrology**. V. 10, n. 1, p. 110–114, jan. 2008.
- DESCHAMPS, M. M. et al. "Heterosexual transmission of HIV in Haiti". **Annals of Internal Medicine**. v. 125, n. 4, p. 324–330, ago. 1996.
- DI FELICE, V. et al. "Is chlamydial heat shock protein 60 a risk factor for oncogenesis?" **Cellular and molecular life sciences: CMLS**. V. 62,

n. 1, p. 4–9, jan. 2005.

DIALLO, M. O. et al. "Evaluation of simple diagnostic algorithms for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* cervical infections in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire". **Sexually transmitted infections**. V. 74 Suppl 1, p. S106–11, jun. 1998.

DIVE. **Dados HIV/Aids**. Disponível em: <<http://aids.sc.gov.br/dados.html>>. Acesso em: 1 jun. 2016.

DJOBA SIAWAYA, J. F. "Chlamydia trachomatis, human immunodeficiency virus (HIV) distribution and sexual behaviors across gender and age group in an African setting". **PLoS one**. V. 9, n. 3, p. e90174, 2014.

ENGELMAN, A.; CHEREPANOV, P. "The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights". **Nature reviews. Microbiology**. V. 10, n. 4, p. 279–290, mar. 2012.

FANALES-BELASIO, E. et al. "HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview". **Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanità**. v. 46, n. 1, p. 5–14, 2010.

FENTON, K. A.; LOWNDES, C. M. "Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union". **Sexually transmitted infections**. V. 80, n. 4, p. 255–263, ago. 2004.

FILHO, A. C. M. et al. "Prevalência de infecção por HIV , HTLV , VHB e de sífilis e clamídia em gestantes numa unidade de saúde terciária na Amazônia ocidental brasileira". **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**. V. 32, n. 4, p. 176–183, 2010.

FLEMING, D. T.; WASSERHEIT, J. N. "From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection". **Sex Transm Infect**. V. 75, 1999.

FRIAS, M. C. A. A. et al. "Frequência de *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* Netto e *Mycoplasma hominis* na endocérvice de mulheres no menacme". **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. V. 13, n. 2, p. 5–22, 2001.

GADKARI, D. A. et al. "HIV-1 DNA shedding in genital ulcers and its associated risk factors in Pune, India". **Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology: official publication of the International Retrovirology Association**. V. 18, n. 3, p. 277–281, jul. 1998.

GARCÊS, A. X. et al. "Prevalência de *Chlamydia trachomatis* e fatores de risco associados à infecção detectada em amostra endocervical". **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**. V. 35, n. 8, p. 379–383, 2013.

- GAYDOS, C. A. "Rapid tests for sexually transmitted diseases". **Current infectious disease reports**. V. 8, n. 2, p. 115–124, mar. 2006.
- GEN-PROBE, I. **GEN-PROBE® APTIMA® Assay for Chlamydia trachomatis**. San Diego, 2006.
- GHYS, P. D. et al. "The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire". **AIDS**. V. 11, n. 12, p. F85-93, out. 1997.
- GILSON, R. J. C.; MINDEL, A. "Sexually transmitted infections". **British Medical Journal**. V. 322, n. 7295, p. 1160–1164, 2001.
- GITAU, R. W. et al. "Effect of acquisition and treatment of cervical infections on HIV-1 shedding in women on antiretroviral therapy". **AIDS**. V. 24, n. 17, p. 2733–2737, nov. 2010.
- GOLFETTO, L. **Detecção do HPV e da Chlamydia trachomatis em amostras de cérvix uterina de mulheres da cidade de São Miguel do Oeste**. [s.l.] Universidade Federal de Santa Catarina, 2014.
- GOTTLIEB, S. L. et al. "Summary: The Natural History and Immunobiology of Chlamydia trachomatis Genital Infection and Implications for Chlamydia Control". **The Journal of infectious diseases**. V. 201, n. S2, p. 190–204, 2010a.
- GOULET, V. et al. "Prevalence of Chlamydia trachomatis: results from the first national population-based survey in France". **Sexually transmitted infections**. V. 86, n. 4, p. 263–270, ago. 2010.
- GRAY, R. H. et al. "Relative risks and population attributable fraction of incident HIV associated with symptoms of sexually transmitted diseases and treatable symptomatic sexually transmitted diseases in Rakai District, Uganda". Rakai Project Team. **AIDS**. V. 13, n. 15, p. 2113–2123, out. 1999.
- \_\_\_\_\_. "Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda". **Lancet (London, England)**. V. 357, n. 9263, p. 1149–1153, abr. 2001.
- GRIFFAIS, R; THIBON, M. "Detection of Chlamydia trachomatis by the polymerase chain reaction". **Research in Microbiology**. V. 140, n. 2, p. 139–141, 1989.
- GRINSZTEJN, B. et al. "Assessing sexually transmitted infections in a cohort of women living with HIV/AIDS, in Rio de Janeiro, Brazil". **International journal of STD & AIDS**. V. 17, n. 7, p. 473–478, jul. 2006.
- HAGGERTY, C. L. et al. "Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women". **J Infect Dis**. V. 201, n. 2, 2010.

- HARRIS, S. R. et al. "Whole-genome analysis of diverse *Chlamydia trachomatis* strains identifies phylogenetic relationships masked by current clinical typing". **Nature Genetics**. V. 44, n. 4, p. 413–9, S1, abr. 2012a.
- HERKENHOFF, M. E. et al. "Prevalencia de *Chlamydia trachomatis* em amostras endocervicais de mulheres em São Paulo e Santa Catarina pela PCR". **J Bras Patol Med Lab**. V. 48, n. 5, p. 323–327, 2012.
- HOCKING, J. S. et al. "Advances in sampling and screening for chlamydia". **Future microbiology**. V. 8, n. 3, p. 367–386, mar. 2013.
- HUDSON, A. P. "A major advance in elucidating the biology/pathobiology of *Chlamydia trachomatis*". **Infection and Immunity**. V. 81, n. 3, p. 622–624, 2013.
- IBGE. **Cidades@. Santa Catarina: Palhoça**. Disponível em: <<http://cod.ibge.gov.br/9YG>>. Acesso em: 28 maio. 2016.
- JALIL, E. M. et al. "Prevalência da infecção por clamídia e gonococo em gestantes de seis cidades brasileiras". **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**. V. 30, n. 12, p. 1–6, 2008.
- JOHNSON, J. A.; SAX, P. E. "Beginning antiretroviral therapy for patients with HIV". **Infectious disease clinics of North America**. V. 28, n. 3, p. 421–438, set. 2014.
- JOHNSON, L. F.; LEWIS, D. A. "The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis". **Sexually transmitted diseases**. V. 35, n. 11, p. 946–959, 2008.
- JOYEE, A. G. et al. "Genital chlamydial infection in STD patients: its relation to HIV infection". **Indian journal of medical microbiology**. V. 23, n. 1, p. 37–40, jan. 2005.
- KAKAIRE, O. et al. "Prevalence and factors associated with sexually transmitted infections among HIV positive women opting for intrauterine contraception". **PLoS ONE**. V. 10, n. 4, p. 1–12, 2015.
- KALICHMAN, S. C.; PELLOWSKI, J.; TURNER, C. "Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention". **Sexually Transmitted Infections**. V. 87, n. 3, p. 183–190, abr. 2011.
- KOHLI, R. et al. "Prevalence of genital *Chlamydia* infection in urban women of reproductive age, Nairobi, Kenya". **BMC research notes**. V. 6, p. 44, 2013.
- LA MONTAGNE, D. S. et al. "Re-evaluating selective screening criteria for chlamydial infection among women in the U S Pacific Northwest". **Sexually transmitted diseases**. V. 31, n. 5, p. 283–289,

maio 2004.

LAN, P. T. et al. "Reproductive tract infections including sexually transmitted infections: a population-based study of women of reproductive age in a rural district of Vietnam". **Sexually transmitted infections**. V. 84, n. 2, p. 126–132, 2008.

LAND, J. A. et al. "Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening". **Human Reproduction Update**. V. 16, n. 2, p. 189–204, 2010.

LANDES, M. et al. "Prevalence of sexually transmitted infections in HIV-1 infected pregnant women in Europe". **European journal of epidemiology**. V. 22, n. 12, p. 925–936, 2007.

LEVI, J. E. et al. "Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women". **Gynecologic Oncology**. V. 92, p. 225 – 231, 2004.

LEWIS, D. et al. "The prevalence of Chlamydia trachomatis infection in Australia: a systematic review and meta-analysis". **BMC Infectious Diseases**. V. 12, n. 1, p. 1–18, 2012.

LEWTHWAITE, P.; WILKINS, E. "Natural history of HIV / AIDS". **Medicine**. V. 37, n. 7, p. 333–337, 2009.

LOW, N. "Screening programmes for chlamydial infection: when will we ever learn?" **BMJ: British Medical Journal**. V. 334, n. 7596, p. 725–728, 2007.

LUPPI, C. G. et al. "Diagnóstico precoce e os fatores associados às infecções sexualmente transmissíveis em mulheres atendidas na atenção primária". **Rev. bras. epidemiol.** V. 14, n. 3, p. 467–477, 2011.

MAARTENS, G. et al. "Seminar HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention". **The Lancet**. V. 6736, n. 14, p. 1–14, 2014.

MAHONY, J. B.; COOMBES, B. K.; CHERNESKY, M. A. "Chlamydia and Chlamydomphila". In: **Manual of Clinical Microbiology**. 8. ed. Washington, D.C.: ASM Press, 2003. p. 991–1004.

MALHOTRA, M. et al. **Genital Chlamydia trachomatis: An update**The Indian Journal of Medical ResearchIndia, set. 2013.

MANAVI, K. "A review on infection with Chlamydia trachomatis". **Best practice & research.Clinical Obstetrics & Gynaecology**. V. 20, n. 6, p. 941–951, 2006.

MANNING, S. E. et al. "Incident sexually transmitted infections among persons living with diagnosed HIV/AIDS in New York City, 2001-2002: a population-based assessment". **Sexually transmitted diseases**. v. 34, n. 12, p. 1008–1015, dez. 2007.

- MARANGONI, A. et al. "Chlamydia trachomatis serovar distribution and other sexually transmitted coinfections in subjects attending an STD outpatients clinic in Italy". **The new microbiologica**. V. 35, n. 2, p. 215–219, abr. 2012.
- MARTINS, T. A. et al. "As doenças sexualmente transmissíveis são problemas entre gestantes no Ceará?" **J bras Doenças Sex Transm**. V. 16, n. 3, p. 50–58, 2004.
- MATSUOKA, S. et al. "Modulation of HIV-1 infectivity and cyclophilin A-dependence by Gag sequence and target cell type". **Retrovirology**. V. 6, p. 21, 2009.
- MEDEIROS, A. L. P. B. et al. "Chlamydia trachomatis: diagnóstico citológico e por imunofluorescência direta em uma amostra de mulheres do grande Recife". **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. P. 217–221, jan. 2007.
- MICHELON, J. et al. "Diagnóstico da infecção urogenital por Chlamydia trachomatis Diagnosis methods' for Chlamydia trachomatis genital infection". **Scientia Medica**. V. 15, n. 2, p. 97–102, 2005.
- MILLER, L. E. "Laboratory Diagnosis of HIV Infection". In: STEVENS, C. D. (Ed.). . **Clinical immunology and serology: a laboratory perspective**. 3ª ed. Philadelphia: [s.n.]. p. 476.
- MILLER, W. C. et al. "Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States". **JAMA**. V. 291, n. 18, p. 2229–2236, maio 2004.
- MIRANDA, A. E. et al. "Prevalence and risk behaviors for chlamydial infection in a population-based study of female adolescents in Brazil". **Sex Transm.Dis**. V. 31, n. 9, p. 542–546, 2004.
- MONTEIRO, E. F.; LACEY, C. J. N.; MERRICK, D. "The interrelation of demographic and geospatial risk factors between four common sexually transmitted diseases". **Sexually transmitted infections**. V. 81, n. 1, p. 41–46, 2005.
- NAVARRO, C. et al. "Risk factors for genital chlamydial infection". **The Canadian Journal of Infectious Diseases**. V. 13, n. 3, p. 195–207, 2002.
- NESS, R. B. et al. "Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial". **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. V. 186, n. 5, p. 929–37, 2002.
- NGANDJIO, A. et al. "Screening of volunteer students in Yaounde (Cameroon, Central Africa) for Chlamydia trachomatis infection and genotyping of isolated C. trachomatis strains". **Journal of clinical**

**microbiology**. V. 41, n. 9, p. 4404–4407, set. 2003.

NGUYEN, B. D.; VALDIVIA, R. H. "Virulence determinants in the obligate intracellular pathogen *Chlamydia trachomatis* revealed by forward genetic approaches". **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. V. 109, n. 4, p. 1263–1268, jan. 2012.

O'COFAIGH, E.; LEWTHWAITE, P. "Natural history of HIV and AIDS". **Medicine**. V. 41, n. 8, p. 411–416, 2013.

OLIVEIRA, P. M. et al. "Vulvovaginites em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana". **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. V. 30, n. 3, p. 121–126, 2008b.

OOMS, M. et al. "Circularization of the HIV-1 RNA genome". **Nucleic acids research**. V. 35, n. 15, p. 5253–5261, 2007.

PAAVONEN, J. et al. "Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women". **The Lancet**. V. 374, n. 9686, p. 301–314, 2009.

PAAVONEN, J. "Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract: state of the art". **Annals of Medicine**. V. 44, n. 1, p. 18–28, 2012.

PALHOÇA, P. M. DE. **Investigação de Aids/HIV Adulto**. Palhoça: [s.n.].

\_\_\_\_\_. **INVESTIGAÇÃO DE GESTANTE HIV+**. Palhoça: [s.n.].

PALMISANO, L.; VELLA, S. "A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges". **Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanità**. V. 47, n. 1, p. 44–48, 2011.

PANTOJA, M. et al. "Prevalência de infecção por *Chlamydia trachomatis* em mulheres candidatas à fertilização in vitro em serviço público de referência do Estado de São Paulo". **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** V. 34, n. 9, p. 425–431, ago. 2012.

PAU, A. K.; GEORGE, J. M. "Antiretroviral therapy: Current drugs". **Infectious Disease Clinics of North America**. V. 28, n. 3, p. 371–402, 2014.

PETERSON, E. M. et al. "The 7.5-kb plasmid present in *Chlamydia trachomatis* is not essential for the growth of this microorganism". **Plasmid**. V. 23, n. 2, p. 144–148, 1990.

PIAZZETTA, R. et al. "Prevalência da infecção por *Chlamydia Trachomatis* e *Neisseria Gonorrhoea* em mulheres jovens sexualmente ativas em uma cidade do Sul do Brasil". **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. V. 33, n. 11, p. 328–333, 2011.

PINTO, V. M. et al. "Prevalence and factors associated with Chlamydia trachomatis infection among women with HIV in Sao Paulo". **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. V. 49, n. 3, p. 312–318, 2016.

\_\_\_\_\_. "Chlamydia trachomatis prevalence and risk behaviors in parturient women aged 15 to 24 in Brazil". **Sexually transmitted diseases**. V. 38, n. 10, p. 957–961, out. 2011.

\_\_\_\_\_. "Prior history of sexually transmitted diseases in women living with AIDS in Sao Paulo, Brazil". **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**. V. 16, n. 3, p. 226–231, 2012.

RAMANA, L. N. et al. "Targeting strategies for delivery of anti-HIV drugs". **Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society**. V. 192, p. 271–283, out. 2014.

RAMJEE, G.; ABBAI, N. S.; NAIDOO, S. "Women and Sexually Transmitted Infections in Africa". **Journal of Obstetrics and Gynecology**. N. July, p. 385–399, 2015.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 6. ed. Londres: Elsevier, 2007.

RANK, R. G.; SANDERS, M. M. "Pathogenesis of endometritis and salpingitis in a guinea pig model of chlamydial genital infection". **The American journal of pathology**. V. 140, n. 4, p. 927–936, 1992.

RASMUSSEN, S. J. et al. "Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to Chlamydia infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis". **Journal of Clinical Investigation**. V. 99, n. 1, p. 77–87, 1997.

RAY, N.; DOMS, R. W. "HIV-1 coreceptors and their inhibitors". **Current topics in microbiology and immunology**. V. 303, p. 97–120, 2006.

RIVERO, E. R. C. et al. "Simple salting-out method for DNA extraction from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues". **Pathology, research and practice**. V. 202, n. 7, p. 523–9, jan. 2006.

ROBERTSON, J. N. et al. "Chlamydial and gonococcal antibodies in sera of infertile women with tubal obstruction". **Journal of clinical pathology**. V. 40, n. 4, p. 377–83, 1987.

ROGERS, C. K. et al. "Effect of endocervical-specimen adequacy on detection of Chlamydia trachomatis by the APTIMA COMBO 2 assay". **Journal of Clinical Microbiology**. V. 44, n. 12, p. 4564–4565, 2006.

ROMANI, B.; ENGELBRECHT, S. "Human immunodeficiency virus type 1 Vpr: functions and molecular interactions". **The Journal of general virology**. V. 90, n. 2009, p. 1795–1805, 2009.

- ROTCHFORD, K.; STRUM, A. W.; WILKINSON, D. "Effect of coinfection with STDs and of STD treatment on HIV shedding in genital-tract secretions: systematic review and data synthesis". **Sexually transmitted diseases**. V. 27, n. 5, p. 243–248, maio 2000.
- RYAN, C. A. et al. "Reproductive tract infections in primary healthcare, family planning, and dermatovenereology clinics: evaluation of syndromic management in Morocco". **Sexually transmitted infections**. V. 74 Suppl 1, p. S95-105, jun. 1998.
- SAIKI, R. et al. "Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia". **Science**. V. 230, n. 4732, p. 1350–1354, 1985.
- \_\_\_\_\_. "Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase". **Science**. V. 239, p. 487–491, 1988.
- SAMBROOK, J.; RUSSEL, D. W. **Molecular Cloning: A laboratory manual**. 3. ed. NEW YORK: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.
- SCHEER, S. et al. "Effect of highly active antiretroviral therapy on diagnoses of sexually transmitted diseases in people with AIDS". **Lancet (London, England)**. V. 357, n. 9254, p. 432–435, fev. 2001.
- SCHIFFMAN, M. et al. "Human papillomavirus and cervical cancer". **Lancet (London, England)**. V. 370, n. 9590, p. 890–907, set. 2007.
- SCHUST, D. J. et al. "Potential mechanisms for increased HIV-1 transmission across the endocervical epithelium during C. trachomatis infection". **Current HIV research**. V. 10, n. 3, p. 218–227, abr. 2012.
- SEADI, C. F. et al. "Laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infection: Advantages and disadvantages of the tests Diagnóstico laboratorial da infecção pela Chlamydia trachomatis: vantagens e desvantagens das técnicas Laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infec". **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. V. 38, n. 2, p. 125–133, 2002.
- SETH-SMITH, H. M. B. et al. "Co-evolution of genomes and plasmids within Chlamydia trachomatis and the emergence in Sweden of a new variant strain". **BMC Genomics**. V. 10, p. 239, 2009.
- SILVA, L. C. F. et al. "Chlamydia trachomatis infection among HIV-infected women attending an AIDS clinic in the city of Manaus, Brazil". **The Brazilian journal of infectious diseases**. V. 16, n. 4, p. 335–338, 2012.
- SIMMS, I. et al. "The English National Chlamydia Screening Programme: variations in positivity in 2007/2008". **Sexually transmitted diseases**. V. 36, n. 8, p. 522–527, ago. 2009.
- SIMON, D. et al. "Prevalência de subtipos do HIV-1 em amostra de

- pacientes de um centro urbano no sul do Brasil". **Rev. Saúde Pública**. V. 44, n. 6, p. 1094–1101, jun. 2010.
- SMITH, J. S. et al. "Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines". **The Journal of infectious diseases**. V. 185, n. 3, p. 324–331, fev. 2002.
- SRIFEUNGFUNG, S. et al. "Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in HIV-seropositive patients and gonococcal antimicrobial susceptibility: an update in Thailand". **Japanese journal of infectious diseases**. V. 62, n. 6, p. 467–470, nov. 2009.
- STAMM, W. E. "Chlamydia trachomatis infections: progress and problems". **The Journal of infectious diseases**. V. 179, n. Suppl 2, p. S380–383, mar. 1999.
- STEFANI, M. et al. "Entendendo como o HIV infecta células humanas: quimiocinas e seus recetores". **Revista de Patologia Tropical**. V. 27, n. 1, p. 1–10, 1998.
- STEPHENS, R. S. et al. "Genome sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: Chlamydia trachomatis". **Science**. V. 282, n. 5389, p. 754–9, 1998.
- STEPHENS, R. S. "The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis". **Trends in Microbiology**. V. 11, n. 1, p. 44–51, 2003.
- STOTHARD, D. R. et al. "Identification of a Chlamydia trachomatis serovar e urogenital isolate which lacks the cryptic plasmid". **Infection and Immunity**. V. 66, n. 12, p. 6010–6013, 1998.
- STOTHARD, D. R.; TOTH, G. A.; BATTEIGER, B. E. "Polymorphic membrane protein H has evolved in parallel with the three disease-causing groups of Chlamydia trachomatis". **Infection and Immunity**. V. 71, n. 3, p. 1200–1208, 2003.
- STRICKLER, H. D. et al. "Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women". **Journal of the National Cancer Institute**. V. 97, n. 8, p. 577–586, 2005.
- SU, W.-H. et al. "Diagnosis of Chlamydia infection in women". **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**. V. 50, n. 3, p. 261–267, 2011.
- SZE HO, L. et al. "Interaction between endometrial epithelial cells and blood leucocytes promotes cytokine release and epithelial barrier function in response to Chlamydia trachomatis lipopolysaccharide stimulation". **Cell biology international**. V. 34, n. 9, p. 951–958, set. 2010.
- THOMAS, N. S. et al. "Plasmid diversity in Chlamydia". **Microbiology**.

v. 143, n. Pt 6, p. 1847–1854, jun. 1997.

THORSTEINSSON, K. et al. "Sexually transmitted infections and use of contraceptives in women living with HIV in Denmark - the SHADE cohort". **BMC Infectious Diseases**. V. 16, p. 81, 2016.

TRAVASSOS, A. G. Á. **Prevalência de infecções sexualmente transmissíveis em gestantes infectadas pelo HIV acompanhadas em Centro de Referência em Salvador, Bahia**. [s.l.] Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, 2012.

TU, W. et al. "Time From First Intercourse to First Sexually Transmitted Infection Diagnosis Among Adolescent Women". **Arch Pediatr Adolesc Med**. V. 163, n. 12, p. 1106–1111, 2009.

UNAIDS. **AIDS by the numbers**. Switzerland: [s.n.]. Disponível em: <[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/AIDS\\_by\\_the\\_numbers\\_2015\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_en.pdf)>. Acesso em: 19 abr. 2016b.

\_\_\_\_\_. **Core Epidemiology Slides Global summary of the AIDS epidemic 2014**SwitzerlandUNAIDS, , 2015a. Disponível em: <[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20150714\\_epi\\_core\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150714_epi_core_en.pdf)>

\_\_\_\_\_. **World AIDS Day Report.**, 2011. Disponível em: <[http://files.unaids.org/en/media/unaid/contentassets/documents/unaid/publication/2011/JC2216\\_WorldAIDSday\\_report\\_2011\\_en.pdf](http://files.unaids.org/en/media/unaid/contentassets/documents/unaid/publication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf)>

\_\_\_\_\_. **Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013**.Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Switzerland: [s.n.].

USA, N. C. I. **Pap Smear: Human pap smear showing chlamydia in the vacuoles at 500x and stained with H&E**. Disponível em: <<https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=2331>>. Acesso em: 14 jul. 2016.

VALLELY, L. M. et al. "Prevalence and risk factors of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis and other sexually transmissible infections among women attending antenatal clinics in three provinces in Papua New Guinea: a cross-sectional survey". **Sexual health**. P. 8, jun. 2016.

VAN DER HELM, J. J. et al. "Urogenital Chlamydia trachomatis infections among ethnic groups in Paramaribo, Suriname; determinants and ethnic sexual mixing patterns". **PloS one**. V. 8, n. 7, p. e68698, 2013.

VENKATESH, K. K. et al. "African women recently infected with HIV-1 and HSV-2 have increased risk of acquiring Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in the Methods for Improving Reproductive Health in Africa trial". **Sexually transmitted diseases**. V. 38, n. 6, p.

562–570, jun. 2011.

VIEIRA, M. L. V. E. **Detecção de Chlamydia trachomatis em mulheres assintomáticas de 18 a 30 anos utilizando a autocoleta como obtenção da amostra.** [s.l.] Universidade Federal de Santa Catarina, 2016.

WAGENLEHNER, F. M. E. et al. "The presentation, diagnosis, and treatment of sexually transmitted infections". **Deutsches Arzteblatt international**. V. 113, n. 1–02, p. 11–22, jan. 2016.

WALLIN, K.-L. et al. "A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma". **International journal of cancer**. V. 101, n. 4, p. 371–374, out. 2002.

WANG, H. et al. "Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV , 1980 – 2015 : the Global Burden of Disease Study 2015". **The Lanvet HIV**. P. 1–27, 2016a.

WASSERHEIT, J. N. "Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases". **Sexually transmitted diseases**. V. 19, n. 2, p. 61–77, 1992.

WESTROM, L. et al. "Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results". **Sexually transmitted diseases**, v. 19, n. 4, p. 185–192, 1992.

WHO. "World Health Organization Task Force on the Prevention and Management of Infertility. Tubal infertility: serologic relationship to past chlamydial and gonococcal infection". **Sexually transmitted diseases**. V. 22, n. 2, p. 71–77, 1995.

\_\_\_\_\_. **Global health sector response to HIV, 2000-2015: focus on innovations in Africa: progress report.** Switzerland: [s.n.]. Disponível em:

<[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/198065/1/9789241509824\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/198065/1/9789241509824_eng.pdf)>. Acesso em: 2 ago. 2016.

\_\_\_\_\_. **Global strategy for intervention and control of sexually transmitted infections: 2006-2015** Geneva World Health Organization, , 2007.

\_\_\_\_\_. **Global summary of AIDS epidemic 2014.** Switzerland: [s.n.]. Disponível em:

<[http://www.who.int/hiv/data/epi\\_core\\_july2015.png?ua=1](http://www.who.int/hiv/data/epi_core_july2015.png?ua=1)>. Acesso em: 2 ago. 2016.

\_\_\_\_\_. **Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections including HIV.** Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2013.

\_\_\_\_\_. **Media Centre: HIV/AIDS: Fact sheet N°360.** Switzerland: [s.n.]. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>>. Acesso em: 2 ago. 2016.

\_\_\_\_\_. **Sexually transmitted and other reproductive tract infections: a guide to essential practice.** World Health Organization. Geneva, 2005.

WIESENFELD, H. C. et al. "Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease". **Sexually transmitted diseases**. V. 32, n. 7, p. 400–5, 2005.

XIUMIN, C. et al. "Asymptomatic stage of human immunodeficiency virus infection is the optimal timing for its management with Traditional Chinese Medicine". **Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan**. V. 35, n. 2, p. 244–248, abr. 2015.

ZARA, F. et al. "Markers of local immunity in cervico-vaginal secretions of HIV infected women: implications for HIV shedding". **Sexually Transmitted Infections**. V. 80, n. 2, p. 108–112, 2004.



## ANEXOS

### A. PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Detecção e genotipagem do HPV em amostras endocervicais de mulheres HIV soropositivas de Florianópolis/SC

**Pesquisador:** Alexandre Sherley Casimiro Onofre

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 49117315.1.0000.0121

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.487.654

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda solicitando a inclusão da realização da detecção da infecção por Chlamydia trachomatis nas mesmas amostras coletadas para detecção do HPV. O pesquisador responsável afirma que não será realizado nenhum procedimento adicional à paciente, e que as coletas ainda não iniciaram por motivos burocráticos junto à Instituição coparticipante.

Além disso, há também a solicitação para inclusão de novo pesquisador (Rafael Martins Mafetoni).

O pesquisador apresenta TCLE atualizado, contendo informações sobre o novo procedimento e também o nome do novo integrante da equipe de pesquisa.

##### Objetivo da Pesquisa:

-

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A nova inclusão não traz riscos adicionais àqueles já previstos no projeto original.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

-

##### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi anexado novo TCLE, contendo todas as informações necessárias.

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-8094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.487.654

**Recomendações:**

-

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:****Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_692680_E1.pdf	05/04/2016 16:33:06		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.pdf	05/04/2016 16:30:19	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
Outros	Emenda.pdf	05/04/2016 16:30:09	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	05/04/2016 16:29:49	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
Outros	CartaResposta2.pdf	16/11/2015 14:55:14	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
Outros	DeclaracaoSMSPalhoca.pdf	16/11/2015 14:52:50	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
Outros	Cartaderesposta.pdf	28/10/2015 22:47:36	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.doc	28/10/2015 22:44:10	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoDiretorGeral.pdf	10/09/2015 10:56:26	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoLBMM.pdf	10/09/2015 10:55:49	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaodeRespons.pdf	10/09/2015 10:55:24	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestradoJoice.pdf	10/09/2015 10:53:55	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_Joice.pdf	10/09/2015 10:53:19	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-8094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.487.654

Ausência	TCLE_Joice.pdf	10/09/2015 10:53:19	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	28/08/2015 08:56:54	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	SecretariadeSaude.pdf	24/08/2015 16:54:24	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	24/08/2015 16:51:06	Alexandre Sherley Casimiro Onofre	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 11 de Abril de 2016

---

Assinado por:  
Washington Portela de Souza  
(Coordenador)

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** oep.propesq@oontato.ufsc.br

## B. QUESTIONÁRIO



Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC  
 Centro de Ciências da Saúde  
 Programa de Pós-Graduação em Farmácia (Análises Clínicas)  
 Contatos: Joice de Souza Pereira – Farmacêutica Bioquímica (48) 3721-8148 /  
 (48) 8416-5843 / (48) 9911-9228, E-mail: joice.souza90@hotmail.com  
 Prof. Dr. Alexandre B. C. Onofre (48) 9615 8988, E-mail: asonofre@hotmail.com

## B. Questionário

Local de Coleta (Nome do Posto de Saúde que frequenta)		( ) PALHOÇA	( ) FLORIANÓPOLIS
1	Qual a sua idade?	_____ anos	
2	Você tem HIV/Aids?	( ) Sim	( ) Não
3	Você tem vida sexual ativa?	( ) Sim	( ) Não
4	Se você respondeu SIM para a pergunta anterior, responda:	Com quantos anos você iniciou a vida sexual? _____ anos	
5	Qual o seu número de parceiros e/ou parceiras até hoje?	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 4 ( ) 5 ou mais
6	Você usa Terapia Antirretroviral?	( ) Sim	( ) Não
7	Você tem HPV?	( ) Sim	( ) Não ( ) Não sabe
8	Você já teve alguma lesão genital ou lesão no colo do útero?	( ) Sim	( ) Não Se souber, assinale o tipo: ( ) Verrugas genitais ( ) NIC I ( ) NIC II ( ) NIC III ( ) Carcinoma (câncer) <i>in situ</i>
9	Você já fez exame preventivo (Papanicolaou) anteriormente?	( ) Sim	( ) Não
10	Você está grávida?	( ) Sim	( ) Não
11	Você tem algum corrimento vaginal?	( ) Sim	( ) Não ( ) As Vezes
12	Você já teve alguma IST (Infecção Sexualmente Transmissível)?	( ) Sim	( ) Não Se souber, assinale o tipo: ( ) Candidíase ( ) Sífilis ( ) Clamídia ( ) Gonorréia ( ) Gardnerella ( ) outra: _____
13	Se você respondeu SIM para a pergunta anterior, responda:	– Você continuou a sentir os sintomas após o tratamento? ( ) Sim ( ) Não	
14	Você usa anticoncepcional oral (remédio para não ficar grávida)?	( ) Não	( ) Sim
15	Você faz terapia de reposição hormonal?	( ) Não	( ) Sim
16	Usa DIU (dispositivo intrauterino)?	( ) Não	( ) Sim
17	Você está na menopausa?	( ) Não	( ) Sim ( ) Não sabe
18	Possui mais de um (a) parceiro (a) sexual atualmente?	( ) Não	( ) Sim
19	Você usa camisinha (preservativo) nas relações sexuais?	( ) Não	( ) As Vezes ( ) Sempre
20	Você tem filhos?	( ) Não	( ) Sim Quantos? _____
21	Você fuma cigarro (tabaco)?	( ) Não	( ) Sim
22	Você usa drogas? Maconha, crack, cocaína.	( ) Não	( ) As Vezes ( ) Sempre
23	Você faz uso de bebida alcoólica?	( ) Não	( ) As Vezes ( ) Sempre