

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SOMAIA REDA

**AVALIAÇÃO DO MEIO AMBIENTE VAGINAL, FATORES DE RISCO E
PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES CÉRVICO-VAGINAIS DE
MULHERES HIV POSITIVO COMPARADAS A UM GRUPO
CONTROLE E PREVALENCIA DE CANDIDIASE VULVOVAGINAL EM
RELAÇÃO AO ESTADO IMUNOLÓGICO NAS MULHERES COM HIV**

CURITIBA
2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

**AVALIAÇÃO DO MEIO AMBIENTE VAGINAL, FATORES DE RISCO E
PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES CÉRVICO-VAGINAIS DE
MULHERES HIV POSITIVO COMPARADAS A GRUPO CONTROLE E
PREVALENCIA DE CANDIDIASE VULVOVAGINAL EM RELAÇÃO AO
ESTADO IMUNOLÓGICO NAS MULHERES COM HIV**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná – UFPR, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre.

PESQUISADOR PRINCIPAL: Somaia Reda (UFPR)

ORIENTADOR: Prof. Dr. Newton Sergio de Carvalho (UFPR)

REDA – SOMAIA. // Avaliação do meio ambiente vaginal, fatores de risco e prevalência de infecções cérvico-vaginais de mulheres HIV positivo comparadas a grupo controle e prevalencia de candidíase vulvovaginal em relação ao estado imunológico nas mulheres com HIV

Curitiba, 2016// 52 p.// (Dissertação Mestrado - Curso Medicina)

Tocoginecologia - Universidade Federal do Paraná

Orientador: Newton Sergio de Carvalho

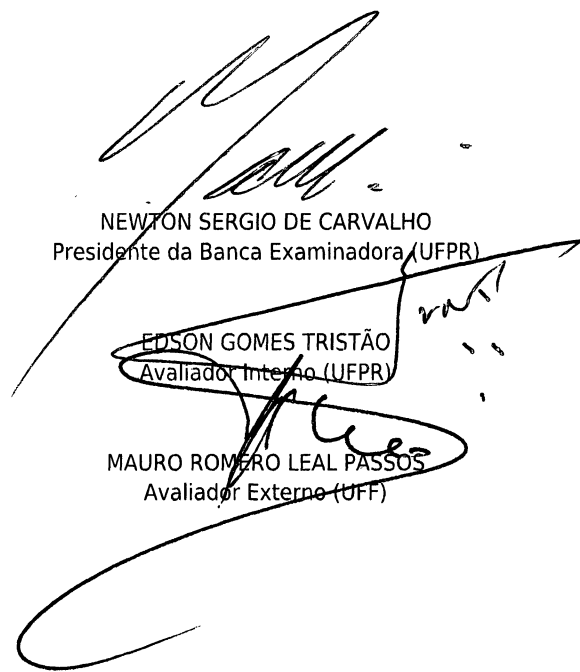
Descritores: 1. Microbioma vaginal. 2. Infecções cérvico-vaginais 3. HIV. 4.

Estado Imunológico

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCGINECOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **SOMAIA REDA**, intitulada: "**AValiação DO MEIO VAGINAL, FATORES DE RISCO E PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES CÉRVICO-VAGINAIS DE MULHERES HIV POSITIVO COMPARADAS A UM GRUPO CONTROLE E PREVALÊNCIA DE CANDIDÍASE VULVOVAGINAL EM RELAÇÃO AO ESTADO IMUNOLÓGICO NAS MULHERES COM HIV.**", após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO.

CURITIBA, 21 de Outubro de 2016.


NEWTON SERGIO DE CARVALHO
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

EDSON GOMES TRISTÃO
Avaliador Interno (UFPR)

MAURO ROMERO LEAL PASSOS
Avaliador Externo (UFF)

Dedico aos meus filhos, Tiago e Lucas, que me dão a força necessária para sempre continuar em frente.

Ao meu companheiro Gil, por todo seu amor, cuidado e paciência.

Aos meus pais pela vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, Sua presença constante em minha vida que a todo instante me mostra que vale a pena viver e acreditar que tudo é possível.

Ao professor Dr. Newton Sergio de Carvalho, por acreditar em mim, pela sua incansável ajuda e orientação e valiosa contribuição para a realização deste estudo.

A todas as mulheres que aceitaram participar dessa pesquisa, meu profundo respeito por suas histórias, aprendi muito ouvindo-as.

À minha colega Dra. Ana Cecília Spautz que gentilmente cedeu dados de seu estudo e contribuiu enormemente para a realização deste trabalho.

Aos professores do Mestrado que se dedicaram a nos ensinar e incentivar, muito obrigada.

Ao Vinicius Machado Mikosz, secretário do Programa de Pós-graduação da Tocoginecologia, sempre disposto a nos ajudar.

A todo corpo clínico e funcionários do Hospital Osvaldo Cruz, pela receptividade, respeito e carinho com que me receberam e trataram.

A equipe de enfermagem do ambulatório de Ginecologia, sempre tão gentis e prestativas.

Aos residentes e especializandos do Departamento de Tocoginecologia da UFPR, pela ajuda que me deram.

À Dra. Elizabeth Coltro e Mariana Azuma do Laboratório de Microbiologia do Hospital do Trabalhador, pela competência e dedicação.

À Maria José (Mazé) do CEP pela ajuda inestimável para a aprovação deste estudo.

A todos os meus amigos, familiares que me ajudaram em um momento bastante desafiador da minha vida, e entenderam minha ausência em tantas outras vezes.

RESUMO

A alteração do microbioma vaginal está associado a risco maior de infecção pelo HIV, sendo que este, afeta principalmente mulheres jovens em sua fase reprodutiva e a coinfeção com outras doenças do trato genital é bastante comum pois, a infecção ocorre principalmente pelo contato heterossexual desprotegido. O curso da infecção do HIV pode ser alterado pelas coinfeções e estas também sofrem alterações podendo ser agravadas pelo HIV. Este estudo teve por objetivo Avaliar dados epidemiológicos, aspectos do meio ambiente vaginal, fatores de risco e prevalência de agentes das infecções cérvico-vaginais em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana comparativamente a um grupo controle e avaliar a prevalência de candida vaginal em função do estado imunológico no grupo com HIV. Estudo transversal, investigou 97 mulheres HIV positivo entre 18 a 49 anos não grávidas, atendidas no ambulatório de infecções ginecológicas do Hospital de Clinicas- UFPr e as pacientes internadas no Hospital Oswaldo Cruz, de Curitiba-Paraná, dentro do período de janeiro de 2015 a janeiro de 2016. Conclui-se que as mulheres HIV positivo são jovens na maioria, no auge de sua vida sexual e reprodutiva com menor número de anos de estudo. O tabagismo teve predomínio neste grupo, assim como a drogadição, sendo o crack a droga mais usada. Houve alteração do meio ambiente vaginal nas mulheres HIV positivas, demonstrado pelo pH que se apresentou igual ou maior a 5. Não houve aumento da prevalência de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* e vaginose bacteriana. Foi identificado aumento da prevalência de candida vulvovaginal e entre aquelas com CD4<200/mm³ mostrou maior propensão em apresentar o fungo, onde também com a carga viral mais alta, se observou aumento significativo de candida. Os fungos mais prevalentes foram a *C. albicans* e *C. parapsilosis*.

Palavras-chaves: microbioma vaginal. Infecções cérvico-vaginais. HIV. Estado Imunológico.

ABSTRACT

Changes in the vaginal microbiome is associated with increased risk of HIV infection, and this affects mainly young women in their reproductive phase and co-infection with other diseases of the genital tract is quite common, as infection occurs primarily by unprotected heterosexual contact. The HIV infection course can be changed by coinfections as coinfections are modified and aggravated by HIV. This study aimed to evaluate epidemiological data, aspects of the environment vaginal environment, risk factors and prevalence of agents of cervicovaginal infections in women infected with the human immunodeficiency virus compared to a control group and assess the prevalence of vaginal candida yeast due to the immune status in the group with HIV. A cross sectional study investigated ninety-seven HIV-infected non-pregnant women between 18 and 49 years old assisted at the Hospital de Clinicas- UFPR's gynecologic infections ambulatory and hospitalized patients at the Hospital Oswaldo Cruz, Curitiba, Paraná, in the period between January 2015 and January 2016. In order to compare the clinical and epidemiological data, vaginal environment and prevalence of cervical-vaginal infections; a control group was enrolled, consisted by women between ages 18-49 originating from general gynecology ambulatories who were examined to conduct Pap-smears procedures, which were HIV-uninfected and participating in another study where the same data was collected. It is concluded that HIV-positive women are mostly young, at the peak of their sexual and reproductive life with fewer years of study. It was concluded that smokers were predominant within these HIV-infected women, as well as drug addiction, in which crack being the most used drug. There were changes in the vaginal environment of HIV-infected women, demonstrated by the pH that presented equal to or greater than 5. There was no increased prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *trichomonas* and bacterial vaginosis in HIV-infected women. It was identified increased prevalence of vulvovaginal candidiasis (VVC) and among those with CD4 < 200 / mm³ was shown greater propensity of presenting the fungus. Also with a higher viral load, it was observed a significant increase of VVC. The prevailing fungi found were *C. albicans* and *C. parapsilosis*.

Key words: Vaginal environment. Cervicovaginal infections. HIV. Immunological Status.

ABREVIATURAS

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

VB - Vaginose Bacteriana

ITS - Infecções de Transmissão Sexual

HSV2 - Herpes Simplex Vírus Tipo 2

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

CD4 - Linfócitos T CD4 positivo

CV - Carga Viral

VDRL-*Veneral Diseases of Reserch Laboratories*

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

TABELA 1 – SISTEMA DE SCORE DE NUGENT PELO ESFREGAÇO CÉRVICO-VAGINAL.....	22
QUADRO 1 – DESENHO DO ESTUDO	24
TABELA 2 – IDENTIFICAÇÃO E CONDIÇÕES DE HÁBITOS DE VIDA DAS MULHERES HIV POSITIVO COMPARADOS AO GRUPO CONTROLE, JAN. 2015-JAN. 2016.....	25
TABELA 3 – DADOS DA ATIVIDADE SEXUAL DAS MULHERES HIV POSITIVO COMPARADOS AO GRUPO CONTROLE, JAN. 2015-JAN. 2016	26
TABELA 4 – DADOS CLÍNICOS E MEIO AMBIENTE VAGINAL DAS MULHERES HIV POSITIVO COMPARADOS AO GRUPO CONTROLE, JAN. 2015-JAN. 2016	27
TABELA 5 – ANTECEDENTES DE AGENTES DAS INFECÇÕES GENITAIS EM MULHERES HIV POSITIVO COMPARADOS AO GRUPO CONTROLE, JAN. 2015-JAN. 2016	28
TABELA 6 – PREVALÊNCIA DE AGENTES INFECCIOSOS ASSOCIADOS - EXAMES REALIZADOS EM MULHERES HIV POSITIVO COMPARADOS AO GRUPO CONTROLE, JAN. 2015-JAN. 2016.....	28
TABELA 7 – VARIAÇÃO DE CARGA VIRAL E CD4 NAS MULHERES HIV POSITIVO JAN. 2015- JAN. 2016	29
TABELA 8 – TIPOS DE FUNGOS ENCONTRADOS JAN. 2015 – JAN. 2016	30
TABELA 9 – AVALIAÇÃO DA CANDIDA VULVOVAGINAL EM FUNÇÃO DA CV E CD4 JAN. 2015 -JAN. 2016.....	30
TABELA 10 – CVV E TIPOS DE FUNGOS EM FUNÇÃO AO ESTADO IMUNOLÓGICO JAN. 2015 – JAN. 2016	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
1.1.1 Infecção pelo HIV e suscetibilidade	12
1.1.2 Corrimentos Genitais.....	13
1.1.3 Clamídia e Gonorréia	14
1.1.4 Vaginose Bacteriana	14
1.1.5 Tricomoníase.....	15
1.1.6 Candidíase	16
1.1.7 Carga Viral e CD4	17
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL.....	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
2.2.1 Serão avaliados em relação ao controle os seguintes dados:	18
2.2.2 Avaliação de dados exclusivos do grupo de estudo (mulheres HIV positivo) em relação a:	18
3 MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1 APROVAÇÃO DO ESTUDO.....	19
3.2 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	19
3.3 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO.....	20
3.3.1 Entrevista e exame ginecológico	20
3.3.2 <i>Chlamydia trachomatis</i> e <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	20
3.3.3 Vaginose bacteriana e <i>trichomonas vaginalis</i>	20
3.3.4 Candida	21
3.3.5 Avaliação do meio ambiente vaginal – NUGENT e pH.....	21
3.3.6 Estado Imunológico (Carga Viral e CD4).....	22
3.3.7 Pesquisa de outras infecções associadas - Hepatites (B e C), Sífilis	22
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
3.5 DESENHO DO ESTUDO	23
4 RESULTADOS.....	25
4.1 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICOEPIDEMIOLÓGICAS	25
4.1.1 Identificação e condições de hábitos de vida	25
4.1.2 Dados da atividade sexual	25
4.1.3 Dados clínicos e meio ambiente vaginal.....	26
4.1.3.1 Antecedentes de ITS	27
4.1.4 Prevalência de Agentes de Infecções Associadas – Exames Realizados	28

4.2 PREVALÊNCIA DE CANDIDA VULVOVAGINAL AVALIADAS EXCLUSIVAMENTE NO GRUPO HIV POSITIVO E EM FUNÇÃO DO ESTADO IMUNOLÓGICO	29
4.2.1 Exames de Carga Viral e CD4	29
4.2.2 Tipos de fungos encontrados	29
4.2.3 Avaliação da candida vulvovaginal (CVV) em função da Carga viral e CD4.....	30
4.2.3.1 CVV e tipos de fungos em função ao estado imunológico	31
5 DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÕES	39
REFERÊNCIAS	40
ANEXO	45
APÊNDICES	48

1 INTRODUÇÃO

A incidência de mulheres contaminadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) está crescendo de forma global¹. Em 2005, 17.5 milhões de mulheres viviam com esta infecção, sendo um milhão a mais do que em 2003. Treze milhões e meio destas mulheres viviam na África. O crescente impacto da epidemia nas mulheres também é aparente no Sul e Sudeste asiático (onde existem quase dois milhões de mulheres infectadas), assim como no Leste Europeu e na Ásia Central. No Brasil, segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde de 2014, havia mais de 37.000 mulheres infectadas em 2005². A maioria das mulheres no mundo é infectada devido ao comportamento de risco do seu parceiro sexual sobre o qual tem pouco ou nenhum controle³. A infecção pelo HIV afeta mulheres principalmente em sua fase reprodutiva e a coinfecção com outras doenças do trato genital é bastante comum, visto que a infecção pelo HIV ocorre principalmente por contato heterossexual desprotegido (72% dos casos)^{4,7}.

A transmissão é maior de homens para mulheres, isso ocorre pelo fato do sêmen permanecer na vagina por 2-3 dias. Isto promove um longo período para que o vírus penetre nas barreiras da mucosa encontrando receptores apropriados na submucosa. Há maior facilidade do vírus penetrar o epitélio vaginal e também pela maior carga viral no sêmen que nas secreções vaginais^{7,8}. O microbioma vaginal alterado está fortemente associado a um risco maior de infecção pelo HIV, tanto de homens para mulheres como de mulheres para homens. Em mulheres com microbiota multibacteriana, isto é, a vaginose bacteriana (VB), com *score* de Nugent intermediário (*score* 4-6) ou maiores, estão associados a risco maior de infecção pelo HIV^{8,9}. Nesta metodologia de Nugent é avaliado o resultante da soma de valores diferenciados para a observação quantitativa de determinados morfotipos dos elementos identificados na bacterioscopia de Gram. Mulheres que tenham VB tem um potencial três vezes maior para a contaminação pelo HIV do que as mulheres que apresentam predominância de lactobacilos (*score* de Nugent 0-3).

Diversos outros fatores estão também envolvidos neste aumento de transmissão do vírus HIV, incluindo as infecções de transmissão sexual (ITS), rotura

epitelial vaginal e qualquer outro fator que provoque o aumento das citocinas inflamatórias¹⁰.

A maioria das infecções ginecológicas são infecções de transmissão sexual e está bem estabelecido que algumas delas têm participação na transmissão do vírus HIV, tanto aumentando a capacidade de transmissão quanto a aquisição^{4,11}. Às estas infecções estão associadas o aumento a susceptibilidade ao HIV por resultarem em diminuição da quantidade de lactobacilos na flora vaginal. Consequentemente a isto, ocorre perda da proteção do peróxido de hidrogênio (H₂O₂), quebra da continuidade da barreira epitelial por lesões na mucosa, recrutamento e estimulação de células susceptíveis à infecção pelo vírus por inflamação persistente ou por estimular a replicação do HIV^{4,7}. Por outro lado, acredita-se também que mulheres HIV positivas são mais propensas às ITS do que mulheres soronegativas. O aumento das citocinas inflamatórias no trato genital inferior também tem sido associado ao aumento da aquisição e da transmissão do HIV¹². A inflamação romperia a barreira epitelial vaginal, recrutando as células alvo, com a redução da secreção do peptídeo antimicrobial e, isto resultaria em um aumento da susceptibilidade às ITS⁹. Diversos estudos têm investigado a influência do manejo das ITS em relação à aquisição do HIV¹³. Em população da África do Sul, o tratamento de infecções bacterianas ou terapia para o herpes simplex vírus (HSV2) demonstrou ser ineficiente na redução da aquisição do HIV¹³. A presença do HIV parece aumentar a infectividade de algumas doenças, prolongando a duração da infecção ou mesmo alterando a apresentação clínica. Apesar de alguns estudos mostrarem aumento da carga viral do HIV quando na presença de ITS, há poucas evidências de que esse aumento transitório da viremia afete a progressão da doença ou progressão para AIDS⁴.

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1.1 Infecção pelo HIV e suscetibilidade

O poder de infecção do HIV deve-se a concentração do agente infeccioso e fatores fenotípicos. Acredita-se, por exemplo, que os subtipos B do HIV presente, nos Estados Unidos da América (EUA) não são tão infecciosos quanto os subtipos C e BC

(forma recombinante), presentes na África e China, respectivamente¹⁴. Já a suscetibilidade está relacionada com resistência hereditária, resistência inata e resistência adquirida. A hereditária tem, como exemplo, a deleção em um receptor de um gene, o que ocorre em uma percentagem pequena de pessoas brancas e esta deleção pode tornar mais difícil que essas pessoas adquiram a infecção. A resistência inata é em relação à composição da flora vaginal, que na África, por exemplo, tem menos lactobacilos, mais agentes anaeróbios e pode levar à maior infecção pelo HIV⁷. A resistência adquirida ainda não está muito bem elucidada, mas pode ser vista em profissionais do sexo que nunca adquiriram o vírus, mesmo expostas várias vezes⁸.

Além de outras coinfeções genitais, ectopia cervical e período menstrual, o estágio da doença pelo HIV pode aumentar o risco de transmissão, sendo que quanto maior a carga viral maior a chance de transmitir o vírus^{7,8}. Acredita-se que 50% dos casos de transmissão do HIV ocorram na fase aguda, já que poucos exames conseguem detectar a presença do vírus nas três primeiras semanas após o contágio. A fase aguda é o período com maior número de cópias virais no sêmen e caracteriza-se pela soroconversão⁸.

O trato genital inferior da mulher pode ser colonizado por diferentes tipos de bactérias. Em algumas mulheres o meio ambiente vaginal é predominantemente colonizado por *Lactobacillus sp.*, em outras mulheres tem como principal colonização a vaginose bacteriana (VB), condição esta em que os *Lactobacillus* não são predominantes mas sim, associação de várias bactérias. Esta microbiota bacteriana tem sido associada à aquisição de ITS e dentre elas, o HIV¹⁴. O pH vaginal normalmente varia entre 3,8 a 4,2, portanto pH ácido, resultado da presença dos *lactobacillus sp.* A medida que este meio ambiente vaginal é modificado pela presença de bactérias, este pH se torna alcalino, acima de 4,5, facilitando a contaminação de outras ITS.

Entre as principais coinfeções genitais que podem ocorrer nas pacientes portadoras do HIV pode-se encontrar as manifestações por úlceras ou corrimentos, sendo corrimento genital o objeto de estudo deste trabalho.

1.1.2 Corrimentos Genitais

Em relação às alterações que podem manifestar-se na forma de corrimentos

genitais, podemos citar a clamídia, gonorréia, vaginose bacteriana, tricomoníase e candidíase. As características de cada uma destas infecções e sua relação com a presença do HIV/AIDS trazem conotações próprias como se descreve a seguir.

1.1.3 Clamídia e Gonorréia

Infecção gonocócica é uma doença predominante em pessoas jovens e há presença de coinfeção por clamídia em até 40% dos casos. Há evidência clara entre a transmissão do HIV com a infecção gonocócica e por clamídia. As prevalências de infecção por clamídia e gonococo variam entre 9.7-16.2% e 1.3-2.7%, respectivamente, em mulheres com o HIV^{15,16}. Estes germes aumentam a susceptibilidade ao HIV em cerca de 2,6 vezes⁴.

O sítio primário de infecção é a membrana mucosa do endocérvice, uretra e reto. Grande parte destas infecções é assintomática, porém 10-20% podem desenvolver Doença Inflamatória Pélvica (DIP)⁴.

Ressalta-se a importância do diagnóstico precoce das cervicites, sobretudo nas mulheres com HIV. Habitualmente, neste grupo de mulheres, ocorre apresentação diferente, com sintomas mais severos, maior sensibilidade abdominal, contagem de células brancas menor, tendo mais chance de evoluir para abscesso tubo-ovariano, levando-as a necessitarem de maior período de internação hospitalar e mais intervenções cirúrgicas que nos pacientes sem HIV⁵.

1.1.4 Vaginose Bacteriana

Vaginose bacteriana (VB) é a principal causa de corrimento vaginal e apesar de não ser uma ITS, está relacionada com atividade sexual. A troca recente de parceiro e múltiplos parceiros sexuais são alguns dos fatores de risco para desenvolver a doença. É uma condição polimicrobiana, associada a um desequilíbrio na flora vaginal. Isto traz diminuição na quantidade de lactobacilos e crescimento de bactérias normalmente pouco prevalentes, principalmente a *Gardnerella vaginalis* e *Mycoplasma hominis*^{18,19}.

Há evidências de que mulheres com menor porcentagem de lactobacilos tem maior risco de adquirir uma ITS, inclusive HIV²⁰. Quando presente, a VB está

associada a um aumento de 1,4 vezes na susceptibilidade da mulher à infecção pelo HIV. Acredita-se que isso se deve à ocorrência de um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias que deixam os macrófagos mais susceptíveis à entrada do vírus HIV¹⁹. Estudos *in vitro* também mostraram que o H₂O₂ produzido pelos lactobacilos consegue eliminar o HIV. Uma vez que a prevalência de soropositividade para HIV está relacionada com a severidade da vaginose e com o grau de depleção de lactobacilos, pode-se afirmar que pH alcalino e a queda na produção de H₂O₂ favorecem a transmissão do vírus HIV⁴. Alguns estudos encontraram associação entre risco de soroconversão para HIV com anormalidades da flora vaginal e ausência de lactobacilos²⁰.

O grupo de microrganismos envolvidos na VB pode estar correlacionado com o HIV, isto foi demonstrado quando se evidenciou que a diminuição de lactobacilos e aumento do *M. hominis* pode aumentar em até 100 vezes os níveis de HIV genital. Este fator não foi observado na presença da *C.albicans*, sugerindo que diferentes microrganismos podem agir de maneiras diferentes em relação à presença do HIV¹⁹.

Para Basleiy *et al.*, dada a associação de VB com a aquisição do HIV mostrado em estudos anteriores, a elevada incidência de VB em populações africanas pode ser atribuído a alta proporção de infecções por HIV²¹.

1.1.5 Tricomoníase

A tricomoníase pode ser assintomática em algumas mulheres e em outras apresentar sintomas severos. Estima-se que a prevalência nas mulheres com HIV seja de 6 a 27%, com uma taxa de recorrência de 36%²² e está associada com maior risco de transmissão de HIV e de soroconversão²³. Assim como na VB, acredita-se que a tricomoníase promova aumento de citocinas pró-inflamatórias nas secreções vaginais, podendo afetar a suscetibilidade ao HIV¹⁹.

Cu-Uvin S *et al.* não encontraram diferenças relacionadas a carga viral de HIV ou contagem de células CD4 em relação à prevalência, incidência ou persistência da tricomoníase em um período de cinco anos. Isto sugere que para mulheres, a presença de infecção pelo HIV não resulta em aumento do risco de contrair tricomoníase²⁴.

1.1.6 Candidíase

O gênero *Candida sp.* compreende aproximadamente 200 espécies de leveduras, as quais reproduzem-se assexuadamente por brotamento. Classificada como fungo, saprófita, dimorfo, com virulência limitada, sendo encontrada na vagina em 20% de mulheres sadias assintomáticas^{20,25}.

Em mulheres HIV-positivas há um aumento na frequência e na severidade dos sintomas desencadeados pelo fungo^{8,26,25}. Merenstein *et al.* evidenciaram que, entre as pacientes HIV positivas a porcentagem de mulheres positivas para *Candidas sp* foi mais alta que entre o grupo controle de pacientes sem HIV²⁶. A *Candida sp* comumente coloniza o epitélio vaginal e oral em mulheres saudáveis de todas as idades, sendo que pelo menos 75% das mulheres vão ter uma infecção vaginal durante a vida²⁶. Há controvérsias de que a candidíase possa ser considerada como parte da microbiota vaginal. Estudos indicam que há uma prevalência de 10 a 20% de mulheres adultas assintomáticas com colonização vaginal de *Candida sp*²⁷. Fatores de risco comportamentais ou biológicos como o tabagismo, uso de contraceptivo oral, atividade sexual, diabetes ou uso de antibióticos podem propiciar alteração do meio ambiente vaginal predispondo a colonização de espécies de candida e consequentemente com infecção do epitélio vaginal²⁸.

Candidíase vaginal e infecção pelo vírus HIV estão intimamente associadas, sendo que a alta prevalência está correlacionada com o estado de imunossupressão que o HIV pode causar no hospedeiro^{7,25}. Essa prevalência varia de 54-61.9%, porcentagem maior que em mulheres não infectadas^{26,25}. Shifrin *et al*, em um estudo realizado em 1995 observaram haver relação entre a imunidade das mulheres infectadas pelo HIV e infecção por candida. Aquelas que apresentavam contagem de células CD4 menor que 200 células/mm³ tiveram um aumento de candidíase vulvovaginal em 8,2 vezes²⁹. Apalata *et al.* avaliaram em um estudo realizado em 2013 um aumento expressivo em candidíase vaginal sintomática em mulheres HIV positivas com CD4 abaixo de 200 células/mm³^{7,30}. O quadro crônico desta doença é uma queixa frequente no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV⁷. Assim como a candidíase vulvovaginal persistente, frequente e com fraca resposta a terapia é uma condição que pode levar a suspeita de infecção pelo HIV. Pode ser indicativa de um defeito na imunidade celular mediada, com um manejo clínico complicado²⁴. Em mulheres HIV

positivas é mais relevante a resistência aos azoles causadas pelas *candidas não-albicans sp*, particularmente em relação a *C. glabrata*. A resposta ao tratamento diminui em 50% sendo que a recorrência se torna comum²⁷.

1.1.7 Carga Viral e CD4

O HIV infeccioso é encontrado em infecções aguda nos primeiros sete a dez dias. Em algumas semanas a quantidade de vírus detectado no sangue é notadamente menor. O motivo desta queda na viremia está associado a reações imunológicas antivirais ativas¹⁴. A concentração do HIV no sangue aumenta substancialmente com a perda característica de células CD4, provocadas pela doença. O estado clínico e a progressão da doença nos indivíduos infectados são influenciados pelos níveis desta viremia. A ausência ou níveis muito baixos do RNA viral no plasma é um bom sinal prognóstico.³¹ É importante observar que o nível é bastante baixo em pacientes saudáveis sem terapia após 10 anos de infecção (sobreviventes de longo prazo). Um dos grandes avanços na pesquisa de HIV foi a descoberta de que seu principal receptor celular era a molécula CD4. O motivo do HIV desenvolver-se preferencialmente nos linfócitos CD4 foi elucidado através de sua ligação à superfície celular CD4. No HIV, a principal região de ligação d a molécula CD4 é a quarta porção conservada (C4) contígua à terminação carboxil da proteína viral gp120.^{4,31}

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar dados epidemiológicos, aspectos do meio ambiente vaginal, fatores de risco e prevalência de agentes das infecções cérvico-vaginais em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana comparativamente a um grupo controle e avaliar a prevalência de candida vaginal em função do estado imunológico no grupo com HIV.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Serão avaliados em relação ao controle os seguintes dados:

- a) clínicos e epidemiológicos associados a possíveis fatores de risco;
- b) aspectos do meio ambiente vaginal;
- c) prevalência dos agentes das infecções cervico-vaginais;
- d) prevalência de outras infecções de transmissão sexual associadas

2.2.2 Avaliações de dados exclusivos do grupo de estudo (mulheres HIV positivo) em relação a:

Prevalência e tipos de candida comparativamente ao estado imunológico (CD4 e carga viral).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 APROVAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi aprovado pela comissão científica do Departamento de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas em reunião departamental e na sequência pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas – Paraná-UFPPr sob número 44304415.40000.0096 (Anexo 1). Todas as participantes antes de qualquer procedimento do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

3.2 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

A seleção da amostra foi realizada com a inclusão de mulheres portadoras de HIV que correspondiam aos critérios de inclusão atendidas no ambulatório de infecções ginecológicas do Hospital de Clínicas e as pacientes internadas no Hospital Oswaldo Cruz, de Curitiba, Paraná, dentro do período de janeiro de 2015 a janeiro de 2016.

Foram selecionadas 103 mulheres HIV positivas, sendo que destas uma foi eliminada por perda dos dados de carga viral e CD4, três devido a estarem menstruadas no momento do exame ginecológico não retornando para nova coleta e duas terem desistido de participar do estudo, perfazendo um total de 97 as que foram incluídas.

Critérios de Inclusão: Foram incluídas mulheres de 18 a 49 anos, com resultado positivo para infecção pelo HIV, atendidas nos referidos serviços, não grávidas e que aceitaram participar do estudo.

Critérios de Exclusão: pacientes que não apresentassem resultados de CV e CD4 ou menstruadas na ocasião da coleta ou que desistiram de participar da pesquisa.

Para comparação dos dados clínicos e epidemiológicos, meio ambiente vaginal, prevalência das infecções cervico-vaginais e infecções associadas, foi utilizado grupo controle constituído por mulheres entre 18 a 49 anos incluídas em uma série histórica provenientes de ambulatório de ginecologia geral que consultaram para

reavaliação ou coleta de exame Papanicolau, sendo HIV negativo e participantes de outro estudo ocorrido no mesmo período e onde os mesmos dados protocolares foram coletados.

3.3 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

3.3.1 Entrevista e exame ginecológico

Entrevista face a face, com duração de 20 minutos foi conduzida por um único avaliador, através da utilização de questionário contendo dados sociodemográficos, epidemiológicos e clínicos (Apêndice B) tais como: idade, estado civil, anos de estudo, tabagismo, drogadição, frequência da atividade sexual, uso de preservativo, número de gestações e informações de história pregressa de ITS.

Após a entrevista, foi realizado exame ginecológico onde foi avaliado por examinador único, alterações da vulva e vagina, aspecto da secreção vaginal e cervical, visualização do JEC com a quantificação de 0 (zero), -1, -2, -3. Coletado secreção de endocervice e de parede vaginal para realização de exames com o intuito de rastreamento dos microorganismos das infecções cervico-vaginais.

3.3.2 *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*

PCR: coletado com escova *cito-brush* do material da endocervice e colocado em meio líquido próprio, sendo encaminhado para o laboratório de Biologia Molecular da Universidade Federal do Espírito Santo e Citolab. Todas as amostras foram analisadas pelo sistema automatizado de PCR em tempo real denominado de COBAS® 4800 CT/NG TEST (ROCHE MOLECULAR DIAGNOSTICS).

3.3.3 Vaginose bacteriana e *trichomonas vaginalis*

Pesquisados através da bacterioscopia: realizado esfregaço em lâmina de microscopia do material retirado de parede vaginal com espátula de Ayre. Corado a lâmina pela técnica de Gram e realizado a leitura do mesmo no laboratório de

microbiologia do Hospital do Trabalhador. Na microscopia foi pesquisada a presença de *trichomonas vaginalis*, *clue cels* e realizado a avaliação para vaginose bacteriana através do sistema de classificação, conhecido como gradiente de Nugent.

3.3.4 Candida

No exame especular, foi coletado material da parede vaginal com “swab” esterilizado e semeado imediatamente em Agar *Sabouraud* Dextrose.

Os tubos de Agar *Sabouraud* foram incubados em estufa a temperatura de 25°C por até 14 dias. Exames macroscópicos diários da superfície do meio foram realizados para verificar o aparecimento de colônias de leveduras. A presença do crescimento de levedura foi confirmada pela pesquisa microscópica através da Coloração de Gram. As colônias de levedura foram inoculadas em placas de Agar cromogênico para *Candida* (CHROMAGAR CANDIDA) para identificação presuntiva e verificação da pureza do isolado. O antifungigrama e a identificação de todos os isolados foi realizada pelo sistema automatizado VITEK® 2 (BIOMERIEUX CLINICAL DIAGNOSTICS).

3.3.5 Avaliação do meio ambiente vaginal – NUGENT e pH

Nesta metodologia é avaliado na bacterioscopia o resultante da soma de valores diferenciados para a observação quantitativa de determinados morfotipos dos elementos identificados na bacterioscopia de Gram. Pelo gradiente de Nugent foi caracterizado o tipo de microbiota vaginal com base na quantidade de lactobacilos presente no material. Através da análise do gradiente de Nugent a microbiota vaginal foi classificada em: tipo I- predomínio de pelo menos 85% de lactobacilos; tipo II- equilíbrio entre lactobacilos e microbiota cocoide; ou tipo III- ausência quase completa de lactobacilos com presença de microbiota cocoide. Na somatória, os valores de 0 a 3 é negativo, 4 a 6 intermediário, sendo que com a presença de *gardnerella* o torna positivo e 7 a 10 positivo (Tabela 1).^{32,33}

O pH Vaginal foi avaliado com fita pH-Fix 0-14 (MACHEREY-NAGEL) colocado a fita de pH em contato com a parede vaginal por dez segundos e após retirá-la, foi realizada a leitura pelo examinador comparativamente a um padrão

colorimétrico estabelecido pelo fabricante.

TABELA 1 – SISTEMA DE SCORE DE NUGENT PELO ESFREGAÇO CÉRVICO-VAGINAL

score ⁽²⁾	Morfotipos lactobacilos	Gardnerella e Bacteroides spp. Morfotipos ⁽¹⁾	Bastonetes gram variável curvos
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ou 2+
2	2+	2+	3+ ou 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

FONTE: Nugent et al., 1991, p. 298³⁸.

NOTAS: valores: 0 – 3 – negativo; 4 – 6 = intermediário, se houver presença de clue cells = positivo. 7 -10 positivo.

⁽¹⁾Morfotipos são marcados como o número médio visto por imersão em óleo campo. Pontuação total = Lactobacilos + *G. vaginalis* e Bacteroides spp. + hastes curvas.

⁽²⁾ 0, não morfotipos presentes; 1, <1 morfotipo presente; 2, 1-4 morfotipos presentes; 3, 5 a 30 morfotipos presentes; 4, 30 ou mais morfotipos presente.

3.3.6 Estado Imunológico (Carga Viral e CD4)

Estes exames foram realizados pelo Laboratório Central do Estado – Pr (LACEN), Laboratório da Prefeitura de Curitiba ou pelo Laboratório do Hospital de Clínicas – UFPr. A quantificação de Carga Viral foi feita através da Biologia Molecular. O CD4 foi quantificado pela técnica de imunofenotipagem, exames estes realizados não superior de 3 meses prévios a coleta dos exames para a pesquisa dos exames cervicovaginais.

3.3.7 Pesquisa de outras infecções associadas - Hepatites (B e C), Sífilis

Estes exames foram realizados pelos mesmos laboratórios que avaliaram o estado imunológico. Para os exames de hepatite (B ou C), foi usada a sorologia pela técnica denominada MEIA, e caso o resultado fosse positivo, este material era encaminhado para o laboratório de Biologia Molecular para a determinação da carga viral. Para investigação de Sífilis foi realizado teste não treponêmico quantitativo pela técnica de VDRL e qualitativo pela técnica de FTA-abs.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise apresentada a seguir foi realizada com base em uma amostra de 97 mulheres portadoras de HIV (Grupo Caso) e 112 mulheres sem HIV (Grupo Controle).

Para a comparação dos grupos caso e controle, em relação a variáveis quantitativas, foi considerado o “Teste T de *Student*” para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*. Em relação a variáveis qualitativas as comparações foram feitas usando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS *Statistics* v.20.

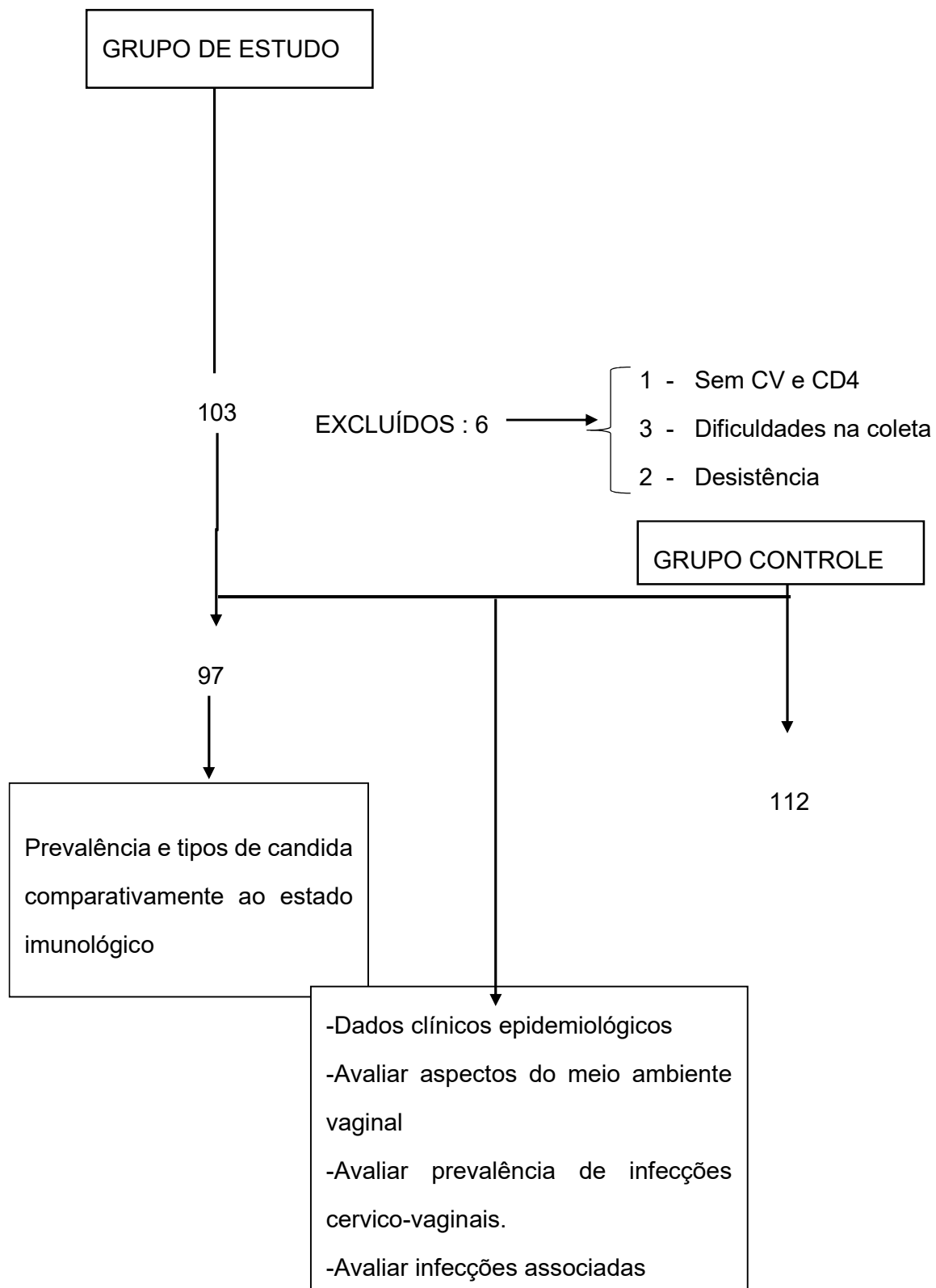
Para cada uma das variáveis qualitativas foi usado o teste exato de *Fisher* ou teste de Qui-quadrado.

3.5 DESENHO DO ESTUDO

Os dados foram separados em dois grupos:

- comparação entre grupo de mulheres HIV positivo e um controle onde foram analisados, dados epidemiológicos, aspectos do meio ambiente vaginal e pH e prevalência de agentes das ITS;
- avaliação de dados exclusivamente no grupo de estudo, estes em comparação ao estado imunológico níveis de CV e CD4: dados clínicos epidemiológicos. Esta descrição está demonstrada no Quadro 1 a seguir:

QUADRO 1 – DESENHO DO ESTUDO



4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS

4.1.1 Identificação e condições de hábitos de vida

A mediana da idade do grupo caso 37 anos e do controle foi de 34 anos.

A mediana de anos de estudo do grupo caso foi de 8 anos sendo que do controle foi de 11 anos.

O estado civil do grupo caso e do grupo foram semelhantes estando em união 54,5% e 59,8%, respectivamente.

O hábito tabágico do grupo caso foi significativamente maior que do controle, 27,8% e 11,6%, respectivamente o mesmo ocorrendo em relação ao uso de drogas ilícitas que no grupo caso foi de 33,0% e no grupo controle foi de 1,8. Estes dados estão descritos na tabela 2.

TABELA 2 – IDENTIFICAÇÃO E CONDIÇÕES DE HÁBITOS DE VIDA DAS MULHERES HIV POSITIVO COMPARADOS AO GRUPO CONTROLE, JAN. 2015-JAN. 2016

CARACTERÍSTICA	CASO n=97 (%)	CONTROLE n=112 (%)	VALOR DE P
Idade (mediana)	37	34	0,0053
Anos de estudo (mediana)	8	11	<0,001 ^(*)
Estado civil			0,485
Sem parceiro	39 (40,2)	51 (45,5)	
Em união	58 (59,8)	61 (54,5)	
Hábito tabágico	27 (27,8)	13 (11,6)	0,004 ^(*)
Drogas ilícitas	32 (33,0)	2 (1,8)	<0,001 ^(*)

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA/HC/UFPR (SIGO) E HOC

Nota: (*) significativa

4.1.2 Dados da atividade sexual

Quando perguntado sobre o número de parceiros no último ano até o momento da entrevista, em ambos os grupos o percentual foi semelhante, a maioria apresentava de um a dois parceiros sexuais em 81,5% no grupo caso e no controle o

resultado foi de 92,7%. A frequência da atividade sexual durante a semana no grupo caso foi 23,7% em quatro ou mais relações sexuais e no controle foi de 4,5% e em mais de 10 relações sexuais na semana o grupo caso apresentou 3,1% e nenhum no controle. O uso de preservativo foi relevante para o grupo caso pois 71,2% o usavam e o grupo controle, 35,7% faziam este uso. Quando questionado sobre se já havia gestado alguma vez no grupo caso, 93,8% responderam que sim e no grupo controle 58,9%, com relevância estatística. Os dados são mostrados na tabela 3.

TABELA 3 – DADOS DA ATIVIDADE SEXUAL DAS MULHERES HIV POSITIVO COMPARADOS AO GRUPO CONTROLE, JAN. 2015-JAN. 2016

CARACTERÍSTICA	CASO n=97 (%)	CONTROLE n=112 (%)	VALOR DE P
Número de parceiros sexuais no último ano			0,022
0	14 (14,4)	8 ^(**) (7,3)	
1 a 2	79 (81,5)	101 (92,7)	
Maior que 2	4 (4,1)	0 (0,00)	
Número de relações sexuais por semana			<0,001 ^(*)
0	2 (2,1)	21 (18,8)	
1 a 3	72 (74,2)	86 (76,8)	
4 a 10	20 (20,6)	5 (4,5)	
Maior que 10	3 (3,1)	0 (0,0)	
USO DE PRESERVATIVO			<0,001 ^(*)
Sim	69 (71,2)	40 (35,7)	
Gestação			<0,001 ^(*)
Sim	91 (93,8)	66 (58,9)	

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOC GINECOLOGIA/HC/UFPR (SIGO) E HOC

Nota: ^(*) significativa

^(**) em três pacientes não constava este dado

4.1.3 Dados clínicos e meio ambiente vaginal

No exame ginecológico observou-se que o grupo caso apresentou menos ectopia cervical que as pacientes do grupo controle, sendo JEC -2 no grupo caso em 8,2% e controle com 16,1% ($p= 0,002$). Referente a VB, observa-se que não houve diferença estatística entre os grupos, sendo caso com 9,3% e controle 13,4%. Quanto a aferição do pH entre os grupos, observando os valores de pH 4,3 a 5 com 52,6% no

grupo caso e 71,4% no grupo controle e em pH maior ou igual a 5 no grupo caso foi de 33,0% e no controle 8,9% ($p<0,001$). Na avaliação do Nugent, o tipo I, grupo caso com 73,7% e controle 78,8%; observa-se que no valor intermediário (tipo II), houve prevalência maior no grupo com HIV, este com 23,2% e controle com 8%, Nugent tipo III, prevalência maior no controle com 13,3% e caso com 3,2%, com relevância estatística. Estes dados estão descritos na tabela 4.

TABELA 4 – DADOS CLÍNICOS E MEIO AMBIENTE VAGINAL DAS MULHERES HIV POSITIVO COMPARADOS AO GRUPO CONTROLE, JAN. 2015-JAN. 2016

CARACTERÍSTICA	CASO n=97 (%)	CONTROLE n=112 (%)	VALOR DE P
Presença de ectopia			0,002
-3	1 (1,0)	3 (2,7)	
-2	8 (82,0)	18 (16,1)	
-1	23 (23,7)	46 (41,1)	
0	65 (67,0)	45 (40,2)	
VB	9 (9,3)	15 (13,4)	0,391
Ph			<0,001 ^(*)
Menor ou igual a 4,2	14 (14,4)	22 (19,6)	
4,3 a 5	51 (52,6)	80 (71, 4)	
Maior que 5	32 (33,0)	10 (8,9)	
Nugent			0,001 ^(*)
0 – 3	70 (73,7)	89 (78,8)	
4 – 6	22 (23,2)	9 (8,0)	
7 – 10	3 (3,2)	15 (13,3)	

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA/HC/UFPR (SIGO) E HOC

Nota: (*) significância

4.1.3.1 Antecedentes de ITS

No questionamento se tiveram alguma ITS em sua história pregressa, o grupo caso respondeu sim em 32% e o grupo controle 44,6%. Herpes foi referido pelo grupo caso em 25,8% e nenhum relato controle. Em ambos os grupos houve incidência maior de HPV em relação as outras ITS sendo no grupo caso 58,1% e no grupo controle 84%. A prevalência de gonorreia foi semelhante entre os dois grupos, 9,7% no grupo caso e 8% no grupo controle. *Trichomonas vaginalis* não foi referida no grupo caso e no grupo controle foi referida por 2%. Estes dados estão

demonstrados na tabela 5.

TABELA 5 – ANTECEDENTES DE AGENTES DAS INFECÇÕES GENITAIS EM MULHERES HIV POSITIVO COMPARADOS AO GRUPO CONTROLE, JAN 2015-JAN 2016

CARACTERÍSTICA	CASO n=97 (%)	CONTROLE n=112 (%)	VALOR DE P
ITS (história pregressa)			0,0066
Sim	31 (32,)	50 (44,6)	
Não	66 (68,0)	62 (55,4)	
Tipos de ITS (história pregressa)	n=50 (%)	n=62	
Herpes	8 (25,8)	0 (0,0)	<0,001 ^(*)
HPV	18 (51,8)	42 (84,0)	0,018
Gonorréia	3 (9,7)	4 (8,0)	1,0
Trichomonas	0 (0,0)	1 (2,0)	1,0

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA/HC/UFPR (SIGO) E HOC

NOTA: (*) significância

4.1.4 Antecedentes de Agentes de Infecções Associadas – Exames Realizados

Observa-se na tabela abaixo que a candidíase vulvovaginal apresenta prevalência expressiva no grupo caso (41,2%) e no controle foi de 3,6%. Em relação a sífilis, esta esteve presente em 19,4% com HIV e 8,0% grupo controle. Quanto a avaliação da hepatite B obteve-se que 12,9% no grupo caso apresentou a infecção e nenhum caso no controle. A clamídia foi positiva em 4,12% no grupo caso e 3,6% no grupo controle, sem diferença estatística. Estes dados são mostrados na tabela 6.

TABELA 6 – PREVALÊNCIA DE AGENTES INFECCIOSOS ASSOCIADOS - EXAMES REALIZADOS EM MULHERES HIV POSITIVO COMPARADOS AO GRUPO CONTROLE, JAN 2015-JAN 2016

RESULTADOS DE EXAMES	CASO N (%)	CONTROLE N (%)	VALOR DE P
Candida	40 (41,2)	4 (3,6)	<0,001 ^(*)
Sífilis	6 (19,4)	4 (8,0)	0,170
Hepatite B	4 (12,9)	0 (0,0)	0,019 ^(*)
Clamídia	4 (4,12)	4 (3,60)	1,0

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA/HC/UFPR (SIGO) E HOC

NOTA: (*) significância

4.2 PREVALÊNCIA DE CANDIDA VULVOVAGINAL AVALIADAS EXCLUSIVAMENTE NO GRUPO HIV POSITIVO E EM FUNÇÃO DO ESTADO IMUNOLÓGICO

4.2.1 Exames de Carga Viral e CD4

A carga viral foi dividida em três grupos sendo acima de 10.000 cópias encontrado em 33%, entre 20 a 9.999 cópias em 37,1% e não detectável ou abaixo de 20 cópias em 29,9%. O CD4 também foi dividido em três grupos sendo abaixo de 200 em 36,1%, entre 200 a 349 em 15,5% e acima de 350 48,5%. Demonstrados na tabela 7.

TABELA 7 – VARIAÇÃO DE CARGA VIRAL E CD4 NAS MULHERES HIV POSITIVO JAN. 2015- JAN. 2016

CARGA VIRAL	N= 97	(%)
ND ou <20	29	(29,9)
20 a 9999	36	(37,1)
10.000 ou mais	32	(33,0)
CD4	N= 97	(%)
<200	35	(36,1)
200 a 349	15	(15,5)
550 u mais	47	(48,5)

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA/HC/UFPR (SIGO) E HOC

4.2.2 Tipos de fungos encontrados

A candidíase vulvovaginal foi encontrada em 41,2% da amostra. Analisando os tipos de fungos, o mais prevalente entre as mulheres investigadas foi *C.albicans* com 47,5%, seguido de *C.parapsilosis* achado em 22,5% da amostra, *C.krusei* foi encontrado em 12,5% e a *C.glabrata* em 10% das mulheres investigadas, sendo demonstrados na tabela 8.

TABELA 8 – TIPOS DE FUNGOS ENCONTRADOS JAN. 2015 – JAN. 2016

Tipo de fungo	N	%
<i>C. krusei</i>	5	12,5
<i>C. albicans</i>	19	47,5
<i>C. tropicalis</i>	1	2,5
<i>C. famata</i>	1	2,5
<i>C. parapsilosis</i>	9	22,5
<i>C. guilhiemondie</i>	1	2,5
<i>C. glabrata</i>	4	10,0
Total	40	100

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA/HC/UFPR (SIGO) E HOC

4.2.3 Avaliação da candida vulvovaginal (CVV) em função da Carga viral e CD4

Apresentavam CVV 24,1% com CV não detectável; 47,2% com CV de 20 a 9.999 e 46,9% igual ou acima de 10.000 cópias. Observa-se significância estatística a presença de candida vulvovaginal quando comparado CV ND ou <20 e carga viral até 9.999 ($p=0,036$). Em relação ao CD4 das 35 pacientes HIV positivo com CD4 menor que 200/mm³, 54,3% apresentaram candida e 45,7% não. Entre as 57 mulheres sem candida deste grupo, 71,92% apresentaram CD4 maior que 200/mm³. Estes dados descritos na tabela 9.

TABELA 9 - AVALIAÇÃO DA CANDIDA VULVOVAGINAL EM FUNÇÃO DA CV E CD4 JAN. 2015 -JAN. 2016

CVV em função da carga viral	valor de $p=0,080$ nd ou < 20x 20 a 9999 $p=0,036^{(*)}$ nd ou < 20x10.000 $p=0,069$		
CVV	Nd ou < 20	Carga viral 20 a 9999	10.000 ou mais
Sim	7 24,1%	18 50,0%	15 46,9%
CVV em função do CD4	Valor de $p: 0,057$		
CVV	CD4		
	<200	200 ou mais	
Não	16 45,7%	41 66,1%	
Sim	19 54,3%	21 33,9%	

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA/HC/UFPR (SIGO) E HOC

NOTA: ^(*) significância

4.2.3.1 CVV e tipos de fungos em função ao estado imunológico

Na tabela abaixo pode-se observar a distribuição das diferentes espécies de candidas relacionadas com o valor da Carga Viral e com o nível de CD4. A *C. albicans* foi prevalente em todos os níveis de CV e a *C. parapsilosis* foi a segunda mais prevalente. Em relação ao CD4, observa-se que com contagem abaixo de 200mm³ a *C. albicans* é a mais prevalente. Foi avaliado separadamente cada espécie de candida em relação a CV presente em qualquer quantidade e não detectável porém, este dado não mostrou significância (Apêndice 3). Estes dados estão demonstrados na Tabela 10.

TABELA 10 – CVV E TIPOS DE FUNGOS EM FUNÇÃO AO ESTADO IMUNOLÓGICO JAN. 2015 – JAN. 2016

TIPO DE FUNGO	ND ou <20	CARGA VIRAL 20 a 9999	10.000 ou mais
<i>C. krusei</i>		4 22,2%	1 6,7%
<i>C. albicans</i>	3 42,9%	7 38,9%	9 60,0%
<i>C. tropicalis</i>			1 6,7%
<i>C. famata</i>			1 6,7%
<i>C. parapsilosis</i>	1 14,3%	5 27,8%	3 20,0%
<i>C. guilhiemondie</i>		1 5,6%	
<i>C. glabrata</i>	3 42,9	1 5,6%	
TIPO DE FUNGO/CANDIDA	CD4		
	<200	200 a 349	350 ou mais
<i>C. krusei</i>	3 15,8%		2 12,5%
<i>C. albicans</i>	10 52,6%	2 40,0%	7 43,8%
<i>C. tropicalis</i>	1 5,3%		
<i>C. famata</i>	1 5,3%		
<i>C. parapsilosis</i>	3 15,8%		
<i>C. guilhiemondie</i>		1 20,0%	
<i>C. glabrata</i>	1 5,3%	1 20,0%	2 12,5%
Total	19	5	16

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA/HC/UFPR (SIGO) E HOC

5 DISCUSSÃO

Dados epidemiológicos foram considerados relevantes neste estudo. Dentre os principais, foram avaliados o comportamento sexual e os hábitos de vida nos dois grupos, pacientes HIV positivo, grupo caso e das pacientes HIV negativo (grupo controle).

Do total de 97 pacientes estudados no grupo caso e 112 no grupo controle foi constatado no que se refere ao perfil epidemiológico que são pacientes jovens no auge de sua vida sexual reprodutiva. A mediana da idade do grupo caso 37 anos e do grupo controle foi de 34. Dados de epidemiologia do Ministério da Saúde, quando se comparam as faixas de idades de homens e mulheres infectadas por transmissão heterossexual de 2010 a 2013, há predomínio das mulheres entre adolescentes e jovens. Talvez a mediana de idade deste estudo fosse menor se fosse incluído mulheres com idade inferior a 18 anos.³⁴

A mediana referente ao período de anos de estudo nas de mulheres HIV foi de 8 anos e no grupo controle foi de 11 anos. Alguns estudos relatam que as mulheres acometidas são mais empobrecidas e menos escolarizadas em relação aos demais segmentos populacionais, este fator pode estar relacionando com a precocidade sexual, gravidez em maior número e uso de drogas ilícitas.^{35,36}

Os hábitos de vida são primordiais no desenvolvimento de patologias, e, o tabaco é considerado a primeira causa de morbidade e mortalidade evitáveis, afetando todo o organismo humano.³⁷ O hábito tabágico foi avaliado nos dois grupos, revelando que 27,8% das mulheres HIV positivo fizeram uso de tabaco e 11,6% das mulheres do grupo controle. Segundo estudo realizado por MARTINEZ *et al.*, existe uma correlação entre a imunidade das pacientes HIV positivo, o hábito tabágico e o desenvolvimento de candidíase, o que se observa na prevalência desse grupo com HIV.³⁸

Dentre as mulheres com HIV, 33% afirmaram terem usado drogas ilícitas, em contrapartida apenas 1,8% do grupo controle ($p < 0,001$) o fizeram. Este dado mostra a importância deste comportamento em relação à transmissão do vírus. As drogas mais usadas foram crack 46,9%; maconha 40,6%; cocaína 31,2%. Existe relação estreita entre os usuários de drogas ilícitas com o aumento das ITS dentre

elas o HIV. O sexo, por vezes usado como moeda de troca para o seu consumo, tem como consequência aumento da promiscuidade e a possibilidade de contaminação por ITS.^{27,39} Estes dados estão de acordo com o estudo realizado em nosso meio de gestantes HIV positivo que referiram o uso de crack em 7,2%.^{40,50}

Com relação a quantidade de parceiros, 23,7% das mulheres HIV positivo afirmaram terem tido mais de 10 parceiros sexuais durante a vida, porém 49,5% referiram no máximo 4 parceiros na vida, portanto a orientação para diminuir o número de parceiros sexuais ou permanecer em monogamia, como forma única de prevenção das IST (Aids), não é de muita valia para as mulheres se elas não usarem o preservativo concomitante, sendo que por vezes a questão está relacionada à convivência com parceiro pertencente a um grupo de risco.⁴¹

A respeito da quantidade de relações sexuais por semana de forma habitual, tem-se que 23,7% do grupo caso tem quatro ou mais relações sexuais por semana e no grupo controle 4,5% ($p < 0,001$). Este dado pode não demonstrar a realidade podendo ser ainda maior, pois, muitas das mulheres com HIV encontravam-se doentes e acamadas com dificuldade para a prática sexual.

O uso de preservativo foi relevante para o grupo caso 71,2% em relação ao grupo controle 35,7%. Isto mostra o cuidado pós-doença, pela maioria das mulheres com HIV para não transmitir o vírus ao parceiro sexual. O uso de preservativo foi mais frequente após o diagnóstico da doença.

Em se tratando de gestação, tem-se que 93,8% no grupo caso e 58,9% do grupo controle tiveram pelo menos uma gravidez até o momento da entrevista ($p=001$). Tem-se no Brasil estatisticamente através de estudo realizado, que 45% das gestações ocorridas não são planejadas.⁴² Um dos resultados do sexo sem proteção, é a gravidez mesmo quando não intencional ou desejada, evoca interpretações positivas, como confirmação de potência, fertilidade, consolidação de um relacionamento. Ao contrário, a infecção pelo HIV costuma ter conotações negativas, sendo objeto de estigma e exclusão social. No entanto em ambos os casos a prevenção seria o uso de preservativo. Porém, nem todas as mulheres percebem igualmente a necessidade sobre esta dupla proteção, gravidez e AIDS.³⁶

Avaliando-se os dados clínicos de ambos os grupos, observa-se que o grupo caso apresenta menor observação de ectopia, (JEC -2= 8,2%) do que o grupo controle

(JEC -2= 16,1%), isto pode ser explicado pela observação macroscópica de hipotrofia genital na coleta dos exames nas mulheres com HIV. SOBEL, em seu trabalho de 2002, comenta o fato de muitas mulheres com AIDS, devido a doença, diminuírem sua atividade sexual e apresentarem deficiência do estrogênio. O fato de diminuir este hormônio reduz a exposição do epitélio endocervical (ectrópio). Provavelmente se esta pesquisa fosse realizada somente com portadoras do vírus e não doentes (AIDS), este resultado poderia ser diferente.²⁷

Houve relevância estatística em relação ao pH sendo que com a medida entre 4,3 e 5,0, foi presente em 52,6% das mulheres com HIV e 71,4% do controle. Níveis com medida maior ou igual a 5, no grupo caso foi de 33% e apenas em 8,9% no controle. Nestes níveis de pH mais elevado pode ocorrer alteração do meio ambiente vaginal, podendo estar relacionada a infectividade do HIV. O pH ácido previne a proliferação de microrganismos potencialmente patogênicos. Algumas espécies de *Lactobacillus* produzem peróxido de hidrogênio e bacteriocinas que protegem o meio vaginal de possíveis infecções.⁴³ Isto é reforçado quando observamos o resultado do Nugent, pois o Tipo II foi prevalente no grupo caso, com 23,2% e 8% no controle. No Tipo III, no grupo caso foi de 3,2% e no controle 13,3%. Vale lembrar que algumas destas mulheres com HIV, estavam internadas e em uso de antibiótico no momento da coleta do exame, isto altera o meio ambiente vaginal, com a eliminação da microbiota multibacteriana que poderia mudar o *score* de Nugent.³⁹ O mesmo fato foi observado na investigação de *Trichomonas vaginalis* onde não se encontrou diferença estatística entre os grupos. Estudo no Kenia de McCLELLAND *et al.* foi mostrado que a tricomoníase está associada ao aumento de infecção pelo HIV em uma vez e meia.⁴⁴ A pesquisa da vaginose bacteriana também não mostrou diferença estatística entre os grupos estudados sendo no grupo caso 9,3% e no grupo controle 13,4%. Provavelmente, como anteriormente referido, pelo uso de antibióticos. Segundo, BAISLEY, na população africana, existe prevalência elevada de BV em mulheres infectadas pelo HIV, sendo a VB um facilitador na aquisição do HIV pela alteração do meio ambiente vaginal.²¹

No que se refere aos antecedentes de ITS das mulheres com HIV foi de 32% e no grupo controle 44,6%. Acredita-se que este dado possa refletir o acesso limitado ao serviço de saúde por essas mulheres HIV positivo. Habitualmente, por serem

menos escolarizadas com gestações em idade precoce, podem levá-las a serem menos cuidadosas com sua saúde. Isto traz por vezes, subnotificação das ITS.³⁶

As mulheres de ambos os grupos, quando questionadas sobre se já haviam apresentado alguma vez ITS antes da entrevista, observou-se que a clamídia não aparece em nenhum dos grupos. Sabe-se que a rede pública de saúde de Curitiba não realiza exame específico para clamídia e o exame de Papanicolau tem baixa capacidade de suspeição de clamídia e infecção gonocócica. Alguns estudos referem que a Infecção gonocócica é uma doença predominante em pessoas jovens e há presença de co-infecção por clamídia em até 40% dos casos. Há evidência clara entre a transmissão do HIV com a infecção gonocócica e por clamídia.^{4,17}

Neste estudo, o HSV2 foi relatado por 25,8% no grupo caso e nenhum relato no grupo controle. YI, refere em seus estudos uma estreita relação do HSV2 e HIV.⁴⁵ O HPV apresentou prevalência na história pregressa de 58,1 no grupo caso e 84.0% no grupo controle, isto é explicado pelo fato do grupo controle ser derivado de ginecologia geral com encaminhamento direcionado para reavaliação ou mesmo exame de Papanicolau.

Nos exames realizados para investigação de infecções associadas, constatou-se que a hepatite B foi positiva em 12,9% das mulheres HIV positivo e nenhum caso no grupo controle. Isto pode ser explicado pelo fato de que a vacina da hepatite B é realizada ao nascimento e completa-se o esquema vacinal até 6 meses de vida desde 1989, pelo Ministério da Saúde. Assim, conferindo imunidade a grande parte da população. Os índices elevados observados no grupo HIV podem ser explicados possivelmente, pela associação a drogadição ou a transmissão sexual concomitante e também devido ao meio em que vivem. Algumas destas mulheres com HIV vêm de famílias desestruturas, com pais usuários de drogas, e que tem cuidados precários com seus filhos, não realizando por vezes, a vacinação.

Sífilis esteve presente em 19,4% no grupo caso e 8% no grupo controle. Esta prevalência maior pode estar relacionada ao maior número de parceiros e também por ser frequente a associação de ITS, sendo esta uma doença que infelizmente, está em ascensão no Brasil desde 2006. Segundo o Boletim epidemiológico de 2015 sobre a sífilis do Ministério da Saúde, observa-se que em 2013, em todas as regiões foi observado um aumento considerável na notificação de sífilis em gestantes em relação

ao ano anterior, variando entre 14,8% (Nordeste) e 44,7% (Sul). Em 2013, o número total de casos notificados no Brasil foi de 21.382, dos quais 47,0% na Região Sudeste e 13,1% na Região Sul.⁴⁶

A prevalência de infecção por clamídia e gonococo, na literatura, varia entre 9.7 a 16.2% e 1.3 a 2.7%, respectivamente em mulheres com HIV. Neste estudo o resultado obtido foi semelhante. A prevalência da clamídia foi de 9,7% no grupo caso e de 8% no controle. Vale salientar que estes micro-organismos aumentam a susceptibilidade ao HIV em cerca de 2,6 vezes.¹⁷

Em termos de saúde pública no Brasil seria de grande benefício a notificação de todas as ITS. Através da análise desses índices poderia haver melhoria na política de prevenção de saúde da mulher. Conforme pode-se observar em vários trabalhos na literatura, o HIV está frequentemente associado a outras ITS.^{11,20}

A CVV apresentou prevalência significativa no grupo caso em relação ao controle, 41,2% e 3,6% respectivamente. Este dado está de acordo com resultados de outros estudos.^{29,30} Tendo em vista o comportamento sexual e a aquisição de HIV, pode-se inferir que, em pacientes com carga viral aumentada existe um aumento na prevalência da candida vulvovaginal. Estudos referem que o HIV potencializa a virulência da cândida, aumentando também a severidade dessa doença nestas mulheres.³⁰

Em estudo de REED em 2000, ele diz que: “os comportamentos sexuais estão associados a muitas infecções genitais. Porém, o papel das variáveis sexuais como fatores de risco para *Candida vulvovaginitis* ainda não é claro”.³³ Estudos indicam que as mulheres com HIV quando não tratadas apresentam CVV mais frequente e de maneira crônica e persistente, além de responder mal aos antifúngicos.²⁷

Dentre as 97 mulheres com HIV deste estudo, 40 (41,23%) apresentavam candida vulvovaginal, dado próximo ao encontrado por APALATA et al. (2014), que em sua amostra também de 97 mulheres, 52 (53,6%) apresentaram CVV. Somado a isso, devido as consequências da colonização da *Candida sp* nesse grupo de mulheres, SOBEL (2002) relata que o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos fez um pronunciamento, alertando sobre a importância de realizar a sorologia para HIV nas mulheres adultas com CVV persistente. Isso criou uma série de críticas,

uma vez que mulheres completamente saudáveis podem estar colonizadas por *Candida sp* e não ter HIV, especialmente quando expostas a fatores de risco como atividade sexual, gravidez, diabetes, uso de anticoncepcionais orais, antibióticos. Mesmo que essa situação seja comum, nesse estudo, apenas 4 das 112 (3,57%) mulheres do grupo controle apresentaram colonização pelo fungo. Esta porcentagem é menor quando comparada à literatura, que mostra a presença da *Candida sp* em cerca de 10-20% das mulheres HIV negativo e não grávidas.^{27,30}

Segundo a literatura, em relação a prevalência dos tipos de candida, o mais observado é a *C. albicans*. Entretanto, existem outros igualmente relacionados a esta situação e que aparecem em menor escala, como por exemplo, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, e outros.³³ Geralmente, eles são apenas colonizadores da flora vaginal, mas em algumas situações podem aumentar sua virulência e causar sintomas, como é o caso das mulheres com HIV, sobretudo naquelas com precário estado imunológico. Assim, trabalhos como de BADIEE et al (2010), OHMIT (2003) têm como enfoque o estudo da prevalência das diferentes espécies de candida no meio vaginal neste grupo de mulheres.^{49,28,48}

Em estudo no Irã, as espécies mais comuns que apareceram como colonizadoras em pacientes com HIV foi: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*.⁴⁹ No presente estudo, a *Candida albicans* foi a mais prevalente, estando presente em 19 das 40 mulheres com CVV, semelhante ao evidenciado no trabalho de BADIEE et al., porém, o segundo fungo mais prevalente neste estudo, foi a *C. parapsilosis*, e não a *C. glabrata*. Esta por sua vez, ficou em quarta posição em relação à prevalência.

Em um estudo realizado em 2000 por SHIFRIN et al. mostrou que essa relação entre a imunidade das mulheres infectadas pelo HIV e infecção por candida está também intimamente ligada aos níveis de CD4 da paciente.²⁹ Aquelas que apresentavam contagem de células CD4 menor que 200 células/mm³ tiveram um aumento de CVV em 8,2 vezes. A mesma conclusão foi encontrada por APALATA et al., em 2014. Neste estudo foi demonstrado aumento expressivo de CVV sintomática em mulheres com o CD4 abaixo de 200 células/mm.^{6,30}

Neste estudo, das 35 mulheres com CD4 menor que 200, 54,3% apresentaram candida e 45,7% não. Porém, quando se esperava maioria significativa

de mulheres com CD4 menor que 200 entre aquelas com candida, a porcentagem foi menos da metade (47,5%). Essa diferença pode ter ocorrido pelo fato do pequeno número da amostragem (40), sendo provável que em uma amostra maior, os resultados possam ser compatíveis com os achados da literatura.

Além da contagem de CD4, estudos mostram que a carga viral também é bastante importante na prevalência da candida vulvovaginal. Quando esta se mostra acima de 10.000 cópias o risco é bastante alto.^{29,30} No presente estudo, 46,9% das mulheres com candida apresentaram carga viral maior que 10.000, 50% apresentaram carga viral entre 20-9.999 e 24,1% tinham carga viral ND. Quando comparado o grupo de ND a <20 e grupo de 20 a 9999, houve significância estatística ($p=0,036$). A maioria das mulheres não se incluiu na contagem das 10.000 cópias, mas ficou evidente que quanto maior a carga viral, aumenta também a chance de apresentar a candida vulvovaginal. Na avaliação separada das espécies de candida em relação a CV ND a <20 e carga viral >20, não foi observado relevância estatística.

Este estudo nos leva a refletir sobre a ação das infecções de transmissão sexual e associação de outros tipos, nas mulheres com HIV. Sendo que, abre perspectivas para melhor entender a história natural desta moléstia e, sobretudo para que novos estudos possam melhor avaliar a influência de cada uma destas associações na evolução do estado imunológico ou o inverso, o estado imunológico alterando a evolução de infecções variadas, como no caso da CVV.

6 CONCLUSÕES

A maioria das mulheres vivendo com o HIV são jovens, no auge de sua vida sexual reprodutiva e com menor número de anos de estudo. Quase a totalidade já engravidou ao menos uma vez. Estas são mais ativas sexualmente, com maior número de relações sexuais durante a semana e maior número de parcerias sexuais

O tabagismo foi frequente neste grupo e a drogadição apresentou alta prevalência. Sendo o CRACK a droga mais consumida.

O meio ambiente vaginal apresentou alteração, com o pH mais alto, e o score de Nugent intermediário foi mais prevalente.

Não foi observado neste estudo, aumento da prevalência de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* e Vaginose Bacteriana nas mulheres com HIV.

Entretanto, apresentaram prevalência maior de Hepatite B, Sífilis e candida vulvovaginal.

Mulheres soropositivas com CD4<200/mm³ e Carga Viral alta mostrou maior propensão para apresentar CVV.

Os fungos mais prevalentes foram a *C. albicans* e *C. parapsilosis*.

REFERÊNCIAS

1. Meyer P A, Yoon P W, Kaufmann R B. Morbidity and Mortality Weekly Report. November 22, 2013.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico AIDS DST. Ano VIII, número 1. 270 a 520 semanas epidemiológicas, 2010 e 10 a 260 semanas epidemiológicas, 2011.
3. Watts DH, Springer G, Minkoff H, Hillier SL, Jacobson L, Moxley M, et al. The occurrence of vaginal infections among HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women: longitudinal findings of the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:161–8. (Level II-2)
4. Sebitloane M H. HIV and gynaecological infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005; 19(2): 231–241
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR* 2010;59(No. RR-12):23-24.
6. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 117: Gynecologic care for women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(6):1492-509.
7. Shah R, Bradbeer C. Women and HIV – revisited ten years on. *Int J STD AIDS*. 2000; 11 (5): 277-83.
8. Cohen MS. HIV and sexually transmitted diseases: lethal synergy. *Top HIV Med*. 2004; 12(4): 104-7.
9. Nugent RP, Krohn M A, Hillier S L. Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis Is Improved by a Standardized Method of Gram Stain Interpretation. *Journal of Clinical Microbiology*, Feb. 1991, p. 297-301.
10. Cone R A. Vaginal Microbiota and Sexually Transmitted Infections That May Influence Transmission of Cell-Associated HIV. *JID* 2014:210(Supl 3).
11. Gilleece Y, Sullivan A. Management of sexually transmitted infections in HIV positive individuals. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18(1):43–47.
12. Gopinath S, Iwasaki A. Cervicovaginal Microbiota: Simple is Better Immunity 42, May 19, 2015
13. Mlisana K, Naicker N, Werner L e col. Symptomatic Vaginal Discharge Is a Poor Predictor of Sexually Transmitted Infections and Genital Tract Inflammation in High-risk Women in South Africa. *JID* 2012:206 (1 july)
14. Levy JA, *HIV e a patogenia da AIDS* São Paulo: Unifesp, 2010. 688p
15. Spear G T., Sikaroodi M, Zariffard M R, Landay A L, French A L, Gillevet P M. Comparison of the Diversity of the Vaginal Microbiota in HIV-infected and -uninfected women with and without Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis*. 2008 October 15; 198(8): 1131–114.

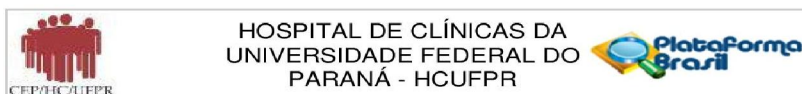
16. Chaisilwattana P, Chuachoowong R, Siriwasin W, et al. Chlamydial and gonococcal cervicitis in HIV-seropositive and HIV-seronegative pregnant women in Bangkok. *Sex Transm Dis* 1997;24:495–502.
17. Srifeungfung S, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in HIV-Seropositive Patients and Gonococcal Antimicrobial Susceptibility: an Update in Thailand. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2009; 62 (6), 467-470.
18. Nwadioha S et al. Prevalence of bacterial vaginosis and its risk factors in HIV/AIDS patients with abnormal vaginal discharge. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2011; 4(2):156-158
19. Mirmonsef P, Krass L, Landay A, Spear GT. The Role of Bacterial Vaginosis and Trichomonas in HIV Transmission Across The Female Genital Tract. *Curr HIV Res.* 2012; 10: 202–210.
20. Sobel JD. Gynecologic Infections in Human Immunodeficiency Virus–Infected Women. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(5):1225-1233
21. Baisley et al. Bacterial vaginosis in female facility workers in north-western Tanzania: prevalence and risk factors. *Sex Transm Infect* 2009; 85:370–375.
22. Cohn SE, Clark RA. Sexually transmitted diseases, HIV, and AIDS in women. *Med Clin North Am.* 2003; 87(5): 971-995.
23. Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis* 2000; 27:53-59.
24. Cu-Uvin S, Ko H, Jamieson DJJ, Hogan JW, Schuman P, et al. Prevalence, Incidence, and Persistence or Recurrence of Trichomoniasis among Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Positive Women and among HIV-Negative Women at High Risk for HIV Infection. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:1406–11.
25. Spinillo A, Michelone G, Cavanna C, Capuzzo E, Nicola S. Clinical and microbiological characteristics of symptomatic vulvovaginal candidiasis in HIV-seropositive women. *Genitourin Med.* 1994; 70: 268-272.
26. Merenstein D, Haihong H, Wang C, Hamilton P, Blackmon M, et al. Colonization by Candida Species of the Oral and Vaginal Mucosa in HIV-Infected and Noninfected Women. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013; 29(1):30-34.
27. Sobel J D. Vulvovaginal candidiasis: a comparison of HIV-positive and –negative women. *International Journal of STD & AIDS* 2002; 13: 358-362.
28. Ohmit S E, Sobel J D, Schuman P, Duerr A, Mayer K, Rompalo A, Klein R S. Longitudinal Study of Mucosal Candida Species Colonization and Candidiasis among Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Seropositive and At-Risk HIV-Seronegative Women. *JID* 2003;188:118-27 (1 July).
29. Shifrin E, Matityahu D, Feldman J, Minkoff H. Determinants of Incident Vulvovaginal Candidiasis in Human Immunodeficiency Virus-Positive Women. *Infect Dis in Obstet and Gynecol.* 2000; 8:176-180.
30. Apalata T, et al. Determinants of Symptomatic Vulvovaginal Candidiasis among Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected Women in Rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2014; 2014: 387070.

31. Garcia,F et al.,. The virological and imunological consequences of structured treatment interrupcions in chronic HIV-1 infection. 2001; AIDS 15: F29 -40
32. Nugent, R. P. et al. Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis Is Improved by a Standardized Method of Gram Stain Interpretation. Journal of Clinical Microbiology, Feb. 1991, p. 297-301. vol. 29, n. 2.
33. Reed BD, Gorenflo, DW,Gillespie BW, Pierson, CL.; Zazove, P. Sexual Behaviors and other risk factors for Candida vulvovaginitis. J Womens Health Gend Based Med 2000; 9:645-55.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico AIDS DST. 2015 Ano IV – nº 1 julho a dezembro de 2014 – janeiro a junho de 2015.
35. Camargo BV, Botelho LJ. AIDS, sexuality and attitude of adolescents about protection against HIV Rev Saúde Pública 2007.
36. Vilella WV, Barbosa RM. Prevention of the heterosexual HIV infection among women: Is it possible to think about strategies without considering their reproductive demands? Rev Bras Epidemiol set 2015; 18 suppl 1: 131-142
37. Nunes, E. Consumo de tabaco. Efeitos na saúde. Rev Port Clin Geral 2006;22:225-44
38. Martinez RCR,Franceschini SA,Patta MC,Quintana SM, Nunes AC, Moreira JLS, Anukam KC,Reid G,Martinis ECP. Analysis of Vaginal Lactobacilli from Healthy and Infected Brazilian Women. Applied And Environmental Microbiology. Julho 2008. Vol. 74, No. 14 p. 4539–4542
39. Chaves TV,Sanchez ZM,Ribeiro LA,Napo SA. Crack cocaine craving: behaviors and coping strategies among current and former users. Rev Saúde Pública 2011;45(6)
40. Berti CCV, Rauen J, Medeiros ADP, Maffini CF, Tristão EG, Sbalqueiro RL, Carvalho NS. HIV infection in relation to crack cocaine usage: the impact in perinatal transmission among 890 pregnant women in brazil- submitted to IJGO
41. Santos NJS,Buchalla C M,Fillipe E V,Bugamelli E,Garcia S, Paiva E Reproduction and sexuality in HIV-positive women, Brazil- Rev. Saúde Pública vol. 36, no. 4 no. 7, pp. 466–469, 2011.suppl.0, São Paulo Aug. 2002
42. Gama, S. G. N.; Szwarcwald, C. L. & Leal, M. C. Pregnancy in adolescence, associated factors, and perinatal results among low-income post-partum women. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 18(1):153-161, jan-fev, 2002.
43. Linhares IM, Giraldo PC, Baracat EC. New findings about Vaginal Bacterial Flora. Rev Assoc Med Bras 2010; 56(3): 370-4
44. McClelland RS, Sangare L, Hassan WM, Lavreys L, Mandaliya K, Kiarie J,Ndinya-Achola J, Jaoko W, Baeten JM. Infection with Trichomonas vaginalis Increases the Risk of HIV-1 JID 2007:195 (1 March)

45. Yi TJ, Walmsley S, Szadkowski L, Raboud J, et al. A Randomized Controlled Pilot Trial of Valacyclovir for Attenuating Inflammation and Immune Activation in HIV/Herpes Simplex Virus 2–Coinfected Adults on Suppressive Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2013;57(9):1331–8.
46. Boletim epidemiológico 2015- sífilis. Brasília - 2014 Ano III - nº 01 27^a à 52^a semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2013 01^a à 26^a semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2014 boletim epidemiológico tabela 8
47. Fornari, g.; Vicente, v. a.; Gomes r. r.; Muro, m. d.; Pinheiro, r. l.; Ferrari, c.; Herkert, p. f.; Takimura, m.; Carvalho, n. s.; Queiroz-telles, F. Susceptibility and molecular characterization of *Candida* species from patients with vulvovaginitis. *Brazilian journal of microbiology* 47 (2016) 373–380
48. Ramjee G, Abdool Karim S.S., Sturm A W, .Sexually transmitted infections among sex workers in KwaZulu-Natal, South Africa. *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 25, no. 7, pp. 346–349, 1998.
49. Badiie, P.; Alborzi, A.; Davarpanah, M. A.; Shakiba, E. Distributions and Antifungal Susceptibility of *Candida* Species from Mucosal Sites in HIV Positive Patients. *Archives of Iranian Medicine*. Volume 13. Number 4. Julho 2010.
50. Oliveira JF, Paiva MS. Vulnerability of Women User of Drugs to the HIV/AIDS in a Gender Perspective. *Esc Anna Nery Rev Enferm* 2007 dez; 11 (4): 625 - 31.

ANEXO

ANEXO 1

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS

COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de Infecção por Chlamydia trachomatis , Neisseria gonorrhoeae e Vaginose Bacteriana em Mulheres Vivendo com o vírus HIV/AIDS em Curitiba

Pesquisador: somaia reda

Versão: 1

CAAE: 44304415.4.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 033577/2015

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Prevalência de Infecção por Chlamydia trachomatis , Neisseria gonorrhoeae e Vaginose Bacteriana em Mulheres Vivendo com o vírus HIV/AIDS em Curitiba que tem como pesquisador responsável somaia reda, foi recebido para análise ética no CEP Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR em 24/04/2015 às 08:19.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória
UF: PR
Município: CURITIBA
CEP: 80.060-900
Telefone: (41)3360-1041
Fax: (41)3360-1041
E-mail: cep@hc.ufpr.br

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO

Número: Data: ____/____/____

Você está sendo convidada a participar do projeto << Prevalência e fatores de risco para *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Vaginose Bacteriana* em mulheres vivendo com HIV em Curitiba >>. Este projeto é confidencial e suas respostas serão mantidas no anonimato.

Sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua participação será de grande importância, pois permitirá uma avaliação de alguns problemas comuns entre as mulheres infectadas pelo HIV, como comportamento de risco para DST/AIDS e a frequência de infecções ginecológicas, permitindo assim a elaboração de estratégias de prevenção e assistência que possam melhorar a qualidade de vida.

Se você concordar em participar neste estudo, você irá responder a um questionário e durante exame ginecológico será coletada secreção do colo do útero para realização de teste diagnóstico para infecções ginecológicas de HPV, clamídia e gonococo. Com um cotonete será coletado secreção da vagina para avaliar vaginose bacteriana através de teste específico e cultura para fungo e coleta do exame para avaliação de câncer ginecológico (papanicolau) e citologia líquida e, por última com uma escova pequena coleta de região anal para citologia oncológica. Você receberá o tratamento para infecção diagnosticada e aconselhamento sobre contracepção, prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e gravidez.

Haverá risco mínimo envolvendo as participantes, assim como não haverá custos ou pagamentos pela aceitação de participar.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Dra. SomaiaReda, Hospital de Clínicas de Curitiba – (41) 3360 1864 Departamento de Tocoginecologia e 9975-4012.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Assinatura da participante

Assinatura do entrevistador

Assinatura de testemunha

APÊNDICE B

QUESTIONÁRIO – GRUPO CASO

QUESTIONÁRIO			
Dia: ____/____/201____			
Número do prontuário:		N.PESQ	HOC ()
Estado/Município de Residência:		HC ()	
Naturalidade:			
Idade? __ __ anos			
Escolaridade (em anos): _____			
Qual é o seu estado marital?			
1. Solteira	2. Casada/Vive junto maritalmente	3. Separada/Divorciada	4. Viúva
Profissão: _____			
Renda familiar: 1. Até 1 salário mínimo 2. De 1 a 3 SM 3. De 3,1 a 5 SM 4. Mais de 5 SM			
Número de pessoas que habitam em sua casa? - _____			
<u>USO DE CIGARROS E DROGAS</u>			
Você fuma? 1. Sim 2. Não			
Se sim, quantos cigarros?			
1. Irregularmente, de tempo em tempo		2. Menos de 5 cigarros por dia	
3. De 5 a 20 cigarros por dia		4. Mais de 20 cigarros por dia (mais de um maço)	
Se não, você já fumou?			
1. Sim, 1 ou 2 vezes		2. Sim, regularmente 3. Não, nunca.	
Durante a semana que passou, você bebeu alguma bebida alcoólica (cerveja, vinho, aperitivos, etc)?			
1. Não		2. Uma vez 3. Várias vezes 4. Ficou bêbada	
Você utiliza algum medicamento do tipo? (Marque 1 ou mais alternativas)			
1. Para dormir		2. Para ansiedade e stress 3. Antidepressivos 4.	
Excitantes			
5. Não		Se sim, qual? _____	
Você já utilizou algum tipo de droga? (Marque 1 ou mais alternativas)			
1. Não		2. Cola, éter 3. Cocaína 4. Crack 5. Remédios 6. Outras: _____	
Você já utilizou droga injetável?			
1. Sim 2. Não 3. NR			
<u>INFORMAÇÃO CONTRACEPTIVA</u>			
Você utiliza algum método contraceptivo? (Marque 1 ou mais alternativas)			
1. Pílula 2. Preservativo 3. DIU 4. Muco cervical/billings 5. Temperatura 6.			
Tabela			
7. Diafragma 8. Pílula do dia seguinte 9. Preservativo feminino 10. Não			
Você e seu parceiro utilizam preservativos? 1. Sim 2. Não			
Se sim, com que frequência vocês fazem uso do preservativo?			
1. Sempre 2. Às vezes 3. Raramente 4. Nunca			
<u>HISTÓRIA SEXUAL E REPRODUTIVA</u>			

Qual era a sua idade quando você teve a primeira relação sexual? |__|__| anos

Qual era a idade do seu parceiro/a? |__|__| anos

Você tem ou já teve relação sexual anal? 1. Sim 2. Não 3. NR

Se sim, usou preservativo? 1. Sim 2. Não

Você já teve relação sexual com outra mulher? 1. Sim 2. Não 3. NR

Você já teve relação oral? 1. Sim 2. Não 3. NR

Se sim, usou preservativo? 1. Sim 2. Não

Em média, quantas relações você tem (ou tinha) por semana? |__|__|__|

Quantos parceiros sexuais masculinos você já teve na vida? |__|__|__|

Quantos parceiros sexuais masculinos você teve nos últimos 12 meses? |__|__|__|

Você já engravidou? 1. Nunca 2. Uma vez 3. Várias vezes

Se sim, qual era a sua idade na primeira gravidez? |__|__| anos

Número: filhos () Abortos espontâneos () Abortos provocados ()

Você está grávida? 1. Sim 2. Não

SAÚDE, DST E AIDS

Qual foi a última vez que você fez exame ginecológico preventivo? |__|__| anos ou ano de _____?

Você sabe dizer se você já teve alguma doença transmitida sexualmente (DST)?

1. Sim 2. Não

Se sim, qual? _____

Como você descobriu essa doença/infecção?

1. Seu parceiro lhe disse que estava infectado
2. Você apresentou sintomas que a levaram a procurar um serviço de saúde
3. Durante uma consulta de rotina ou por outro motivo

Na ocasião dessa doença você procurou

1. Ninguém
2. Um médico/ Unidade do PSF
3. Uma farmácia
4. Serviço de DST

Você avisou seu parceiro que você tinha uma DST? 1. Sim 2. Não

Após o diagnóstico da DST você utilizou mais frequentemente o preservativo? 1. Sim 2. Não

Após o diagnóstico da DST você reduziu sua atividade sexual? 1. Sim 2. Não

Você saberia dizer se seu parceiro: 1. Tem outras parceiras 2. Usa drogas 3. Já esteve preso
4. Tem história de DST 5. É HIV positivo 6. Outras:

Você é portadora de HIV? 1. Sim 2. Não

Se sim, quando você recebeu o diagnóstico de HIV? _____

Faz uso de Terapia Antirretroviral (TARV)? _____

Quais medicamentos? _____ Seu parceiro é HIV positivo? _____ Junto com o HIV, você apresentava outra DST? 1. Sim 2. Não Se sim, qual? _____
Você tem algum dos seguintes sintomas? Marque 1 alternativa ou mais. 1. Dor pélvica 2. Sangramentos genitais frequentes 3. Coceira na vagina 4. Corrimentos 5. Adenopatia inguinal (ínguas na virilha) 6. Ardência ao urinar 7. Ferida genital 8. Nenhum sintoma 9. Outros: _____
Para o médico responder: No exame clínico foi identificado? 1. Dor pélvica ao toque 2. Sangramentos genitais 3. Hiperemia e/ou escoriações 4. Fluxo vaginal não fisiológico 5. Adenopatia inguinal 6. Secreção cervical 7. Úlcera genital 8. Outras: _____ 9. Ectopia? 1. Sim 2. Não Se sim, grau: 1 -1 () 2 -2 () 3 -3 () 4 -4 () 10. secreção cervical: 1. Normal 2. Turva 3. Purulenta 11. Fissura? 1. Sim 2. Não 12. Sangramento a coleta? 1. Sim 2. Não
<u>RESULTADOS EXAMES</u> Carga viral: _____ Dosagem CD4: _____ Pesquisa Chlamydia: negativa () positiva () Pesquisa para gonorreia: negativa () positiva () Pesquisa para HPV: negativa () positiva () Sorologia Hepatite B: negativa () positiva () Sorologia Hepatite C: negativa () positiva () VDRL: não reagente () positivo () título: _____ Candidíase: negativo () positiva () Vaginose – 1. Sim 2. Não Ph: _____ Bacterioscopia- _____ Citologia: lâmina – _____ Citologia: líquida – _____ Colposcopia: _____ Biópsia de colo: _____ Observações: _____

APÊNDICE C

TIPOS DE CANDIDA RELACIONADA A CARGA VIRAL COM ANALISE ESTATISTICA JAN. 2015-JAN. 2016

Tipos de candida ND ou <20=29 20 ou mais N=68

<i>C. albicans</i>	Carga viral Valor de p= 0,169	
	ND ou < 20	20 OU MAIS
Sim	3 10,3%	16 23,5%
<i>C.krusei</i>	Carga viral Valor de p= 0,318	
	ND ou < 20	20 OU MAIS
Sim	0 0,0%	5 7,4%
<i>C.parapsilosis</i>	Carga viral Valor de p= 0,271	
	ND ou < 20	20 ou mais
Sim	1 3,4%	8 11,8%
<i>C.glabrata</i>	Carga viral Valor de p= 1	
	ND ou < 20	20 ou mais
Sim	3 10,3%	1 1,5%
<i>C.tropicalis</i>	Carga viral Valor de p= 1	
	ND ou < 20	20 ou mais
Sim	0 0,0%	1 1,5%
<i>C. famata</i>	Carga viral Valor de p= 1	
	ND ou < 20	20 ou mais
Sim	0 0,0%	1 1,5%
<i>C.guilhiermondie</i>	Carga viral Valor de p:1	
	ND ou < 20	20 ou mais
Sim	0 0,0%	1 1,5%

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA/HC/UFPR (SIGO) E HOC