

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – *CAMPUS* DE  
FRANCISCO BELTRÃO, CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, PROGRAMA  
DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS APLICADAS À  
SAÚDE – NÍVEL MESTRADO

**MARCELA GONÇALVES TREVISAN**

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO ORAL POR HPV E ASSOCIAÇÃO  
DOS POLIMORFISMOS GST EM PACIENTES HIV POSITIVOS**

FRANCISCO BELTRÃO – PR  
(NOVEMBRO/2022)

**MARCELA GONÇALVES TREVISAN**

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO ORAL POR HPV E ASSOCIAÇÃO DOS  
POLIMORFISMOS GST EM PACIENTES HIV POSITIVOS**

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Aplicadas à Saúde, nível Mestrado, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador(a): Dra. Léia Carolina Lucio

FRANCISCO BELTRÃO – PR  
(NOVEMBRO/2022)

Catálogo na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas – UNIOESTE – Campus Francisco Beltrão

Trevisan, Marcela Gonçalves  
PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO ORAL POR HPV E ASSOCIAÇÃO DOS  
POLIMORFISMOS GST EM PACIENTES HIV POSITIVOS / Marcela  
Gonçalves Trevisan; orientadora Léia Carolina Lucio. --  
Francisco Beltrão, 2022.  
76 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Francisco  
Beltrão) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro  
de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Aplicadas à Saúde, 2022.

1. Papilomavírus humano. 2. Mucosa bucal. 3. HIV. 4.  
Glutathione-S-transferase. I. Lucio, Léia Carolina, orient.  
II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

**MARCELA GONÇALVES TREVISAN**

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO ORAL POR HPV E ASSOCIAÇÃO DOS  
POLIMORFISMOS GST EM PACIENTES HIV POSITIVOS**

Essa dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pelo(a) Orientador(a) e pela Banca Examinadora.

**BANCA EXAMINADORA**

Orientadora: Profa. Dra. Léia Carolina Lucio  
UNIOESTE

Membro da banca: Profa. Dra. Lirane Elize Defante Ferreto  
UNIOESTE

Membro da banca: Prof. Dr. Volmir Pitt Benedetti  
UNIPAR

FRANCISCO BELTRÃO, PR  
Novembro/2022

## AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus, eterno protetor. À minha família, peça chave que representa equilíbrio, exemplo e sabedoria, sempre serei grata. Aos meu pais, Ari e Irinez, que doaram-se inteiros e renunciaram aos seus sonhos, para a realização dos meus. Exemplo de amor infinito, carinho e dedicação. Amo vocês!

Ao meu amor, Leonildo Júnior, que fez dos meus sonhos os seus e dos meus objetivos sua própria luta. Obrigada pela presença constante e apoio absoluto. Também amo você!

À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Léia, você soube despertar a minha admiração de um modo único. Obrigada por aceitar o convite e conduzir este trabalho de maneira tão leve. Foi um privilégio aprender contigo nesses dois anos. Eu agradeço de coração, cada ensinamento.

Ao corpo docente do Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Oeste do Paraná – Campus de Francisco Beltrão, pelos ensinamentos e valores eternizados. Aos professores Dra. Lirane Elize Defante Ferreto e Dr. Volmir Pitt Benedetti que contribuíram, desde a qualificação até a finalização do estudo. Obrigada pelas importantes considerações.

À equipe do Serviço de Serviço de Atendimento Especializado – Centro de Testagem e Aconselhamento (SAE-CTA), minha eterna gratidão. Aos meus colegas de trabalho, professores da UNIPAR, especialmente o Alessandro, a Franciele e a Géssica. Obrigada pelo carinho, amizade e cumplicidade. Amo vocês!

Por fim e não menos importante, agradeço meus colegas de trabalho da Secretaria Municipal de Saúde. Vocês são muito especiais.

## DEDICATÓRIA

À minha amorosa família. A presença de cada um de vocês tornou tudo mais fácil.

## LISTA DE TABELAS

Table 1 – Distribution of sociodemographic, behavioral, and lifestyle variables in HIV-positive patients assisted at a specialized care service in Francisco Beltrão, Paraná, Brazil, 2022.....	27
Table 2 – Cross-reference analysis between oral HPV and associated factors. 2022, Francisco Beltrão, Paraná, Brazil .....	29
Tabela 1 – Características clínicas, comportamentais e de estilo de vida dos pacientes HIV positivos atendidos no Serviço de Assistência Especializada do Sudoeste do Paraná, Francisco Beltrão, PR, Brasil, 2022.....	39
Tabela 2 – Frequência genotípica GST nos pacientes HIV positivos do estudo.....	42
Tabela 3 – Ausência de associação dos genótipos GST com a contagem de células T CD4+ (cel/mm <sup>3</sup> ) no diagnóstico do vírus HIV.....	44
Tabela 4 – Associação dos genótipos GST com a contagem atual de células CD4+ igual ou superior a 350 cel/mm <sup>3</sup> .....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Alfa
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CDC	Centro Americano de Controle e Prevenção de Doenças
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EUA	Estados Unidos da América
GST	Glutathionas-S-Transferases
HPV	Papilomavírus humano
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IC	Intervalo de Confiança
IST	Infecção sexualmente transmissível
K	Kappa
M	Mu
O	Ômega
P	Pi
PCT	Porfíria Cutânea Tarda
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
S	Sigma
SAE/CTA	Serviço de Atendimento Especializado e Centro de Testagem e Aconselhamento
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
SNPs	Polimorfismos de Nucleotídeo Único
T	Teta
TARV	Terapia antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
X <sup>2</sup>	Qui-quadrado
Z	Zeta



## **Prevalência da infecção oral por HPV e associação dos polimorfismos GST em pacientes HIV positivos**

### **Resumo**

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é amplamente encontrada nos diversos grupos populacionais. No entanto, diante da imunossupressão, pode se manifestar como doença clínica e evoluir para câncer. Atualmente, é notório o crescente aumento de carcinomas de células escamosas de orofaringe associados ao HPV, inclusive, o Brasil está entre os países com as maiores incidências de tumores malignos de cavidade oral. Não obstante, os polimorfismos genéticos em enzimas glutatona-S-transferases (GST) também contribuem para o risco tumoral, piores desfechos patológicos e infecções virais, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o HPV. Todavia, evidências científicas apontam que a deleção dos genes GSTM1 e GSTT1 podem estar relacionadas à contagens normais de linfócitos T CD4+ em pacientes HIV, diminuindo a progressão da doença. Logo, o objetivo do estudo foi verificar a prevalência da infecção oral por HPV em pacientes HIV positivos vinculados a um Serviço de Assistência Especializada do Sudoeste do Paraná e a associação dos polimorfismos GSTM1 e GSTT1 com a infecção viral HIV. A pesquisa de abordagem quantitativa foi realizada entre 2020 e 2022 num Serviço de Atenção Especializada do Sudoeste do Paraná. A amostragem deu-se por conveniência, utilizando-se de um questionário fechado com variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas. As amostras da mucosa oral foram coletadas pelos próprios pesquisadores para detecção do HPV e dos polimorfismos GSTM1 e GSTT1, respectivamente, via simples e multiplex PCR (Reação em cadeia da Polimerase). Os dados receberam tratamento estatístico descritivo incluindo a prevalência do HPV e associações entre os polimorfismos genéticos e a infecção viral pelo HIV. Empregou-se o teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) de *Pearson* para variáveis categóricas, sendo considerados significativos os resultados com  $p < 0,02$  e regressão logística com significância de 95% e intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados demonstraram prevalência de apenas 2,3% de HPV na mucosa oral dos indivíduos com HIV e não foram identificados correlatos sociodemográficos, comportamentais e de estilo de vida. No entanto, dentre os 4 portadores de HPV oral, 3 eram do sexo masculino e 1 do

feminino. Observou-se predomínio de pacientes heterossexuais, não imunizados, com mais de 5 parceiros sexuais na vida, sendo que 75% deles praticavam sexo oral sem proteção. No que tange à infecção HIV, constatou-se maiores frequências de mulheres brancas, casadas, com baixa escolaridade, tendo a via sexual como a principal forma de transmissão viral. Com relação as frequências genotípicas, a nulidade GST foi elevada na população, sendo de 97,5% e 97,6%, respectivamente. Embora, identificou-se a ausência de associação entre o polimorfismo GST e a contagem de carga viral e de linfócitos T CD4+ no diagnóstico, quando relacionado à contagem de CD4+ atual os alelos nulos isolados e combinados, GSTT1 (ORadj: 0.219; p=0.004), GSTM1 (ORadj: 0.219; p=0.004), GSTM1/T1 (ORadj: 0.219; p=0.004) foram definidos como fatores favoráveis à contagem de células linfócitos T CD4+ mínima de 350 céls/mm<sup>3</sup>.

**Palavras-chave:** Papilomavírus humano, Mucosa bucal, HIV, Glutathione-S-transferase, linfócito T CD4+.

## **Prevalence of oral HPV infection and association of GST polymorphisms in HIV-positive patients**

### **Abstract**

Human papillomavirus (HPV) infection is widely found in different population groups. However, in the face of immunosuppression, it can manifest as a clinical disease and progress to cancer. Currently, the growing increase in oropharyngeal squamous cell carcinomas associated with HPV is notorious, and Brazil is among the countries with the highest incidence of malignant tumors of the oral cavity. Nevertheless, genetic polymorphisms in glutathione-S-transferase (GST) enzymes also contribute to tumor risk, worse pathological outcomes, and viral infections, including human immunodeficiency virus (HIV) and HPV. However, scientific evidence indicates that deletion of the GSTM1 and GSTT1 genes may be related to normal counts of CD4+ T lymphocytes in HIV patients, reducing the progression of the disease. Therefore, the objective of the study was to verify the prevalence of oral HPV infection in HIV-positive patients linked to a Specialized Assistance Service in Southwest Paraná and the association of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms with HIV viral infection. The quantitative approach research was carried out between 2020 and 2022 in a Specialized Care Service in the Southwest of Paraná. Sampling was for convenience, using a closed questionnaire with sociodemographic, behavioral and clinical variables. Oral mucosa samples were collected by the researchers themselves for detection of HPV and GSTM1 and GSTT1 polymorphisms, respectively, via simple and multiplex PCR (Polymerase Chain Reaction). Data received descriptive statistical treatment including HPV prevalence and associations between genetic polymorphisms and HIV viral infection. Pearson Chi-square ( $\chi^2$ ) test was used for categorical variables, with results with  $p < 0.02$  and logistic regression with a significance of 95% and a confidence interval (CI) of 95% being considered significant. The results showed a prevalence of only 2,3% of HPV in the oral mucosa of individuals with HIV and no sociodemographic, behavioral and lifestyle correlates were identified. However, among the 4 carriers of oral HPV, 3 were male and 1 female. There was a predominance of heterosexual patients, not immunized, with more than 5 sexual partners in life, and 75% of them practice oral sex without protection. With regard to HIV infection, a higher frequency of white, married, low-education women was found, with sexual intercourse

as the main form of viral transmission. Regarding genotypic frequencies, GST nullity was high in the population, being 97.5% and 97.6%, respectively. Although, we identified the lack of association between the GST polymorphism and the viral load and CD4+ T lymphocyte count at diagnosis, when related to the current CD4+ count, the isolated and combined null alleles, GSTT1 (ORadj: 0.219; p=0.004 ), GSTM1 (ORadj: 0.219; p=0.004), GSTM1/T1 (ORadj: 0.219; p=0.004) were defined as favorable factors for a minimum CD4+ T cell count of 350 cells/mm<sup>3</sup>.

**Keywords:** Human papillomavirus, Oral mucosa, HIV, Glutathione-S-transferase, T Lymphocytes CD4-Positive.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO GERAL.....</b>	<b>13</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
2.1 Geral.....	20
2.2 Específicos .....	20
<b>3. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>21</b>
<b>4. ARTIGO CIENTÍFICO 01 .....</b>	<b>25</b>
<b>5. ARTIGO CIENTÍFICO 02 .....</b>	<b>35</b>
<b>6. ANEXOS .....</b>	<b>54</b>
6.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) .....	54
6.2 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa .....	57
6.3 Instrumento de coleta de dados .....	58
6.4 Normas de publicação de revista – Artigo 01 .....	61
6.5 Normas de publicação da revista – Artigo 02 .....	69
6.6 Comprovante de submissão – Artigo 01 .....	75

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

O Papilomavírus humano (HPV) pertence ao gênero *Papillomavirus* da família *Papovaviridae*. É um vírus pequeno com cerca de 50nm de diâmetro, icosaédrico, formado por um capsídeo que possui 72 capsômeros e não envelopado. O material genético é constituído por uma molécula de DNA circular, fita dupla, com aproximadamente 8.000 pares de base (MAGALHÃES *et al.*, 2021).

Sem dúvida, o HPV está entre as infecções virais mais frequentes no mundo (ZIZZA *et al.*, 2021). Amplamente encontrado nos diversos grupos populacionais, assim como a variação na frequência dos subtipos virais (DE ABREU *et al.*, 2018). Por ser epiteliotropico é capaz de infectar a maioria dos tecidos do epiteliais cutâneo e mucoso (SZYMONOWICZ; CHEN, 2020). É um patógeno facilmente disseminado através das relações sexuais por meio do contato direto com o tecido, caracterizando a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) mais comum no mundo (SANTOS JÚNIOR *et al.*, 2021). De acordo com o Centro Americano de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), a maioria da população sexualmente ativa irá se infectar pelo HPV pelo menos uma vez na vida (WIERZBICKA *et al.*, 2021), ou seja, cerca de 75 a 80% da população (DE ABREU *et al.*, 2018).

A IST causada pelo HPV é fator prioritário para a ocorrência de câncer de colo de útero, uma vez que seu material genético está presente entre 90 a 99% nas lesões precursoras (DE SOUSA *et al.*, 2018). Nas mulheres, o câncer de colo do útero figura-se entre os principais e em âmbito mundial é considerado o quarto mais frequente. No entanto, devido às características regionais, observa-se que a incidência da neoplasia é variável nas diferentes regiões do Brasil, sendo que, nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste ocupa a segunda posição, na região Sul a quarta e no Sudeste a quinta posição (INCA, 2019).

No Brasil, estima-se que 9 a 10 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus e que, a cada ano, ocorram 700 mil novos casos (DE ABREU *et al.*, 2018). Estudo que buscou avaliar a prevalência da infecção genital pelo HPV entre adolescentes e adultos jovens no Brasil, constatou que a prevalência difere significativamente entre as regiões do país, com maior detecção no Nordeste (58,1%), seguido do Centro-Oeste (56,7%), Norte (53,6%), Sudeste (49,9%) e Sul (49,7%) (WENDLAND *et al.*, 2020). Considerando o sul do Brasil, mais especificamente o

estado do Paraná, a prevalência da IST foi de 47,4% em Curitiba, capital do estado (ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO, 2020).

Entretanto, além de ser um pré-requisito para o câncer cervical, uma revisão sistemática recente conduzida por Colpani e colaboradores (2020), relatou a presença da infecção viral também nas regiões peniana, anal e oral. Sendo a prevalência geral do HPV peniano de 36,21%, a anal de 25,68% e 11,89% para a oral. De acordo com o POP-Brasil, estudo epidemiológico multicêntrico sobre a prevalência nacional de infecção pelo HPV, o vírus está presente em 88% dos tumores anais, 50% dos penianos e 26% dos carcinomas de cabeça e pescoço.

É notório que o crescimento da incidência de carcinomas de cavidade oral e orofaringe em associação com o HPV em jovens, ganhou relevância nos últimos anos, uma vez que o vírus também é capaz de atuar na carcinogênese de tumores de cabeça, pescoço e orofaringe (BIDINOTTO *et al.*, 2021). A infecção viral tem estado presente em mais de 80% do número total de casos de câncer de cabeça e pescoço, caracterizando o carcinoma de células escamosas sua tipologia histológica mais comum (PETITO *et al.*, 2017).

Estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o triênio 2020-2022, indicaram a ocorrência de 625 mil casos novos de câncer no Brasil. O número de casos novos na cavidade oral, esperados para o Brasil, foi estimado em 11.180 em homens e de 4.010 em mulheres. Para a neoplasia de laringe, o número de casos novos previsto é de 6.470 para o sexo masculino e de 1.180 para o feminino. Na região Sul do país, o câncer de laringe é o décimo primeiro mais frequente na população masculina e entre as mulheres, ocupa a 16ª posição (INCA, 2019).

Ainda, em âmbito nacional, estudos envolvendo detecção de HPV na mucosa oral normal divergem quanto a prevalência. Dados de uma pesquisa que buscou relatar a prevalência da infecção oral por HPV em mais de 5 mil adolescentes e adultos jovens não vacinados, revelaram prevalência baixa da IST na mucosa oral (1,69%). Ainda, no mesmo trabalho, no que tange aos subtipos encontrados, houve predomínio de subtipos de baixo risco oncogênico e apenas 30 indivíduos (0,57%) manifestaram um subtipo de HPV de alto risco. Ademais, não houve associação entre a prevalência de HPV oral e fatores sociodemográficos e comportamentais (BIDINOTTO *et al.*, 2021).

A baixa prevalência de HPV oral também foi encontrada em outro estudo brasileiro realizado com homens assintomáticos, quando o vírus foi detectado em apenas 1,3% dos participantes. Contudo, entre os infectados, 42,8% tinham

coinfecção por mais de um tipo viral, incluindo combinações entre os de baixo e alto risco oncogênico, respectivamente, 6, 11 e 89 e os 52 e 53 (MACHADO *et al.*, 2014).

Em contrapartida, outro estudo brasileiro realizado com 166 pacientes adultos, que procuraram atendimento odontológico em uma universidade particular paraense, revelou prevalências maiores de HPV na mucosa oral, constatando uma frequência de 24,1%, com maior incidência dos subtipos 18 (12,5%) e 6 (7,5%) (ARAÚJO *et al.*, 2014). Dados ainda mais expressivos foram encontrados por Ribeiro e Dolabella (2019), em pesquisa conduzida no estado de Sergipe, uma vez que em 81,9% das amostras da região oral foram detectado a presença de, sendo os tipos 6 e 11 mais frequentes (41,8%), seguido pelo 18 (36,0%) e 16 (4,6%).

Por sua vez, a nível mundial, o carcinoma de células escamosas corresponde a 10% dos casos de tumores malignos de cavidade oral, sendo a Índia e o Brasil os países com suas maiores incidências (SANTOS JÚNIOR *et al.*, 2021). Em uma recente revisão meta-análise, foi determinado que aproximadamente 7,7% dos indivíduos saudáveis possuem HPV na região oral, sendo mais prevalente entre os homens (9,3%) do que nas mulheres (5,5%) e, os subtipos de alto risco oncogênico são mais frequentes (12,5%) quando comparados aos de risco baixo (5,9%). Ainda, considerando a distribuição geográfica, a América do Sul apresentou a maior prevalência de HPV oral (12,4%) (TAM *et al.*, 2018).

Embora existam mais de 200 subtipos de HPV que infectam a população humana, os principais são classificados em genótipos de baixo risco oncogênico (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108), provável (26, 53 e 66) e de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) (MAGALHÃES *et al.*, 2021; DE SOUSA *et al.*, 2018). Destes, os subtipos 16 e 18 são considerados os mais prevalentes e relevantes na epidemiologia dos carcinomas do colo uterino e orofaringe (CAVALHEIRI *et al.*, 2018; BUCARLES *et al.*, 2022). Enquanto os tipos 6 e 11 raramente estão associados às lesões neoplásicas da cabeça e do pescoço, sendo mais frequentes em lesões benignas caracterizadas como verrugas comuns ou condilomatosas. Logo, a presença desses genótipos 16 e 18 na mucosa oral e genital configuram um forte indicativo de transmissão oro-genital, relacionado diretamente ao comportamento sexual do indivíduo, caracterizando um importante marcador prognóstico de futuras lesões neoplásicas na cavidade oral e orofaringe (ARAÚJO *et al.*, 2014).

Normalmente, as neoplasias orais e de orofaringe associadas ao HPV



demonstram características moleculares distintas como, padrão basalóide, diferenciação e rápido crescimento, com um prognóstico mais favorável quando reconhecidas precocemente e tratadas com procedimentos cirúrgicos e radioterapia adjuvante, acompanhada ou não de quimioterapia (PETITO *et al.*, 2017).

Não obstante, a vacina contra o HPV constitui uma das principais formas de prevenção à IST e, conseqüentemente, para o controle de carcinomas associados ao vírus. Isso se deve, justamente por ser uma vacina quadrivalente imunizando contra os subtipos 6, 11, 16 e 18. O imunizante é fornecido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e destinado em duas doses às meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos (COSTA *et al.*, 2022). Além desses grupos, a partir de 2017, a cobertura vacinal foi ampliada para homens e mulheres transplantados, pacientes oncológicos e imunocomprometidos, portadores do vírus HIV, até 26 anos (ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO, 2020). E em março de 2021 a faixa etária dessa população foi novamente modificada, passando a ser indicada até 45 anos (TRAVASSOS *et al.*, 2022). Bidinoto e colaboradores (2021), identificaram a presença dos subtipos contemplados na vacina em amostras de cavidade oral de homens e mulheres brasileiras entre 16 e 25 anos, sexualmente ativos e não imunizados. Dados que sem dúvida, evidenciam a importância da vacinação.

Dentre os fatores de risco associados à infecção pelo HPV, destacam-se o número de parceiros sexuais, a baixa renda e escolaridade, uso de anticoncepcionais, tabagismo, consumo de álcool, infecção pelo HIV, entre outros (TEIXEIRA *et al.*, 2016). Machado e colaboradores (2014) evidenciaram maior vulnerabilidade à infecção pelo HPV em indivíduos com idade superior a 26 anos, que relataram a prática de sexo oral e que tiveram mais de 16 parceiros sexuais desde a primeira relação sexual. No estudo, esses fatores além de favorecer a infecção e também relacionou-se a persistência viral com possível progressão para neoplasias.

Ademais, pesquisa americana constatou que o tabagismo está associado à infecção pelo HPV, uma vez que, fumantes têm maior carga viral em comparação com não fumantes. Além de aumentar o risco de persistência viral, considerado um fator preditivo para o desenvolvimento de malignidade, o consumo de tabaco pode causar imunossupressão ao diminuir o número de células de Langerhans e linfócitos T auxiliares (CHANDRUPATLAA; KHALIDB; TAVARES, 2019).

Desta forma, entende-se que a ação carcinogênica deste vírus se dá por dois fatores, primeiro por sua capacidade de inibir genes supressores de tumor,

contribuindo para a transformação maligna das células, quando se trata de subtipos de alto risco. E segundo, por atuar como agente co-carcinogênico e potencializar os efeitos de outras substâncias no desenvolvimento de neoplasias (PIOTTO *et al.*, 2020).

Outrossim, pesquisadores enfatizam que métodos contraceptivos hormonais também está entre os fatores associados ao aumento da infecção pelo HPV. Dentre os motivos, destacam-se o aumento da transcrição ocasionado pela ação da progesterona, a redução dos níveis de imunoglobulina A (IgA) e imunoglobulina G (IgG) entre os esquemas cíclicos e as mutações gênicas ocasionadas pela atuação dos esteroides exógenos (VOLPATO *et al.*, 2018).

A imunossupressão crônica tem um efeito intenso no curso natural do HPV no organismo ao contribuir para a persistência da infecção. Trabalho conduzido com mulheres transplantadas, portanto imunossuprimidas, de um hospital público do Rio de Janeiro, identificou uma prevalência viral de 45,5% (MARTINS; GUIMARÃES; VELARDE, 2017).

As infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) diminuem de forma acentuada as defesas do organismo, gerando condições para um aumento da taxa de coinfeções (MÉNDEZ-MARTÍNEZ *et al.*, 2020). Inclusive, pessoas HIV positivas apresentam uma progressão mais rápida para malignidade (ZIZZA *et al.*, 2021). Assim, considerando que, a maioria das infecções orais por HPV são eliminadas num período de 12 meses, a persistência do vírus pode ser tida como fator crítico para o desenvolvimento de doenças relacionadas a presença viral (HUBBERS; AKGÜL, 2015). Logo, homens infectados pelo HIV têm um risco maior de infecção orofaríngea por HPV do que homens HIV negativos (CHIKANDIWA *et al.*, 2018). Assim como, entre homens que fazem sexo com homens, uma vez que a prática do sexo oral desempenha um papel importante à infecção viral (LIN *et al.*, 2018; MÉNDEZ-MARTÍNEZ *et al.*, 2020).

Estudo transversal avaliou 255 homens infectados pelo HIV com orientações sexuais diferentes e detectou HPV na mucosa oral em 17,6% e 17,7% dos indivíduos homossexuais e heterossexuais, respectivamente, tendo o subtipo 56, o genótipo de alto risco mais prevalente (13,7%) (GONÇALVES *et al.*, 2020).

De acordo com uma revisão, estudos apontam que homens que fazem sexo com outro homens apresentam maior prevalência de HPV anal e uma prevalência significativamente maior de infecção oral do que a população em geral. No que tange

as mulheres infectadas pelo HIV, observa-se predomínio tanto dos tipos de baixo quanto de alto risco oncogênico (WIERZBICKA *et al.*, 2021).

Estudo dinamarquês evidenciou elevada prevalência de infecções por HPV em mulheres que vivem com HIV, principalmente dos subtipos de alto risco na região anal, cervical, mas não na oral, respectivamente de, 39,3%, 28,0% e 3,7% (THORSTEINSSON *et al.*, 2018). Por outro lado, estudo mexicano que buscou identificar a prevalência das infecções por HPV no colo uterino e na cavidade oral de mulheres HIV-positivas, constatou que a infecção pelo HPV foi extremamente expressiva tanto no colo uterino (96,6%) quanto na cavidade oral (92,5%). Resultados sugestivos de persistência do vírus na população com HIV. Ainda, o trabalho evidenciou que o risco de infecção pelo subtipo 16 na cavidade oral foi significativamente maior para mulheres com dois ou mais parceiros de sexo oral e aquelas com contagem de linfócitos T CD4+/mm de sangue, de no máximo 200 células. Além disso, o risco de infecção cervical-oral concomitante dos subtipos 16 e 18 foi maior naquelas que vivem com HIV a pelo menos 5 anos (PÉREZ-QUINTANILLA *et al.*, 2020).

Tanto em patologias de origem viral quanto em outras crônicas não-transmissíveis como o câncer, as alterações celulares podem decorrer do desequilíbrio do sistema antioxidantes e pro-oxidante, caracterizando o estresse oxidativo (EO). O EO é o resultado do desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) com a função reduzida tanto da atividade quanto da presença de compostos antioxidantes (NTYONGA-PONO, 2020; DELGADO-ROCHE; MESTA, 2020; CAMINI *et al.*, 2017).

As glutatona-S-transferases (GST) configuram-se como uma família de enzimas encontradas na maioria das formas de vida. Foram originalmente descobertas no início da década de 1960 e, desde então, receberam atenção especial devido às suas várias atividades, incluindo sinalização celular, atividade antiapoptótica e respostas anti e pró-inflamatórias. O grupo das GST citosólicas são responsáveis pela desintoxicação celular e desempenham um papel importante na proteção dos tecidos contra danos oxidativos (LIMA *et al.*, 2020). As GSTs mais conhecidas compreendem pelo menos oito classes de isoenzimas: alfa (A), kappa (K), mu (M), ômega (O), pi (P), sigma (S), teta (T) e zeta (Z) (CHATTERJEE; GUPTA, 2018). Esse complexo enzimático pode apresentar polimorfismos genéticos com variações alélicas importantes caracterizando genótipos de deleção, também chamado de nulo, não

havendo produção da enzima (KULEAPE *et al.*, 2018). Dentre essas variações polimórficas, as dos genes GSTM1 e GSTT1, são muito investigados e relacionados ao risco de estresse oxidativo, a desfechos adversos em diferentes doenças e risco tumoral (TANGKHUENHAN *et al.*, 2020). No entanto, embora na maioria das vezes a nulidade desses polimorfismos genéticos estejam associados a suscetibilidade ao câncer e modifiquem o efeito das exposições ambientais, há controvérsias, especialmente com as infecções virais.

Estudo transversal encontrou frequência de alelos nulos GSTM1 e GSTT1, respectivamente de 21,9% e 19,8%, em pacientes com HIV de Gana, e observou que aqueles com ambos os alelos deletados estavam associados a contagem normal de linfócitos T CD4+ (acima de 350 células/mm<sup>3</sup>) (KULEAPE *et al.*, 2018). Evidências demonstraram que a deleção GSTT1 configurou-se como fator protetivo à infecção pelo HPV cervical em um grupo de mulheres do sul do Brasil (BORTOLLI *et al.*, 2022).

Frente ao exposto, tem-se como principal objetivo verificar a prevalência da infecção oral por HPV e determinar a frequência dos polimorfismos GST nos pacientes HIV positivos vinculados a um Serviço de Assistência Especializada do Sudoeste do Paraná.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Verificar a prevalência da infecção oral por HPV e determinar a frequência dos polimorfismos GST nos pacientes HIV positivos vinculados a um Serviço de Assistência Especializada do Sudoeste do Paraná.

### **2.2 Específicos**

- Caracterizar os pacientes atendidos a partir de aspectos sociodemográficos, comportamentais, de estilo de vida e clínicos.
- Determinar a prevalência da infecção oral pelo HPV.
- Determinar a frequência dos polimorfismos GSTM1 e GSTT1 na população com HIV.
- Verificar se há relação entre os alelos GST com contagem de linfócitos T CD4+ dos pacientes HIV positivos.

### 3. REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Marizeli Viana de Aragão. *et al.* Prevalência do papilomavírus humano (HPV) em Belém, Pará, Brasil, na cavidade oral de indivíduos sem lesões clinicamente diagnosticáveis. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 5, p. 1115-1119, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00138513>

ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO. **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-BRASIL) - 2015-2017**. 1 ed. Porto Alegre: Associação Hospitalar Moinhos de Vento, 2020. 89 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/estudo-epidemiologico-sobre-prevalencia-nacional-de-infeccao-pelo-papilomavirus-humano-0>

BIDINOTTO, Augusto Bacelo. *et al.* Prevalence of oral HPV infection in unvaccinated young adults in Brazil. **Oral Oncology**, v. 120, p. 1-5, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105396>

BORTOLLI, Ana Paula Reolon. *et al.* GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with human papillomavirus infection in women from southern Brazil: a case–control study. **Mol Biol Rep**, v. 49, n. 7, p. 6467-6474, maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07475-1>

BUCHARLES, Anna Carolina Flumignan. *et al.* A correlação do carcinoma de células escamosas (CCE) de orofaringe associado ao papilomavírus humano (HPV) e sua histopatologia. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 4, 2022. DOI: <https://doi.org/10.51161/rem/3213>

CAMINI, Fernanda Caetano. *et al.* Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. **Arch Virol**, v. 162, p. 907-917, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-016-3187-y>

CAVALHEIRI, Jolana Cristina. *et al.* Fatores de risco para alterações citopatológicas cervicais em pacientes atendidas em unidade de saúde. **Publ UEPG Ci Biol Saúde**, v. 24, n. 1, p. 48-61, 2018. DOI: <https://doi.org/10.5212/Publ.Biologicas.v.24i1.0007>

CHANDRUPATLAA, Siddardha G.; KHALIDB, Isma; TAVARES, Mary. Oral HPV prevalence and HPV vaccination among special needs population in the US. **Papillomavirus Research**, v. 8, p. 1-4, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100182>

CHATTERJEE, Anupam; GUPTA, Sanjay. The multifaceted role of glutathione S-transferases in cancer. **Cancer Letters**, v. 433, p. 33-42, out. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.06.028>

CHIKANDIWA, Admire. *et al.* Oropharyngeal HPV infection: prevalence and sampling methods among HIV-infected men in South Africa. **Int J STD AIDS**, v. 29, n. 8, p. 776-780. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1177/0956462418755882>

COLPANI, Veronica. *et al.* Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **Plos one**, v. 15, n. 2, p. fev. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229154>

COSTA, Bianca Stephany Ramos. *et al.* Abibliographyreview abouttheHPVvaccineanditschallenges. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 5, n. 2, p. 6392-6404, mar./abr. 2022. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n2-212>

DE ABREU, Priscila Marinho. *et al.* Frequency of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. **BMC Cancer**, v. 18, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4247-3>

DE SOUSA, Graceine Pereira. *et al.* Aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção genital pelo papilomavírus humano em gestantes. **Revista Pan-Amaz Saude**, v. 9, n. 3, p. 31-38, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232018000300004>

DELGADO-ROCHEA, Livan; MESTA, Fernando. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. **Archives of Medical Research**, v. 51, p. 384-387 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019>

GONÇALVES, Helena M. *et al.* The prevalence and risk-factors of oral HPV DNA detection among HIV-infected men between men who have sex with men and heterosexual men. **Infectious Diseases**, v. 53, n. 1, p. 1-12, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1811373>

HUBBERS, Christian U; AKGÜL, Baki. HPV and cancer of the oral cavity. **Virulence**, v. 6, p. 244-248, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2014.999570>  
 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Ministério da Saúde. **Estimativa 2020**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 19 jan. 2021.

KULEAPE, Joshua Agbemefa. *et al.* Homozygous deletion of both GSTM1 and GSTT1 genes is associated with higher CD4+ T cell counts in Ghanaian HIV patients. **Plos One**, 24, p. 1-10, maio 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195954>

LIMA, Isabela Barros. *et al.* O polimorfismo dos genes gstm1 e gstt1 em pacientes com microdeleção na região azf. **Braz J of Develop**, Curitiba, v. 6, n. 4, p. 21885-21899, abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n4-381>

LIN, Chia-Chun. *et al.* Human papillomavirus prevalence and behavioral risk factors among HIV-infected and HIV-uninfected men who have sex with men in Taiwan. **Medicine**, v. 97, n. 45, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013201>

MACHADO, Ana Paula. *et al.* Presence of highly oncogenic human papillomavirus in the oral mucosa of asymptomatic men. **Braz J Infect Dis**, v. 18, n. 3, p. 266-270, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.07.013>

MAGALHÃES, Geraldo Magela. *et al.* Atualização em papiloma vírus humano – Parte I: epidemiologia, patogênese e espectro clínico. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, p. 1-16, 2021. DOI: referenteaoartigo:<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.11.003>

MARTINS, Caroline Alves de Oliveira; GUIMARÃES, Isabel Cristina Chulvis Do Val; VELARDE, Luis Guillermo Coca. Relationship between the risk factors for human papillomavirus infection and lower genital tract precursor lesion and cancer development in female transplant recipients. **Transpl Infect Dis**, v. 19, n. 4, ago. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.12714>

MÉNDEZ-MARTÍNEZ, Rocío. *et al.* High prevalent human papillomavirus infections of the oral cavity of asymptomatic HIV-positive men. **BMC Infect Dis**, v. 20, n. 1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4677-9>

NTYONGA-PONO, Marie-Pierrette. COVID-19 infection and oxidative stress: an underexplored approach for prevention and treatment? **The Pan African Medical Journal**, v. 35, n. 2, p. 1-2, 2020. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.35.2.22877>

PÉREZ-QUINTANILLA, Milagros. *et al.* High prevalence of human papillomavirus and European variants of HPV 16 infecting concomitantly to cervix and oral cavity in HIV positive women. **Plos One**, p. 1-14, abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227900>

PETITO, Guilherme. *et al.* Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. **Brazilian journal of Otorhinolaryngology**, v. 83, n. 1, p. 38-44, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.01.004>

PIOTTO, Ketlin Lorena. *et al.* Main types of HPV present in the carcinogenesis of malignant neoplasia of the oropharynx: a literature review. **Braz J of Develop**, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 42002-42009, jun. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n6-657>

RIBEIRO, Mariana Goveia Melo; DOLABELLA, Silvio Santana. Elevated prevalence of high-risk HPV in healthy oral mucosa of users and nonusers of drugs in Northeastern Brazil. **Braz Oral Res**, v. 33, p. 1-6, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0031>

SANTOS JÚNIOR, José Ronaldo Lourenço. *et al.* Manifestação do HPV na cavidade oral: uma revisão integrativa. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, Alagoas v. 7, n. 1, p. 23-33, out. 2021. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/fitsbiosauade/article/view/7554>

SZYMONOWICZ, Klaudia Anna; CHEN, Junjie. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. **Cancer Biol Med**, v. 17, n. 4, p. 864-878, 2020. DOI: <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370>

TAM, Samantha. *et al.* The epidemiology of oral human papillomavirus infection in healthy populations: A systematic review and meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 82,



p. 91-99, jul. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.04.005>

TANGKHUENHAN, Phakarat. *et al.* Frequency and Association Of GSTM1 and GSTT1 Gene Polymorphisms with Survival in Breast Cancer Patients. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 21, n. 8, p. 2251-2257, ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.8.2251>.

TEIXEIRA, Lisiane O. *et al.* Prevalência dos tipos de Papilomavírus Humano em mulheres atendidas em um Hospital Universitário no Sul do Brasil. **Revista Medicina**, Ribeirão Preto, v. 49, n. 2, p. 116-123, 2016. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v49i2p116-123>

THORSTEINSSON, Kristina. *et al.* Prevalence of cervical, oral, and anal human papillomavirus infection in women living with HIV in Denmark – The SHADE cohort study. **Journal of Clinical Virology**, v. 105, p. 64-71, ago. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.05.010>

TRAVASSOS, Ana Gabriela. *et al.* Situação da vacinação contra o HPV em mulheres vivendo com HIV em serviço de atenção especializada, Salvador-Bahia. **Braz J Infect Dis**, v. 26, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101877>

VOLPATO, Lia Karina. *et al.* Association between Hormonal Contraception and Injuries Induced by Human Papillomavirus in the Uterine Cervix. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 40, n. 4, p. 196-202, abr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1642603>

WENDLAND, Eliana Marcia. *et al.* Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: The POP-Brazil Study. **Sci Rep**, v. 10, n. 1, mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61582-2>

WIERZBICKA, Malgorzata. *et al.* Oral and laryngeal HPV infection: Incidence, prevalence and risk factors, with special regard to concurrent infection in head, neck and genitals. **Vaccine**, n. 39, p. 2344-2350, abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.047>

ZIZZA, Antonela. *et al.* Efficacy and safety of human papillomavirus vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis **Scientific Reports**, v. 11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021->

## 4. ARTIGO CIENTÍFICO 01

### PREVALENCE OF ORAL HPV INFECTIONS IN HIV-POSITIVE PATIENTS IN SOUTHWESTERN PARANÁ

#### ABSTRACT

**Objective:** To determine the prevalence of oral infection by the human papillomavirus (HPV) in HIV-positive (Human immunodeficiency virus) patients in the 8<sup>th</sup> Paraná Regional Health Center, Brazil.

**Methods:** This is a cross-sectional quantitative study with 173 HIV-positive patients linked to a regional specialized care service. Individual interviews and medical record search were carried out to obtain participants' socioeconomic, behavioral, and lifestyle data and oral mucosal cells were collected to detect the presence of HPV by PCR (Polymerase Chain Reaction).

**Results:** We found a 2.3% HPV prevalence in the oral mucosa of individuals living with HIV. The only variable suggesting a relation to viral infection was the number of sexual partners throughout life ( $p=0.037$ ). However, among patients with oral HPV, three were men and one, a woman. We found a predominance of non-immunized heterosexual patients with more than five sexual partners throughout their lives and that 75% of them practiced unprotected oral sex.

**Conclusion:** The prevalence of oral HPV infections in seropositive patients in the 8<sup>th</sup> Paraná Regional Health Center is low and without sociodemographic, behavioral, and lifestyle correlates.

**Keywords:** Human papillomavirus. Prevalence. Oral mucosa. HIV.

#### INTRODUCTION

The human papillomavirus (HPV) is among the most frequent sexually transmitted infections (STIs) in the world. It can infect most cutaneous and mucous epithelia<sup>1</sup>, widely affects several population groups, and shows a greatly varying frequency of its viral subtypes<sup>2</sup>. According to the Centers for Disease Control and Prevention, most sexually active individuals will become infected with the virus at least once in their lives<sup>3</sup>.

HPV is the main etiological agent of cervical cancer. However, the growing incidence of head, neck, and oropharyngeal tumors associated with the virus has become relevant in recent years due to its presence in more than 80% of neoplasias<sup>4,5</sup>.

Although most oral HPV infections are eliminated within a year, its persistence may be a critical factor for the development of pathologies<sup>6</sup>. Evidence suggests that persistent infections may evolve in immunosuppression, often absent under normal immunocompetent conditions<sup>7</sup>. Infection due to the human immunodeficiency virus (HIV) greatly decreases bodily defenses, producing favorable conditions for co-infections and faster progression to tumor malignancy<sup>1</sup>.

Hosts' behavioral, immunological, and genetic factors may also interfere with the interactions or co-infections of these viral agents<sup>8</sup>. A Danish study with HIV women found a significant prevalence of HPV infection in anal (39.8%) and cervixes (28%) regions, but not in their mouths (3.7%)<sup>9</sup>. On the other hand, an Italian study found a higher prevalence of oral HPV in homosexual men without HIV (29.4%) than in those living with it (21.6%)<sup>10</sup>.

Establishing the prevalence of viral infections, such as HPV ones, in people living with HIV is essential since this group is under an increased risk of carcinogenesis, including the oral one<sup>1</sup>. Moreover, the early detection of the etiological agent and the follow-up of pathologies in their early stages offer better prognoses to individuals<sup>12</sup>. Thus, this study aimed to determine the prevalence of oral HPV infection in seropositive patients at the 8<sup>th</sup> Paraná Regional Health, Brazil.

## **METHODS**

This is a quantitative and cross-sectional study, conducted between 2021 and 2022 with convenience sampling, which assessed 173 HIV-positive patients linked to the specialized care service serving the 8<sup>th</sup> Paraná Regional Health, in Francisco Beltrão, southwestern Paraná, Brazil. Individuals aged 18 years or above who lived with HIV and agreed to participate by signing informed consent forms were included in this study. Pregnant women, individuals with difficulties,

dependence on third parties, or oral inflammatory conditions limiting the collection of biological material were excluded.

During the interviews, a questionnaire based on another validated one<sup>13</sup> with sociodemographic, behavioral, and lifestyle questions was applied. To detect HPV, samples were taken from participants' oral cavities with sterile endobrushes, and the viral genome of interest was isolated and amplified by polymerase chain reaction<sup>14</sup>.

Our initial sample was composed of 270 patients but 97 were excluded due to the quality of the collected oral material and their failure to fully answer our questionnaire. Thus, 173 individuals were included in our final sample. This research was approved by the Ethics Committee on Research Involving Human Beings under opinion no. 3,611,523 and CAAE no. 22273419.4.0000.0107.

Data were analyzed via the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), v. 24.0 for Windows. Absolute and relative frequencies were determined for categorical variables, as were STI prevalence, means, and standard deviations for age. Bivariate analysis was performed by Pearson's chi-squared test with a 5% significance level, 95% confidence intervals (CI), and subsequent logistic regression analyses for variables showing  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Of the 173 HIV-positive patients, only four had HPV in their oral mucosa, a 2.3% prevalence. Considering the general aspects of individuals living with HIV, we found a predominance of white (56.6%) women (54.9%) with low schooling (47.4%) and a mean age of  $43.76 \pm 12.7$  years. Most self-reported a good current health status (50.3%) and absence of previous STIs (64.7%), chronic diseases (50.9%), and opportunistic infections (84.4%). Moreover, 52% refrained from smoking (Table 1).

**Table 1** - Distribution of sociodemographic, behavioral, and lifestyle variables in HIV-positive patients assisted at a specialized care service in Francisco Beltrão, Paraná, Brazil, 2022.

Variables	Participants (n= 173)	Frequency (%)
-----------	--------------------------	------------------

<b>Age (years) – mean ± SD</b>		(43.76 ± 12.7)
<b>Gender</b>		
Female	95	54.9
Male	78	45.1
<b>Age group</b>		
18 to 40 years old	66	38.2
≥ 41 years	107	61.8
<b>Race/Skin Color</b>		
White	98	56.6
Mixed race	66	38.2
Black	9	35.2
<b>Educational attainment</b>		
Illiterate/Elementary education	82	47.4
Secondary education	67	38.7
Higher education	24	13.8
<b>Sexual orientation</b>		
Heterosexual	139	80.3
Homosexual	24	13.9
Bisexual	10	5.8
<b>Marital status</b>		
Single	66	38.2
Married	66	38.2
Divorced/Widowed	41	23.7
<b>Monthly income<sup>1</sup></b>		
Up to 1 minimum wage	55	31.8
Between 1 and 2 minimum wages	87	50.3
3 or more minimum wages	31	17.9
<b>Self-perceived health status</b>		
Excellent/very good	34	19.7
Good	87	50.3
Regular/Bad	52	30.1
<b>Opportunistic infections</b>		
Yes	27	15.6
No	146	84.4
<b>Chronic diseases</b>		
Yes	85	49.1
No	88	50.9
<b>Previous STIs</b>		
Yes	61	35.3
No	112	64.7
<b>Smoking</b>		
Yes	83	48.0
No	90	52.0
<b>Alcohol consumption in the previous year</b>		
Yes	105	60.7
No	68	39.3
<b>Drug use</b>		

Yes	8	4.6
No	165	95.4

<sup>1</sup>R\$ 1,212.00 were considered a minimum wage. SD: standard deviation. STI: sexually transmitted infection

Regarding oral HPV infections, although data showed no statistically significant relation between variables, we found that heterosexual, unmarried men with low educational attainment characterized infected individuals' profile. Lifestyle habits defining the behavior of 75% of patients with STIs include alcohol consumption and non-smoking. Moreover, having had more than five sexual partners throughout life constituted an important characteristic of patients affected by oral HPV ( $p=0.037$ ).

**Table 2** - Cross-reference analysis between oral HPV and associated factors. 2022, Francisco Beltrão, Paraná, Brazil.

Variables	HPV+		HPV-		p-value
	n	%	n	%	
<b>Gender</b>					
Female	1	1.1	94	98.9	0.224
Male	3	3.8	75	96.2	
<b>Age group</b>					
18 to 40 years old	2	3.0	64	97.0	0.622
≥ 41 years	2	1.9	105	98.1	
<b>HPV immunization</b>					
Yes	0	0.0	20	100.0	0.464
No	4	2.6	149	97.4	
<b>Educational attainment</b>					
Illiterate/Basic education	3	3.7	79	96.3	0.263
Secondary or higher education	1	1.1	90	98.9	
<b>Sexual orientation</b>					
Heterosexual	4	2.9	135	97.1	0.606
Homosexual	0	0.0	24	100.0	
Bisexual	0	0.0	10	100.0	
<b>Marital status</b>					
Single	2	3.0	64	97.0	0.844
Married	1	1.5	65	98.5	
Divorced/Widowed	1	2.4	40	97.6	
<b>Monthly income<sup>1</sup></b>					
Up to 1 minimum wage	2	3.6	53	96.4	0.560
Between 1 and 2 minimum wages	2	2.3	85	97.7	
3 or more minimum wages	0	0.0	31	100.0	
<b>Smoking</b>					

Yes	1	1.2	82	98.8	0.352
No	3	3.3	87	96.7	
<b>Alcohol consumption in the previous year</b>					
Yes	3	2.9	102	97.1	0.553
No	1	1.5	67	98.5	
<b>Active sex life</b>					
Yes	4	3.1	124	96.9	0.230
No	0	0.0	45	100.0	
<b>Number of sexual partners</b>					
≤ 5 partners	0	0.0	89.0	100.0	0.037
> 5 partners	4	4.8	80	95.2	
<b>New sexual partners in the previous year</b>					
≤ 1 partner	3	2.0	145	98.0	0.544
≥ 2 partners	1	4.0	24	96.0	
<b>Age of first intercourse</b>					
≤18 years	3	2.0	144	98.0	0.572
< 18 anos	1	3.8	25	96.2	
<b>Oral sex</b>					
Yes	3	3.4	86	96.6	0.340
No	1	1.2	83	98.8	
<b>Anal sex</b>					
Yes	2	2.7	71	97.3	0.749
No	2	2.0	98	98.0	
<b>Condom use</b>					
Yes	1	1.2	83	98.8	0.181
No	3	5.3	54	94.7	
Sometimes	0	0.0	32	100.0	
<b>Previous STIs</b>					
Yes	1	1.6	60	98.4	0.664
No	3	2.7	109	97.3	
<b>Mode of infection with HIV</b>					
Sexual transmission	4	2.4	166	97.6	0.788
Other	0	0.0	3	100.0	

\*Binary Logistic Regression (OR: 8.610; p=0.995). <sup>1</sup>R\$ 1,212.00 were considered a minimum wage. \*HPV = human papillomavirus. STI: sexually transmitted infection. HIV: human immunodeficiency virus.

## DISCUSSION

Our main finding was the low prevalence (2.3%) of oral HPV in HIV-positive patients treated by the 8<sup>th</sup> Paraná Regional Health Center in southwestern Paraná. Although HIV is a factor favoring the presence of oral HPV, since immunosuppression may be associated with increased susceptibility to

infection or viral replication<sup>3</sup>, the literature is controversial about this relation between populations<sup>8</sup>.

A study conducted with 255 men of different sexual orientations living with HIV found a prevalence of around 17% of the virus in their oral mucosa<sup>15</sup>. A Mexican study showed a significant HPV prevalence in the oral (92.5%) and cervical mucosa (96.6%) of women living with HIV<sup>8</sup>. On the other hand, oral STIs were much less frequent (3.7%) than those of the anal and cervical regions in Danish women, 39.3% and 28%, respectively<sup>9</sup>.

An Italian study which evaluated HPV prevalence in several anatomical sites (including oral mucosa) found a higher frequency of the virus among homosexual men without HIV (29.4%) than in those living with HIV (21.6%)<sup>10</sup>. A previous study from our group showed a low prevalence of cervical HPV (6.8%) in women treated in health units in southwestern Paraná<sup>16</sup>.

Although HIV favors HPV oral co-infection, it seems that this condition is not mandatory in different regions of the world. Moreover, the prevalence of oral HPV may be lower in people living with HIV than in those without it<sup>10</sup>. Another study recently found that oral HPV is relatively high in healthy individuals (7.7%)<sup>17</sup>. Although HIV patients' epithelia undergo changes which increase their susceptibility to oral infections, mucosal recovery may be complete, especially under assiduous antiretroviral treatment<sup>18</sup>, a condition in our sample which may influence its low oral HPV prevalence.

Hosts' behavioral, immunological, and genetic factors may also interfere with the interactions or co-infection of these viral agents<sup>8</sup>. Thus, note that despite the absence of associations with oral HPV prevalence in our sample, infected individuals' profile showed that most are heterosexual men with low schooling who abstained from smoking, had at least five sexual partners throughout their lives, and practiced oral sex. A Brazilian study indicated a greater vulnerability to oral HPV infection in individuals over 26 years of age who reported practicing oral sex and having more than 16 sexual partners throughout their lives<sup>19</sup>.

The limitations of this study include the number of participants, which, due to reasons mentioned earlier, consisted of 173 individuals, hindering analysis of the association between chosen variables. Moreover, our cross-sectional design



prohibits following-up patients' manifestations or assessing oral HPV infection persistence.

## CONCLUSION

The strength of this study was showing for the first time the low prevalence of oral HPV infection in HIV-positive patients at the 8<sup>th</sup> Paraná Regional Health Center, Brazil. Although our findings draw a profile of patients affected by oral infection, we found no significant associations with any investigated variable. Thus, we must continue research on a longitudinal scale to expand our sample and follow-up possible manifestations resulting from STIs.

## REFERENCES

1. Zizza A, et al. Efficacy and safety of human papillomavirus vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis *Scientific Reports* 2021;11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83727-7>
2. De abreu, PM, et al. Frequency of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2018;18(324). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4247-3>
3. Wierzbicka M, Klusmann JP, Giorgi MRS, Wuerdemann N, Dikkers FG. Oral and laryngeal HPV infection: Incidence, prevalence and risk factors, with special regard to concurrent infection in head, neck and genitals. *Vaccine* 2021;(39):2344-2350. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.047>
4. Bidinotto AB, et al. Prevalence of oral HPV infection in unvaccinated young adults in Brazil. *Oral Oncology* 2021;120:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105396>
5. Petito G, et al. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. *Brazilian journal of Otorhinolaryngology* 2017;83(1):38-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.01.004>
6. Hubbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence* 2015;6(3):244-248. <https://doi.org/10.1080/21505594.2014.999570>
7. Riddell J, et al. Oral human papillomavirus prevalence, persistence, and risk-factors in HIV-positive and HIV-negative adults. *Tumour Virus Res* 2022;13. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2022.200237>

8. Pérez-Quintanilla M, et al. High prevalence of human papillomavirus and European variants of HPV 16 infecting concomitantly to cervix and oral cavity in HIV positive women. *Plos One* 2020;1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227900>
9. Thorsteinsson K, et al. Prevalence of cervical, oral, and anal human papillomavirus infection in women living with HIV in Denmark – The SHADE cohort study. *Journal of Clinical Virology* 2018;105:64-71. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.05.010>
10. Ucciferri C, Tamburro M, Falasca K, Sammarco ML, Ripabelli G, Vecchiet J. Prevalence of anal, oral, penile and urethral Human Papillomavirus in HIV infected and HIV uninfected men who have sex with men. *J Med Virol* 2018;90(2):358-366. <https://doi.org/10.1002/jmv.24943>
11. Araújo MVA, Pinheiro HHC, Pinheiro JJV, Quaresma JAS, Fuzii HT, Medeiros RC. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) em Belém, Pará, Brasil, na cavidade oral de indivíduos sem lesões clinicamente diagnosticáveis. *Cad Saúde Pública* 2014;30(5):1115-1119. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00138513>
12. Santos Júnior JRL, Romao DA, Nunes VA, Pedrosa Filho CMS, França e Castro TM, Abreu SIC. Manifestação do HPV na cavidade oral: uma revisão integrativa. *Ciências Biológicas e de Saúde Unit [on line]* 2021 [cited 2022 sept 10];7(1):23-33. Available from: <https://periodicos.set.edu.br/fitsbiosauade/article/view/7554>
13. Treco IC, Vieira VK, Da Silva JC, Treco FR, Ferreto LED, Lucio LC. Prevalência e fatores associados às alterações cervicais em unidades do Sistema Único de Saúde. *Rev Gaúcha Enferm* 2021;42:1-11. <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2021.20200233>
14. Bortolli APR, Vieira VK, Treco IC, Pascotto CR, Wendt GW, Lúcio LC. GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with human papillomavirus infection in women from southern Brazil: a case–control study. *Mol Biol Rep* 2022;49(7):6467-6474. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07475-1>
15. Gonçalves HM, et al. The prevalence and risk-factors of oral HPV DNA detection among HIV-infected men between men who have sex with men and heterosexual men. *Infectious Diseases* 2021;53(1):19-30. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1811373>
16. Bortolli APR, et al. Prevalence of HPV and associated factors in a population of women living in southern Brazil. *Braz J Microbiol* 2022. <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00849-4>
17. Tam S, et al. The epidemiology of oral human papillomavirus infection in healthy populations: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology* 2018;82:91-99. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.04.005>

18. Duarte Filho EC. Prevalência de lesões bucais fortemente associadas ao hiv em pacientes atendidos no ambulatório de imunologia de centro de referência brasileiro em infecção HIV/AIDS. [dissertação] Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2018. Available from: <http://www.repositorio-bc.unirio.br:8080/xmlui/handle/unirio/12803>
19. Machado AP, et al. Presence of highly oncogenic human papillomavirus in the oral mucosa of asymptomatic men. *Braz J Infect Dis* 2014;18(3):266-270. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.07.013>

## 5. ARTIGO CIENTÍFICO 02

### NULIDADE GSTM1 E GSTT1 ASSOCIADOS A CÉLULAS TCD4+ EM PACIENTES HIV POSITIVOS DO SUL DO BRASIL

#### ABSTRACT

**Background:** Sabe-se que os polimorfismos genéticos das enzimas glutationas-S-transferases (GST) estão relacionadas ao estresse oxidativo. Evidências científicas têm sugerido, na maioria das vezes, que a nulidade dos genes GSTM1 e GSTT1 associam-se aos piores desfechos patológicos e as infecções virais, incluindo a do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Na presente pesquisa, o objetivo principal foi determinar as frequências genotípicas dos polimorfismos GSTM1 e GSTT1 em indivíduos com HIV e estabelecer uma possível relação com contagem de linfócitos T CD4+. **Methods and Results:** Tratou-se de um estudo transversal, com abordagem quantitativa, composta por 182 pacientes HIV positivos vinculados ao Serviço de Atendimento Especializado do município de Francisco Beltrão, Paraná, que atende a 8ª Regional de Saúde do estado. O estudo incluiu entrevista individual e consulta a prontuário médico para obtenção de dados socioeconômicos, comportamentais, clínicos e de estilo de vida. Também foram coletadas amostras de mucosa oral para detecção dos polimorfismos GSTM1 e GSTT1, por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) multiplex. Os resultados demonstraram predomínio de mulheres brancas, casadas, com baixa escolaridade, infectadas, tendo a via sexual como a principal forma de transmissão viral (98,4%). Com relação as frequências genotípicas, a nulidade GST foi elevada na população, sendo de 97,5% e 97,6%, respectivamente para GSTM1<sup>-</sup> e GSTT1<sup>-</sup>. Embora, identificou-se a ausência de associação entre o polimorfismo GST e a contagem de carga viral e de linfócitos T CD4+ no diagnóstico, quando relacionado à contagem de CD4+ atual os alelos nulos isolados e combinados, GSTT1 (OR<sub>adj</sub>: 0.219; p=0.004), GSTM1 (OR<sub>adj</sub>: 0.219; p=0.004), GSTM1/T1 (OR<sub>adj</sub>: 0.219; p=0.004) foram definidos como fatores favoráveis à contagem de células linfócitos T CD4+ mínima de 350 células. **Conclusion:** O estudo demonstrou uma provável relação entre os polimorfismos genéticos GSTT1 e GSTM1 e o HIV. Logo, a presença da nulidade alélica nos pacientes HIV positivos da região Sul do país, caracterizou-se como fator de proteção, aumentando as chances das contagens dos linfócitos T CD4+ permanecerem igual ou superiores a 350 céls/mm<sup>3</sup> e, conseqüentemente, reduzindo a possibilidade de progressão da doença e o desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

**Keywords:** GSTM1; GSTT1; Linfócito T CD4; Glutathione S-transferase; HIV.

## INTRODUÇÃO

O retrovírus da imunodeficiência humana (HIV) é capaz de atacar o sistema imunológico dos indivíduos, debilitando-o e causando a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) que propicia o aparecimento de doenças oportunistas<sup>[1]</sup>. Desde a sua descoberta, o HIV e a AIDS tornaram-se uma das principais causas de morte em todo o mundo. Os primeiros casos da síndrome foram descobertos e registrados nos Estados Unidos da América (EUA), Haiti e África Central por volta da década de 1970. E, no Brasil, o primeiro registro da infecção por HIV foi na década de 1980, na cidade de São Paulo<sup>[2]</sup>. Entre o período de 2007 a meados de 2021, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 381.793 casos de infecção pelo HIV no país, destes 75.165 (19,7%) na região Sul. Ainda, de acordo com o Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS divulgado no final de 2021, a maioria das infecções por HIV, acometeram a faixa etária dos 20 a 34 anos (52,9%)<sup>[3]</sup>.

A incidência de mortes relacionadas ao HIV e ao desenvolvimento da AIDS deve-se a uma imunodeficiência contínua associada à depleção de linfócitos T CD4+, comprometendo o sistema imunológico<sup>[4]</sup>. Por se tratar de uma doença de alto percentual de letalidade, o diagnóstico precoce e um tratamento efetivo são extremamente importantes para minimizar as complicações decorrentes da infecção. Entretanto, apesar dos diversos avanços que envolvem ações de prevenção, diagnóstico e tratamento da AIDS, a infecção pelo HIV ainda se mantém como um desafio mundial, uma vez que passou por uma intensa transição epidemiológica de doença aguda para uma condição crônica<sup>[5]</sup>.

Por sua vez, as glutatona-S-transferases (GST) são uma família de enzimas que atuam na fase II do metabolismo de xenobióticos e desempenham um papel significativo nas interações gene e ambiente, na sinalização celular, na atividade antiapoptótica e em respostas anti e pró-inflamatórias. Ao todo, as GSTs compreendem pelo menos oito classes de isoenzimas: alfa (A), kappa (K), mu (M), ômega (O), pi (P), sigma (S), teta (T) e zeta (Z)<sup>[6]</sup>. Os polimorfismos genéticos nesse grupo enzimático podem interferir no metabolismo de agentes ambientais diversos, aumentar o estresse oxidativo, a suscetibilidade a patologias e favorecer a replicação viral, inclusive do HIV<sup>[7, 8, 9, 10, 11]</sup>. Dentre os genes, o GSTM1 e o GSTT1 são os mais estudados na população humana<sup>[12]</sup>. O GSTM1 está localizado no cromossomo 1p13.3 e o GSTT1 no 22q11.23<sup>[13,14]</sup> e as variações polimórficas caracterizam a expressão de alelos selvagens ou a ausência de expressão quando os alelos são nulos/deletados<sup>[15, 16, 12]</sup>.

Em linhas gerais, as variantes gênicas GST alteram a função catalítica das enzimas e elevam ao risco de desfecho adverso de determinada doença<sup>[17]</sup>. No entanto, não há um

consenso sobre essa relação. Estudo conduzido em Gana na Índia, encontrou frequência de alelos nulos GSTM1 e GSTT1, respectivamente de 21,9% e 19,8%, em pacientes com HIV e observou que aqueles com dupla deleção estavam associados à contagem normal de linfócitos T CD4+ (acima de 350 céls/mm<sup>3</sup>)<sup>[18]</sup>. Pesquisa<sup>[19]</sup> demonstrou que a deleção GSTT1 foi mais frequente em indivíduos com HIV comparado aos não infectados. Os autores também sugeriram que a dupla deleção GSTT1/GSTM1 pode predizer maior risco para hepatotoxicidade nos indivíduos com o vírus. Em contrapartida, outra pesquisa mostrou ausência de significância das frequências genotípicas GSTT1 e GSTM1 entre pessoas que vivem ou não com HIV. No entanto, observou que os pacientes com HIV e com o alelo GSTT1+ apresentaram duas vezes mais chance de desenvolver lesão hepática induzida pela terapia antirretroviral (TARV)<sup>[20]</sup>. Outro trabalho controverso sobre a relação de nulidade dos genes e desfechos desfavoráveis das infecções virais, concluiu que o genótipo nulo GSTT1 pode ser fator protetivo a infecção por HPV em um grupo de mulheres<sup>[21]</sup>. Diante do exposto, o objetivo principal deste estudo foi determinar as frequências genotípicas dos polimorfismos GSTM1 e GSTT1 em indivíduos com HIV e estabelecer uma possível relação com as contagem de linfócitos T CD4+.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **População do estudo**

A amostragem deu-se por conveniência, sendo composta por 182 pacientes HIV positivos vinculados, que frequentaram o Serviço de Atendimento Especializado e Centro de Testagem e Aconselhamento (SAE/CTA) do município de Francisco Beltrão que atende a 8<sup>a</sup> Regional de Saúde do estado do Paraná, entre 2020 e 2022. Foram incluídos no estudo indivíduos com pelo menos 18 anos e portadores de HIV/AIDS que concordaram com o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná sob parecer nº 3.611.523. Os participantes foram alocados em um espaço restrito para realizar a entrevista através de questionário construído a partir de outros já validados<sup>[22, 23]</sup> e a coleta de material biológico. A amostra biológica para investigação dos polimorfismos GST, foi obtida a partir de células da mucosa oral dos pacientes. Essa coleta foi realizada com escova tipo endobrusch estéril, por meio de delicados movimentos circulares em toda a extensão da mucosa oral e língua. Em seguida a escova foi armazenada em tubo de 15ml contendo até 2ml de solução tampão (tris-HCL 10mM, pH 8, EDTA 1mM) devidamente identificado e, acondicionados a -20°C para posterior processamento<sup>[24]</sup>. Salienta-se que, a amostra inicial foi composta por 279 pacientes, contudo, 97 foram excluídos pela baixa

qualidade do material oral coletado e ausência de material genético ou por não terem respondido adequadamente todas as perguntas do questionário.

### **Isolamento de material genético ou Extração de material genético/DNA**

A extração de DNA total de cada indivíduo foi realizada a partir de uma alíquota de 200µl da solução tampão no qual a escova estava armazenada seguindo o protocolo QIAamp® DNA Mini Kit, *DNA Purification from Blood or Body Fluids (Spin Protocol)* (Qiagen®, Alemanha) conforme instruções do fabricante e mantidas em freezer -20°C. Após a extração do DNA, foi realizada a detecção da presença de um segmento de 268pb do gene da β-globina humano sintetizado a partir dos primers GH20 (5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3') e PC04 (5'- CAACTTCATCCACGTTCCACC-3'), para verificar a presença e qualidade do DNA das amostras. Os reagentes para PCR foram 190 nM de dNTPs, 500 nM de cada primer, 2 mM de MgCl<sub>2</sub>, Tampão (200 mM Tris-HCL, 500 mM KCl), 1,25 U de DNA polimerase (Ludwig™) e cerca de 50 ng de DNA submetido a sequência de etapas de ciclagem: 94°C por 10min; 37 ciclos de 94° C por 1min, 55°C por 1min, 72°C por 1min; 72°C por 10 min<sup>[25]</sup>. Posteriormente, os amplicons foram observados via eletroforese em gel de agarose a 2%, corado com brometo de etídio.

### **Genotipagem GSTM1 e GSTT1**

A determinação dos genótipos GSTM1 e GSTT1 foi conduzida via PCR multiplex<sup>[21]</sup>. Os pares de primers utilizados foram 5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3' (forward) e 5'-GTTGGGCTCAAATA TACGGTGG-3' (reverse) para GSTM1 e 5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3' (forward) e 5'-TCACCGGATCATGGCCAG CA-3' (reverse) para GSTT1, com síntese respectiva de fragmentos de 219pb e 459pb. As condições da PCR multiplex incluíram desnaturação inicial a 94 °C por 5 min, seguido de 35 ciclos a 94°C por 1 min, 58°C por 1 min, 72°C por 1 min, finalizando com 10 minutos a 72°C. Os amplicons GSTs sintetizados também foram submetidos a eletroforese em condições semelhantes do gene β-globina. Todas as amplificações de DNA foram processadas em termociclador *Applied Biosystems Veriti Thermal Cycler (ThermoFisher Scientific, Germany)*.

### **Análise estatística**

Na análise descritiva, foi estabelecido a média e o desvio padrão para as variáveis contínuas e a frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas. A frequência genotípica GSTM1 e GSTT1 e associação dos genótipos com a contagem de linfócitos TCD4

no diagnóstico e atual foi avaliado pelo Teste Qui-quadrado ( $X^2$ ) de *Pearson*, considerando  $p < 0,20$ . Posteriormente, foi conduzida regressão logística com significância de 95% e intervalo de confiança (IC) de 95%. Todas as análises foram processadas no software *Statistical Package for the Social Sciences – SPSS*, versão 24.0 (*IBM Corporation, Chicago, IL*).

## RESULTADOS

Participaram do estudo 182 pacientes HIV positivos. Dentre os aspectos gerais da população com HIV, constatou-se predomínio de indivíduos do sexo feminino (56,6%), de raça branca (57,1%), heterossexuais (80,8%), casados (38,5%), com baixa escolaridade (47,3%) e média de idade de  $43,98 \pm 12,8$  anos.

Os dados apresentados na Tabela 1 indicam presença de pacientes sexualmente ativos (74,7%) que praticam relações sexuais desprotegidas, uma vez que 33,5% não fazem uso de preservativo e 18,7% utilizam o método de forma esporádica, sendo a baixa adesão justificada pela parceria fixa (19,2%) ou por não gostarem do método de proteção (32,4%). Ainda, identificou-se que menos de 24% dos pacientes possuem diagnóstico de AIDS. Referente a transmissão, a maioria deu-se por via sexual (98,4%), sendo que os parceiros têm conhecimento do diagnóstico (75,3%) e são HIV positivos (42,9%).

Dentre os esquemas antirretrovirais preferencialmente prescritos, destacam-se as associações entre Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir (46,2%) e Tenofovir, Lamivudina e Efavirenz (16,5%).

**Tabela 1** – Características clínicas, comportamentais e de estilo de vida dos pacientes HIV positivos atendidos no Serviço de Assistência Especializada do Sudoeste do Paraná, Francisco Beltrão, PR, Brasil, 2022.

Variáveis	Participantes (n= 182)	Frequência válida (%)
<b>Idade da sexarca</b>		
< 18 anos	126	69,2
≥ 18 anos	56	30,8
<b>Vida sexual ativa</b>		
Sim	136	74,7
Não	46	25,3
<b>Uso de preservativo</b>		
Sim	87	47,8



Não	61	33,5
As vezes	34	18,7
<b>Porque não usa preservativo</b>		
Não gosta	59	32,4
Parceiro fixo	35	19,2
Não se aplica	88	48,4
<b>Parceiros sexuais na vida</b>		
≤ 5 parceiros	95	52,2
> 5 parceiros	87	47,8
<b>Parceiros sexuais novos no último ano</b>		
≤ 1 parceiro	156	85,7
≥ 2 parceiros	26	14,3
<b>Histórico de IST</b>		
Sim	64	35,2
Não	118	64,8
<b>Infecções oportunistas</b>		
Sim	30	16,5
Não	152	83,5
<b>Doenças crônicas</b>		
Sim	92	50,5
Não	90	49,5
<b>Tabagismo</b>		
Sim	86	47,3
Não	96	52,7
<b>Número de cigarros/dia</b>		
Até 20 cigarros/dia	67	36,8
≤ 21 cigarros/dia	19	10,4
Não se aplica	96	52,7
<b>Idade que começou a fumar</b>		
Até 20 anos	73	40,1
≤ 21 anos	13	7,1
Não se aplica	96	52,7
<b>Ingestão de álcool no último ano</b>		
Sim	107	58,8

Não	75	41,2
<b>Uso de drogas ilícitas na época da infecção</b>		
Sim	23	12,6
Não	159	87,4
<b>Uso de drogas ilícitas atualmente</b>		
Sim	8	4,4
Não	174	95,4
<b>Transfusão sanguínea</b>		
Sim	36	19,8
Não	146	80,2
<b>Via que adquiriu o HIV</b>		
Sexual	179	98,4
Outras	3	1,6
<b>Parceiro ciente</b>		
Sim	137	75,3
Não	39	21,4
Não sabe	6	3,3
<b>Sorologia do parceiro</b>		
Positivo	78	42,9
Negativo	52	28,6
Indeterminado	52	28,6
<b>Morbidade no diagnóstico</b>		
HIV	140	76,9
AIDS	42	23,1
<b>Percepção do estado de saúde</b>		
Excelente/Muito bom	36	19,8
Bom	91	50,0
Regular/Ruim	55	30,2

---

IST: infecção sexualmente transmissível. HIV: vírus da imunodeficiência humana.

A análise das frequências genóticas, GSTM1 e GSTT1, revelou nulidade alélica para a maioria dos participantes do estudo. Considerando os alelos nulos, estes tiveram maior prevalência comparada aos alelos selvagem, 95,1% e 91,2%, respectivamente para GSTT1<sup>-</sup> e GSTM1<sup>-</sup>. Por consequência, entre as combinações GST, identificou-se predomínio do genótipo

duplamente deletado M1<sup>-</sup>/T1<sup>-</sup> (89,6%) (Tabela 2).

**Tabela 2** - Frequência genotípica GST nos pacientes HIV positivos do estudo.

<b>Genótipos</b>	<b>Participantes (N= 182)</b>	<b>Frequência (%)</b>
<b>GSTM1</b>		
M1 <sup>+</sup>	16	8,8
M1 <sup>-</sup>	166	91,2
<b>GSTT1</b>		
T1 <sup>+</sup>	9	4,9
T1 <sup>-</sup>	173	95,1
<b>Combinações GST</b>		
M1 <sup>+</sup> /T1 <sup>+</sup>	5	2,7
M1 <sup>-</sup> /T1 <sup>+</sup>	11	6,0
M1 <sup>+</sup> /T1 <sup>-</sup>	3	1,6
M1 <sup>-</sup> /T1 <sup>-</sup>	163	89,6

GST: glutationas-S-transferases. M1<sup>+</sup> e T1<sup>+</sup>: alelo presente. M1<sup>-</sup> e T1<sup>-</sup>: alelo ausente.

A relação dos genótipos GST com alguns comportamentos sexuais dos pacientes HIV não revelou associação estatística. No entanto, dentre os indivíduos com combinação genotípica de deleção (GSTT1<sup>-</sup> e GSTM1<sup>-</sup>), a maioria iniciou a prática sexual antes dos 18 anos (73,3%), teve mais de 5 parceiros sexuais ao longo da vida (50,3%) e até um parceiro novo no último ano (85,7%).

Não obstante, a associação entre os genótipos GST e a carga viral dos pacientes, também não revelou dados significativos. Todavia, salienta-se que a maioria dos pacientes que apresentaram carga viral igual ou superior a 5.000 cópias/mL no diagnóstico são aqueles com a dupla deleção GSTT1<sup>-</sup> e GSTM1<sup>-</sup> (62,3%). Além disso, a combinação genotípica M1<sup>-</sup>/T1<sup>-</sup> predominou entre aqueles carga viral não detectável (48,1%) no último exame, seguido daqueles que apresentaram carga viral abaixo de 500 cópias/mL (44,4%).

Em relação à associação dos genótipos GST com a contagem de células T CD4<sup>+</sup>, as Tabelas 3 e 4 apresentam os resultados da análise de regressão. Identificou-se ausência de associação entre o polimorfismo GST e a contagem de células TCD4 no diagnóstico. Por outro lado, quando relacionado à contagem atual, os indivíduos com os alelos nulos GSTT1<sup>-</sup>, GSTM1<sup>-</sup> e a combinação M1<sup>-</sup>/T1<sup>-</sup> tem maiores chances de terem contagens mínimas de células T CD4<sup>+</sup>, equivalentes a 350 céls/mm<sup>3</sup>, quando comparado aos alelos selvagens. Para o genótipo GSTT1<sup>-</sup>, a chance foi ampliada em mais de 12 vezes (OR 12,33; p=0,001). E para GSTM1<sup>-</sup> e a dupla deleção M1<sup>-</sup>/T1<sup>-</sup>, as chances são de quase quatro (OR: 3,53; p=0,025) e dez vezes (OR:10,07; p=0,014). Esses achados, portanto, sugerem que a nulidade GST nos pacientes HIV são menos

suscetíveis a progressão ou desenvolvimento da AIDS.

**Tabela 3** – Ausência de associação dos genótipos GST com a contagem de células T CD4+ (cel/mm<sup>3</sup>) no diagnóstico do vírus HIV.

Polimorfismo GST	Contagem de T CD4+ no diagnóstico			Odds Ratio	IC 95%	P
	<350 cel/mm <sup>3</sup>	≥350 cel/mm <sup>3</sup>	P			
	N (%)	N (%)				
GSTT1+	4 (44,4)	5 (55,6)	0,733	1		
GSTT1-	65 (37,8)	107 (62,2)		1,317	(0,34 - 5,08)	0,689
GSTM1+	5 (31,2)	11 (68,8)	0,603	1		
GSTM1-	64 (38,8)	101 (61,2)		0,717	(0,24 - 2,16)	0,555
<i>Combinações</i>						
GSTT1+/GSTM1+	1 (20,0)	4 (80,0)	0,614	1		
GSTT1-/GSTM1+	5 (45,5)	6 (54,5)		0,3	(0,03 - 3,63)	0,344
GSTT1+/GSTM1-	2 (66,7)	1 (33,3)		0,125	(0,005 - 3,23)	0,210
GSTT1-/GSTM1-	61 (37,7)	101 (62,3)		0,414	(0,045 - 3,79)	0,435

GST: glutationas-S-transferases. M1<sup>+</sup> e T1<sup>+</sup>: alelo presente. M1<sup>-</sup> e T1<sup>-</sup>: alelo ausente. IC: intervalo de confiança.

**Tabela 4** – Associação dos genótipos GST com a contagem atual de células CD4+ igual ou superior a 350 cel/mm<sup>3</sup>.

Polimorfismo GST	Contagem atual de T CD4+			Odds Ratio	IC 95%	P
	<350 cel/mm <sup>3</sup>	≥350 cel/mm <sup>3</sup>	P			
	N (%)	N (%)				
GSTT1+	6 (66,7)	3 (33,7)	0,001	1		
GSTT1-	24 (14,0)	148 (86,0)		12,33	(2,89- 52,65)	0,001
GSTM1+	6 (37,5)	10 (62,5)	0,030	1		
GSTM1-	24 (14,5)	141 (85,5)		3,53	(1,17-10,60)	0,025

*Combinações*

GSTT1+/GSTM1+	3 (60,0)	2 (40,0)	0,001	1		
GSTT1-/GSTM1+	4 (36,4)	7 (63,6)		2,63	(0,3-22,99)	0,383
GSTT1+/GSTM1-	2 (66,7)	1 (33,3)		0,75	(0,38 - 14,97)	0,851
GSTT1-/GSTM1-	21 (13,0)	141 (87,0)		10,07	(1,59 - 63,86)	0,014

---

GST: glutationas-S-transferases. M1<sup>+</sup> e T1<sup>+</sup>: alelo presente. M1<sup>-</sup> e T1<sup>-</sup>: alelo ausente. IC: intervalo de confiança.

## DISCUSSÃO

A análise molecular das frequências genótípicas GSTM1 e GSTT1 demonstrou que a maioria dos participantes do estudo possuem nulidade alélica. Por consequência, entre as combinações GST, identificou-se predomínio dos genótipos duplamente deletados (M1<sup>-</sup>/T1<sup>-</sup>). Enfatiza-se que, as comparações entre as frequências dos genótipos nulos de GSTM1 e GSTT1 em populações mundiais mostram padrões diferentes dos achados do estudo. De acordo com uma revisão de literatura, estima-se que as frequências mundiais da deleção GSTT1 e GSTM1 variam de 10% a 51% e de 11% a 67%, respectivamente<sup>[26]</sup>.

Por sua vez, estudo realizado na mesma região geográfica sudoeste do Paraná, Sul do Brasil, revelou, tanto em mulheres infectadas e não infectadas pela IST causada pelo papilomavírus humano (HPV), maior frequência do alelo nulo GSTM1 em ambos os grupos, 57,1% e 75%. Por outro lado, o alelo nulo GSTT1 foi menos frequente grupo com HPV (38,1%) em comparação ao controle (73,8%)<sup>[21]</sup>.

Dados divergentes foram encontrados em estudo americano<sup>[27]</sup> quando, apenas 41,2% dos indivíduos HIV tinham GSTM1 nulo e, em pesquisa africana<sup>[28]</sup>, uma vez que a proporção dos alelos nulos GSTM1 e GSTT1 na população HIV foi de 30,35% e 35,46%, respectivamente. Contudo, de forma similar, descobriu que indivíduos com genótipos nulos GSTM1 e GSTT1 estavam mais presentes no grupo HIV-1 positivo e a diferença entre os dois grupos foi significativa, respectivamente, 37,25% versus 23,75% para GSTM1 nulo e 48,37% versus 23,10% para GSTT1 nulo. Ainda, também constatou-se a existência de diferença significativa entre casos e controles em relação ao genótipo de deleção dupla GSTM1<sup>-</sup>/GSTT1<sup>-</sup>.

Além disso, investigação conduzida com a população saudável de Mali, África, também identificou frequências não muito expressivas das deleções GSTM1 e GSTT1, apenas 24,3% e 41,3% e, constatou que a frequência média do alelo nulo GSTM1, aumenta do Sul para o Leste no país, enquanto a da deleção GSTT1 é semelhante entre o Oeste e Leste e Sul e Norte<sup>[29]</sup>.

Considerando que as variações alélicas entre os indivíduos é muito frequente, o uso de marcadores genéticos vem adquirindo maior credibilidade, aceitação e aplicação em estudos populacionais incluindo diversas patologias<sup>[30]</sup>. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) caracterizam-se por uma troca única de base nitrogenada do DNA, geralmente com as mesmas características estruturais, ou seja, entre as purinas ou entre as pirimidinas<sup>[31]</sup> e representam 90% de todas as variações genômicas do ser humano. Inclusive, para serem consideradas, devem ocorrer no mínimo em 1% da população<sup>[32]</sup>.

Os SNPs alvo do nosso estudo, GSTM1 e GSTT1, são passíveis de deleção e perda

completa da atividade enzimática e apresentarem-se relacionados a doenças coronárias<sup>[33]</sup>, diferentes tipos de câncer<sup>[8, 34]</sup>, e a diversas infecções<sup>[35, 27, 15, 9]</sup>. Também, alteram o metabolismo de detoxificação de muitos substratos, como drogas anticancerígenas e anti-infecciosas. Portanto, estudos que buscam caracterizar esses genótipos podem revelar diferenças de suscetibilidade genética e farmacogenética entre as populações<sup>[29]</sup>.

Dentre os esquemas antirretrovirais preferencialmente prescritos aos participantes da pesquisa, destacam-se as associações entre Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir e Tenofovir, Lamivudina e Efavirenz. De acordo com o manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e AIDS do Ministério da Saúde, a infecção pelo HIV tem sido considerada de caráter crônico, evolutivo e potencialmente controlável, desde o surgimento da TARV e da disponibilização de marcadores biológicos, como células T CD4+ e quantificação da carga viral, para o monitoramento de sua progressão<sup>[36]</sup>. Por meio da redução da carga viral e da reconstituição do sistema imunológico, o tratamento melhora a qualidade de vida e prolonga a sobrevivência dos indivíduos com o vírus. Inclusive, diversos estudos evidenciam a eficácia da TARV, principalmente por reduzir a mortalidade e complicações relacionadas à infecção pelo HIV, além de prevenir a sua transmissão<sup>[37, 38, 39]</sup>.

Estudo que buscou descrever o impacto dos polimorfismos genéticos de GSTM1 e GSTT1 e o risco de hepatotoxicidade associada a TARV, apontou predomínio da frequência genotípica GSTT1<sup>-</sup> em indivíduos HIV positivos quando comparado aos não infectados e, que a dupla deleção GSTT1 e GSTM1 pode conferir maior risco para hepatotoxicidade na população com HIV<sup>[19]</sup>. O estudo realizado com indivíduos HIV positivos em Moçambique, tratados com nevirapina, identificou que o desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica apresentou associação com o alelo nulo GSTM1<sup>[40]</sup>. Ao passo que, pesquisa conduzida na capital Argentina, que avaliou o papel das variantes GSTT1 e GSTM1 com a porfiria cutânea tarda (PCT) sugeriu que a presença do alelo nulo GSTM1 poderia predispor o indivíduo HIV ao desenvolvimento da doença, uma vez que o genótipo nulo GSTM1 apresentou frequência significativamente menor no grupo dos pacientes HIV com PCT (36,84%) quando comparado ao grupo que apenas continha HIV (53,33%)<sup>[41]</sup>.

Em contrapartida, outra pesquisa que embora, não tenha observado associação entre as frequências genotípicas GSTT1 e GSTM1 e as pessoas que vivem ou não com HIV, evidenciou que a presença do alelo selvagem GSTT1 aumentou em duas vezes as chances dos pacientes HIV desenvolverem lesão hepática induzida pela TARV<sup>[20]</sup>. Sabe-se que, a infecção prolongada pelo HIV contribui para exacerbação do estresse oxidativo<sup>[42]</sup>. Assim, a presença da forma ativa do gene GSTT1, via de regra, contribuiria com a defesa celular, no entanto, essa forma alélica



em algumas populações pode atuar de forma inversa, acentuando os danos<sup>[20]</sup>.

A relação dos genótipos GST com a contagem de células T CD4+ atual, evidenciou-se que a nulidade alélica GST isolada ou combinada configura-se como fator de proteção nessa população. Sabe-se que o HIV é responsável por ocasionar uma deterioração progressiva do sistema imunológico, infectando principalmente os linfócitos T CD4+, os macrófagos e células dendríticas<sup>[36]</sup>. A AIDS, por sua vez, é resultante da queda progressiva da contagem de LT CD4+, proveniente de um estado grave de imunodeficiência, principalmente quando o número de LT CD4+ ficar abaixo de 200 céls/mm<sup>3</sup>, debilitando o indivíduo e favorecendo infecções oportunistas e até o desenvolvimento de neoplasias<sup>[4]</sup>.

Diante disso, os achados do estudo permitem inferir que os pacientes com o perfil genotípico nulo são menos suscetíveis à AIDS, uma vez que as deleções alélicas ampliam as chances de contagens dos LT CD4+ serem superiores ou iguais 350 céls/mm<sup>3</sup>. Ademais, considerando que a permanência de contagens de LT CD4+ acima de 350 céls/mm<sup>3</sup>, a ocorrência de episódios infecciosos geralmente de origem bacteriana, como as infecções respiratórias ou mesmo tuberculose<sup>[43]</sup>, também é reduzida, possivelmente justificando a baixa prevalência de infecções oportunistas na população.

Dados semelhantes foram observados em pacientes HIV positivos de Gana, uma vez que os portadores de HIV que possuíam ambos os alelos deletados, apresentaram contagens normais de linfócitos T CD4+, ou seja, acima de 350 céls/mm<sup>3</sup><sup>[18]</sup>. Inclusive, estudo de caso-controle conduzido por pesquisadores integrantes da presente pesquisa, encontrou associação favorável do genótipo GSTT1<sup>-</sup> com risco reduzido de infecção por HPV em um grupo de mulheres<sup>[21]</sup>.

Diferentemente, pesquisa que investigou a associação entre os polimorfismos dos genes GSTM1 e GSTT1 e o risco de progressão da doença HIV-1 na África, encontrou uma diferença estatisticamente significativa quando comparou as frequências GSTM1 e GSTT1 com contagens de linfócitos T CD4+ e carga viral, sugerindo que ambos os genótipos nulos e a dupla deleção GSTM1<sup>-</sup>/GSTT1<sup>-</sup> estão associados à progressão da doença. Salienta-se ainda, que o genótipo nulo GSTM1 e a dupla deleção GSTM1<sup>-</sup>/GSTT1<sup>-</sup> apresentaram relação com baixas contagens de células T CD4+ e alta carga viral de HIV-1 nos pacientes infectados que usufruem do uso de TARV<sup>[28]</sup>. Outro resultado contraditório ao nosso, revelou que pacientes imunossuprimidos na Florida, EUA, com alelo selvagem GSTM1 apresentavam menor gravidade e progressão da doença causada pelo HIV<sup>[27]</sup>. Dados que sem dúvida, não condizem com os achados da presente pesquisa.

Destaca-se como principal limitação do trabalho o tamanho amostral, conferindo baixo

poder de generalização e o delineamento transversal, que embora tenha respondido o objetivo da pesquisa, não permite o acompanhamento das manifestações desenvolvidas pelos pacientes.

## CONCLUSÃO

Em nosso estudo foi possível estabelecer a influência da nulidade dos genótipos GSTT1 e GSTM1 com a infecção HIV. Os resultados foram inéditos na região e demonstraram que a presença dos alelos nulos GSTT1 e GSTM1 isolados e combinados, nessa população, foi definido como fator de proteção, aumentando as chances das contagens dos linfócitos T CD4+ igual ou superior 350 cel/mm<sup>3</sup>. Com isso, sugere-se que os pacientes HIV com as deleções GSTT1 e GSTM1, são menos suscetíveis à progressão da AIDS. Por outro lado, como não há um consenso sobre a relação de nulidade com os desfechos relacionados a infecção pelo HIV, tal interpretação se restringe a população do estudo. Considerando as limitações da pesquisa, enfatiza-se a necessidade da continuidade do trabalho em escala longitudinal e a estruturação de estudo do tipo caso-controle.

## REFERÊNCIAS

1. De Alencar IT, Almeida DO, Couto ACO, Fontes JLF. (2022) Main immunological alterations resulting from infection by the Acquired Human Immunodeficiency virus - HIV. *Brazilian Journal of Development* 8(7):50231-50252. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n7-101>
2. Oliveira CS, Mendonça DS, Assis LM, Garcia PG. (2020). Perfil epidemiológico da aids no Brasil utilizando sistemas de informações do DATASUS. *RBAC* 52(3):281-85. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.202100917>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. (2021) Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Brasília, Ministério da Saúde. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hivaids-2021>. Acessado em 15 de novembro de 2022
4. Duarte Filho EC. (2018) Prevalência de lesões bucais fortemente associadas ao hiv em pacientes atendidos no ambulatório de imunologia de centro de referência brasileiro em infecção HIV/AIDS. Dissertação, Universidade Federal do Rio de Janeiro. <http://www.repositorio-bc.unirio.br:8080/xmlui/handle/unirio/12803>. Acessado em 15 de novembro de 2022

5. Da Silva, DG, et al. (2021) Perfil epidemiológico de pacientes com HIV/AIDS internados no Brasil: uma revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development* 10(9):1-11. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17976>
6. Chatterjee A, Gupta S. (2018). The multifaceted role of glutathione S-transferases in cancer. *Cancer letters* 433:33-42. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.06.028>
7. Lima IB, Freitas KS, Assunção LP, Vilarinho US, Da Costa IR, Barbosa AM, Moura KKVO. (2020). O polimorfismo dos genes *gstml1* e *gstt1* em pacientes com microdeleção na região azf. *Braz J of Develop* 6(4):21885-21899. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n4-381>
8. Silva CND, et al. (2015). Polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* na suscetibilidade do câncer renal: evidências baseadas em meta-análise. *J Bras Nefrol* 37, 248-254. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150038>
9. Mondal R. et al. (2013). Mitochondrial DNA copy number and risk of oral cancer: a report from Northeast India. *PloS one* 8(3):1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057771>
10. Zhao L, Cox AG, Ruzicka JA, Bhat AA, Zhang W, Taylor EW. (2000). Molecular modeling and in vitro activity of an HIV-1-encoded glutathione peroxidase. *PNAS* 97(12):6356-6361. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.12.6356>
11. Watson RWG, Rotstein OD, Jimenez M, Parodo J, Marshall JC. (1997). Augmented intracellular glutathione inhibits Fas-triggered apoptosis of activated human neutrophils. *Blood* 89(11):4175-4181. <https://doi.org/10.1182/blood.V89.11.4175>
12. Benjamin UE, Oluseye OB, Collen MM. (2011). Glutathione-S-transferase (M1 and T1) polymorphisms in Nigerian populations. *J Med Genet Genomics* 3(4):56-60. <https://academicjournals.org/journal/JMGG/article-full-text-pdf/91AE3968484>.  
Acessado em 15 de novembro de 2022
13. Soto-Quintana O, et al. (2015). Association of the *GSTM1* null polymorphism with breast cancer in a Mexican population. *Genet Mol Res* 14(4):13066-13075. <https://doi.org/10.4238/2015.outubro.26.2>
14. DeMarini DM, et al. (1997). Glutathione S-transferase-mediated induction of GC→AT transitions by halomethanes in salmonella. *Environmental and molecular mutagenesis* 30(4):440-447. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2280\(1997\)30:4<440::AID-EM9>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2280(1997)30:4<440::AID-EM9>3.0.CO;2-M)

15. Bortolli APR, Vieira VK, Stefanski EE, Lazarotto AK, Lucio LC. (2021). Relationship between GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and HPV infection: a systematic review. *Mol Biol Rep* 48(9):6631-6636. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06515-6>
16. Tangkheunkan P, et al. (2020). Frequency and association of GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms with survival in breast cancer patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 21(8):2251-2257. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.8.2251>
17. Sun FC, Jeng YC, Lee MS, Wen CF, Chen TM, Lee MS (2014). Glutathione-S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms and susceptibility to the progression of liver fibrosis in HCV-infected patients in Taiwan. *J Med Biochem* 33(3):259-264. <https://doi.org/10.2478/jomb-2013-0028>
18. Kuleape J.A, Tagoe EA, Puplampu P, Bonney EY, Quaye O. (2018). Homozygous deletion of both GSTM1 and GSTT1 genes is associated with higher CD4+ T cell counts in Ghanaian HIV patients. *PloS one*, 13(5):1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195954>
19. Singh HO, et al. (2017). Impact of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 gene polymorphism and risk of ARV-associated hepatotoxicity in HIV-infected individuals and its modulation. *Pharmacogenomics J* 17(1):53-60. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.88>
20. Chanhom N, et al. (2022). The Association of HLA-B\* 35 and GSTT1 Genotypes and Hepatotoxicity in Thai People Living with HIV. *J Pers Med* 12(6):940. <https://doi.org/10.3390/jpm12060940>
21. Bortolli APR, Vieira VK, Treco IC, Pascotto CR, Wendt GW, Lucio LC. (2022). GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with human papillomavirus infection in women from southern Brazil: a case-control study. *Mol Biol Rep* 49:6467-6474. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07475-1>
22. Oliveira GRD, et al. (2013). Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 35(5):226-232. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032013000500007>
23. Treco IC, Vieira VK, Silva JCD, Treco FR, Ferreto LED, Lucio LC. (2021) Prevalência e fatores associados às alterações cervicais em unidades do Sistema Único de Saúde. *Rev Gaúcha Enferm* 42:1-11. <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2021.20200233>
24. Dingueleski AH, Kluk E, Rotta GVT, Portugal MEG, Burci LM, Raboni SM. (2017) Detecção de Papilomavirus Humano (HPV) a partir de raspado de células de mucosa bucal. *Revista Gestão & Saúde* 16(2):9-15.

<https://herrero.com.br/files/revista/fileee44ea2d4ce792818c0e0aa47af5a714.pdf>.

Acessado em 15 de novembro de 2022

25. Trugilo, KP. et al. (2019) Polymorphisms in the TGFB1 signal peptide influence human papillomavirus infection and development of cervical lesions. *Med Microbiol Immunol* 208(1):49-58. <https://doi.org/10.1007/s00430-018-0557-y>
26. Palma-Cano LE, et al. (2017). GSTT1 and GSTM1 null variants in Mestizo and Amerindian populations from northwestern Mexico and a literature review. *Genet Mol Biol* 40:727-735. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2016-0142>
27. Parsons M. et al. (2013). Effect of GSTM1-polymorphism on disease progression and oxidative stress in HIV infection: modulation by HIV/HCV co-infection and alcohol consumption. *J AIDS Clin Res* 4(9). <https://doi.org/10.4172/2155-6113.1000237>
28. Djigma FW, et al. (2020). Role of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) genes deletion in susceptibility to HIV-1 disease progression. *Journal of Biosciences and Medicines* 8(2):41-54. <https://doi.org/10.4236/jbm.2020.82004>
29. Kassogue Y, et al. (2020). Genetic polymorphism of drug metabolism enzymes (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) in the healthy Malian population. *Mol Biol Rep* 47(1):393-400. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05143-5>
30. Machado AP, Ehrhardt A. (2018) Análise Comparativa Entre Marcadores Microsatélites STR e Polimorfismo de Nucleotídeo Único SNP Usados na Área Forense: Revisão De Literatura. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano* 6(1):49-56. <http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v6i1.3929>
31. Lopes RE. (2020) Papel dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) ds miRNAs 100 e 146a como fatores prognósticos do câncer de próstata. Tese, Universidade de São Paulo. <https://doi.org/10.11606/T.5.2021.tde-23072021-104545>
32. Borges PV. (2021) Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único relacionados a sintomas depressivos em pacientes oncológicos: uma scoping review. Dissertação, Universidade de São Paulo. <https://doi.org/10.11606/D.22.2021.tde-22032022-155125>
33. Nomani H, et al. (2011) The association between GSTT1, M1, and P1 polymorphisms with coronary artery disease in Western Iran. *Mol Cell Biochem* 354:181-187. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-0817-2>
34. Leme CVD, et al. (2010). Análise dos genes GSTM1 e GSTT1 em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Rev Assoc Med Bras* 56(3):299-303. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000300013>

35. Abbas M, et al. (2021). Association of GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms with COVID-19 susceptibility and its outcome. *J Med Virol* 93(9):5446-5451. <https://doi.org/10.1002/jmv.27076>
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. (2013) Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV. Brasília, Ministério da Saúde. [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_tecnico\\_diagnostico\\_infeccao\\_hiv.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_infeccao_hiv.pdf). Acessado em 15 de novembro de 2022
37. Raposo MA, Miranda JC, Guimarães NS, Tupinambás U. (2021). Efetividade do tratamento antirretroviral após 12 e 66 meses em centro de referência para pessoas vivendo com HIV, Belo Horizonte, Minas Gerais-2012 a 2018. *Rev Med Minas Gerais* 31:1-7. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20210001>
38. Lima GRRC. et al. (2020) Polimorfismos HIV: impactos na TARV/HIV. *BJSCR* 13(3):84-89. [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20200805\\_100858.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20200805_100858.pdf). Acessado em 15 de novembro de 2022
39. Pernomian LS, De Souza, LR. (2018) Avaliação de eficácia da terapia antirretroviral em portadores de HIV/AIDS atendidos em serviço de referência do interior de São Paulo. *Braz J Infectar Dis* 22:33-144. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.10.107>
40. Ciccacci C, et al. (2017). Impact of glutathione transferases genes polymorphisms in nevirapine adverse reactions: a possible role for GSTM1 in SJS/TEN susceptibility. *Eur J Clin Pharmacol* 73(10):1253-1259. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2295-2>
41. Pagnotta PA, et al. (2021). Role of ABCB1 and glutathione S-transferase gene variants in the association of porphyria cutanea tarda and human immunodeficiency virus infection. *Biomed Rep* 14(2):22. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1398>
42. Ivanov AV, et al (2016) Oxidative Stress during HIV Infection: Mechanisms and Consequences. *Oxid Med Cell Longev* 2016:8910396. <https://doi.org/10.1155/2016/8910396>.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. (2018) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília, Ministério da Saúde. [https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt\\_manejo\\_adulto\\_12\\_2018\\_web.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view). Acessado em 15 de novembro de 2022

## 6. ANEXOS

### 6.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

1



CONEP em 04/08/2000

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título do Projeto: **MONITORAMENTO DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS DA REGIÃO SUDOESTE DO PARANÁ**

Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – “CAAE” N°

Pesquisador para contato: Lirane Elize Defante Ferreto

Telefone: (46) 3520.0715/35209328

Endereço de contato (Institucional): Rodovia PR-182 Km 02 - Bairro Água Branca/Francisco Beltrão-Pr.

Convidamos .....

a participar de uma pesquisa sobre HIV/Aids. Os objetivos estabelecidos são de identificar o perfil epidemiológico, molecular e clínico das pessoas vivendo com HIV/AIDS atendidas no Serviço de Assistência Especializada (SAE) da cidade de Francisco Beltrão, PR e têm o propósito de descrever o perfil epidemiológico e clínico de pacientes que vivem com HIV/AIDS em municípios de pequeno e médio porte pois são importantes já que permitem comparações com estudos nacionais dos indicadores de saúde e fatores de risco, que contribuirão diretamente na busca de estratégias de prevenção da doença. Além disso, também estaremos avaliando individualmente a sua saúde e poderemos contribuir com os profissionais do SAE para um melhor atendimento o que pode contribuir com a sua qualidade de vida.

Para que isso ocorra (você) deverá responder a um questionário, será coletado uma amostra da sua cavidade oral com um cotonete grande para análise microbiológica e as medidas antropométricas como o seu peso, estatura, circunferência de cintura, da panturrilha e do braço. O peso e estatura serão aferidos em uma balança na qual você deverá ficar em pé, com roupas leves e sem o calçado, a circunferência da cintura, panturrilha e do braço serão coletadas com fita métrica. Também um dentista, que é um profissional experiente, irá fazer uma avaliação da sua condição bucal, ou seja, ele irá olhar os seus dentes e se neles encontram-se cáries ou outras alterações na boca. No momento que o dentista que estará avaliando a sua boca ele pedirá para fazer duas coletas com swab oral (cotonete grande) e em uma delas o dentista fará de 10 a 15 fricções para coleta de material em toda a sua cavidade da boca. É importante informar que esses procedimentos são seguros e podem causar desconforto, mas não causarão sangramento ou lesões na sua boca. O dentista fará esse procedimento no menor tempo possível para que diminua o desconforto de permanecer com a boca aberta. O material coletado será encaminhado para os laboratórios da UNIOESTE e UNIPAR para as análises para identificação da presença de cândida ou HPV e exames de DNA. Caso

você não se sinta confortável ou deseje não realizar tal procedimento, basta nos informar que o procedimento não será realizado.

A pesquisa causar a você cansaço, exigirá a permanência por um maior tempo no SAE, mas vamos procurar agilizar a entrevista e as coletas, com objetivo de diminuir a sua permanência no SAE. As avaliações serão realizadas no mesmo dia da sua consulta agendada no SAE, será feita dentro do consultório fechado, não expondo você, para preservar sua identidade. Caso se sinta ou observemos que você está constrangido ou você mesmo sinta-se constrangido ou decida não participar, a qualquer momento você pode solicitar para parar a coleta e se desejar poderemos agendar um outro momento para retornar. Gostaríamos de lembrar que o seu atendimento não tem relação com a pesquisa e que pode desistir a qualquer momento sem prejuízo para o seu acompanhamento ou tratamento. Para que isso ocorra, basta informar, por qualquer modo que lhe seja possível, que deseja deixar de participar da pesquisa e qualquer informação que tenha prestado será retirada do conjunto dos dados que serão utilizados na avaliação dos resultados. Informaremos a você sobre todos os procedimentos e resultados das avaliações. Ao final emitiremos um relatório com a a avaliação geral da sua saúde, que será entregue a você e ficará uma cópia no seu prontuário no SAE a qual o seu médico infectologista terá acesso. Caso observe-se a necessidade de acesso à outras especialidades médicas e a outros profissionais da saúde será seguido os trâmites normais de fluxo estabelecido no SAE.

Se ocorrer algum transtorno, decorrente de sua participação em qualquer etapa desta pesquisa, nós pesquisadores, providenciaremos acompanhamento e a assistência imediata, integral e gratuita. Havendo a ocorrência de danos, previstos ou não, mas decorrentes de sua participação nesta pesquisa, caberá a você, na forma da Lei, o direito de solicitar a respectiva indenização.

Você não receberá e não pagará nenhum valor para participar deste estudo, no entanto, terá direito ao ressarcimento de despesas decorrentes de sua participação.

Nós pesquisadores garantimos a privacidade e o sigilo de sua participação em todas as etapas da pesquisa e de futura publicação dos resultados. O seu nome, endereço, voz e imagem nunca serão associados aos resultados desta pesquisa, exceto quando você desejar. Nesse caso, você deverá assinar um segundo termo, específico para essa autorização e que deverá ser apresentado separadamente deste.

As informações que você fornecer serão utilizadas exclusivamente nesta pesquisa. Caso as informações fornecidas e obtidas com este consentimento sejam consideradas úteis para outros estudos, você será procurado para autorizar novamente o uso. No entanto, caso você não queira ser procurado para nova autorização, informe abaixo: *É necessário a minha autorização para que outros estudos utilizem as mesmas informações aqui fornecidas* ( ) *sim* ( ) *não*

Este documento que você vai assinar contém (três) páginas. Você deve vistar (rubricar) todas as páginas, exceto a última, onde você assinará com a mesma assinatura registrada no cartório (caso tenha). Este documento está sendo apresentado a você em duas vias, sendo que uma via é sua. Sugerimos que guarde a sua via de modo seguro.

Caso você precise informar algum fato ou decorrente da sua participação na pesquisa e se sentir desconfortável em procurar o pesquisador, você poderá procurar pessoalmente o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIOESTE (CEP), de segunda a sexta-feira, no horário de 08h00 as



15h30min, na Reitoria da UNIOESTE, sala do Comitê de Ética, PRPPG, situado na rua Universitária, 1619 – Bairro Universitário, Cascavel – PR. Caso prefira, você pode entrar em contato via Internet pelo e-mail: cep.prppg@unioeste.br ou pelo telefone do CEP que é (45) 3220-3092.

Se desejar maiores esclarecimentos a respeito da finalidade da pesquisa, destino do material coletado e resultados dos exames realizados, pode nos procurar no Centro de Ciências da Saúde, na coordenação de medicina, no seguinte endereço Rodovia PR-182 Km 02 - Bairro Água Branca/Francisco Beltrão-Pr, pelo telefone (046) 3520.1507 ou pelo e-mail do pesquisador lirane.ferreto@unioeste.br

Declaro estar ciente e suficientemente esclarecido sobre os fatos informados neste documento.

Nome do sujeito de pesquisa ou responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Eu, Lirane Elize Defante Ferreto, declaro que forneci todas as informações sobre este projeto de pesquisa ao participante (e/ou responsável).

Assinatura do pesquisador \_\_\_\_\_

Francisco Beltrão, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

## 6.2 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIOESTE - CENTRO DE  
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DO OESTE DO  
PARANÁ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Monitoramento de pessoas vivendo com HIV/Aids da região Sudoeste do Paraná.

**Pesquisador:** Lirane Elize Defante Ferreto de Almeida

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 22273419.4.0000.0107

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.611.523

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo longitudinal em que os portadores de HIV/AIDS serão avaliados os aspectos epidemiológicos, clínicos e moleculares quando for o caso.

#### Objetivo da Pesquisa:

Identificar o perfil epidemiológico, molecular e clínico das pessoas vivendo com HIV/AIDS atendidas no Serviço de Assistência Especializada (SAE) da cidade de Francisco Beltrão, PR.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Claros no projeto.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Atende aos critérios éticos para o desenvolvimento.

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

Todos os documentos foram apresentados.

#### Recomendações:

Não há recomendações.

**Endereço:** RUA UNIVERSITARIA 2069

**Bairro:** UNIVERSITARIO

**CEP:** 85.819-110

**UF:** PR

**Município:** CASCAVEL

**Telefone:** (45)3220-3092

**E-mail:** cep.prppg@unioeste.br

## 6.3 Instrumento de coleta de dados

<b>Número do Questionário</b>		<b>Data:</b> _____	<b>UBS Referência:</b>	
<b>Município:</b>			<b>Bairro:</b>	
<b>Identificação</b>	OBS: Usar 99 quando paciente não quiser responder			
<b>Número do prontuário</b>			<b>Data de Nascimento</b>	____/____/____
<b>Sexo</b>	1 = Masculino	2 = Feminino	<b>Idade:</b> _____	
<b>Cor</b>	1 = Branca	2 = Parda	3 = Preta	4 = Amarela 5 = Indígena
<b>Escolaridade (registrar o último ano que concluiu a escola)</b>				
<b>Orientação Sexual</b>	1 = Heterossexual	2 = Homossexual	3 = Bissexual	
<b>Identidade de Gênero</b>	1 = Travesti	2 = Transexual	3 = Outros _____	
<b>Estado Civil</b>	1 = Solteiro	2 = Casado	3 = Divorciado	4 = Viúvo
<b>Estado Conjugal</b>	1 = Não vive em união	2 = União consensual	3 = Casamento civil	
<b>Com quem reside</b>	1 = Sozinho	2 = Familiar	3 = Cuidador 4 = Outros _____	
<b>Número de Filhos (vivos)</b>				
<b>Profissão atual e anterior (a profissão anterior no momento que adquiriu a morbidade)</b>				
<b>Renda mensal (valor total/renda bruta do grupo familiar) (SM = R\$ 1.045,00)</b>	<b>R\$</b> _____		<b>Número de salários mínimos:</b> _____	
<b>Você (sr (a.)) já fumou ou ainda fuma?</b>	1 = Não	2 = Sim, ex-fumante	3 = Sim	
<b>Quantos cigarros você fuma ou fumava por dia/semana?</b>	_____ cigarros por _____ (dia/semana)			
<b>Com que idade começou a fumar?</b>	_____ anos			
<b>Há quanto tempo parou de fumar?</b>	_____ anos _____ meses (Não sabe)			
<b>No último ano você tomou alguma bebida que contenha álcool?</b>	(0) Não		(1) Sim	
<b>Há quanto tempo você bebeu pela última vez?</b>	_____ dias		2 menos de 1 dia	88 NSA
<b>Vou lhe dizer o nome de algumas bebidas e gostaria que você me respondesse se costuma beber:</b>				
<b>Cerveja: 1 copo (de chope - 350ml), 1 lata - 1 dose; 1 garrafa - 2 doses</b>	<b>Tipo de Bebida</b>	<b>Número de Doses</b>	<b>No de Dias/semana</b>	<b>No Dias/mês</b>
	Cerveja			
<b>Vinho: 1 cálice (125ml) - 1 dose; 1 copo comum grande (250ml) - 2 doses; 1 garrafa - 8 doses</b>	Cachaça/caipirinha			
	Vinho			
<b>Cachaça, vodka, uísque ou conhaque: 1 "martelinho" (60ml) - 2 doses; 1 "martelinho" (100ml) - 3 doses; 1 garrafa - 20 doses</b>	Whisky			
	Vodka			
<b>Rum, Licor, etc: 1 "dose" - 1 dose</b>	Outro _____			

<b>Na época que pegou HIV, você usava drogas?</b>	1. Sim	2. Não	
<b>Quais drogas (citar)</b>			
<b>Você continua usando drogas?</b>	1. Sim	2. Não	
<b>Vc já fez transfusão de sangue?</b>	1 = Não	2 = Sim	<b>Ano da Transfusão:</b> _____
<b>Possui vida sexual ativa?</b>	1 = Não	2 = Sim	<b>Número de parceiros (Na vida):</b> _____ <b>Número de parceiros novos (último ano):</b> _____
<b>Idade da primeira relação sexual</b>	_____ anos		
<b>Tipo de relação sexual</b>	1. heterossexual	2. homossexual	3. ambas 4= Não se aplica (não tem vida sexual ativa)
<b>Durante a relação sexual realiza a prática do sexo oral?</b>	1 = Não	2 = Sim	3 = As vezes
<b>E sexo anal?</b>	1 = Não	2 = Sim	3 = As vezes
<b>Você costuma usar preservativo?</b>	1 = Não (nunca)	2 = Sim	3 = As vezes 4= Não se aplica (não tem vida sexual ativa)
<b>Por que não usa o preservativo?</b>	1= Não gosto	2= Parceiro fixo	3= meu companheiro não 4= outros motivos _____
<b>Mulher: fez preventivo na vida?</b>	1 = Não	2 = Sim	3 = Ignorado ou para sexo masculino
<b>Quando fez o último exame ginecológico (Exame Do Papanicolau)</b>	Ano _____		
<b>Resultado do Exame Do Papanicolau</b>	(1) Normal	(2) Alterado	(3) Não sei. Se for alterado, sabe qual foi a alteração? _____
<b>Já teve algum episódio DSTs (ISTs)</b>	1 = Não	2 = Sim	
<b>Você lembra qual foi a doença?</b>	1=HPV	2= Sífilis	3 = Trichomonas vaginali 4 = Herpes genital 5 = Gonorréia
	6 = hepatite B	7 = hepatite C	8 = Clamídia 9 = HPV
	10 = Outra (s)		
<b>PARA MULHERES: Sabe se teve ocorrência recente de Infecção Vaginal (1 mês)?</b>	1 = Não	2 = Sim	3 = Não lembro
<b>PARA HOMENS: Sabe se teve ocorrência recente de Infecção/ anormalidade na região genital? Infecção urinária? (1 mês)</b>	1 = Não	2 = Sim	3 = Não lembro
<b>Usa Anticoncepcional ?</b>	1 = Não	2 = Sim	3 = Nunca usou 4 = Não usa mais
	88 = NSA	5 = Outro método	
<b>Qual?</b>	1 = Uso oral, nome _____		2 = Uso injetável, nome _____

INFORMAÇÕES GERAIS (PRONTUÁRIO)					
Diagnóstico da morbidade	1 = HIV	2 = AIDS	Ano de início da TARV: _____		
Ano do diagnóstico do HIV		Idade Diagn. _____ (anos)	Tempo da doença: _____ anos _____ meses		
Provável forma de transmissão	1 = Sexual	2 = Transfusão sanguínea	3 = Drogas injetáveis	4 = Acidente de trabalho	
Parceiro ciente (do diagnóstico)	1 = Não	2 = Sim			
Sorologia do parceiro	1 = Negativo	2 = Positivo	3 = Indeterminado		
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO					
TARV em uso atual	1 TDF/3TC+DTG	2 TDF/3TC+EFV	3 TDF/3TC+RAL	4 ABC/3TC+DTG	
	6 AZT/3TC+EFV	7 AZT/3TC+NVP	8 AZT/3TC+LPVIR	9 TDF/3TC+RTV	
	11 TDF/3TC+ATV+RTV	12 TDF/3TC+ATV+RTV+DTG	13 ABC+EFV/3TC	14 AZT/3TC+ATV+RTV	
	15 ABC+3TC+NVP	16 Outros _____			
Número de Medicamentos: _____ Medicamentos de uso contínuo (diário)	1 Captopril	2 Enalapril	3 Losartana	4 Atenolol	
	6 Amlodipino	7 Furosemida	8 Hidroclorotiazida	9 Clonidina	
	11 Simvastatina	12 Ranitidina	13 Omeprazol	14 Metoprolol	
	16 Paracetamol	17 Dipirona	18 Codeína	19 Gabapentina	
	21 Sertralina	22 Citalopran	23 Amitríptilina	24 Nortríptilina	
	26 Clonazepam	27 Diazepam	28 Levomepromazina	29 Haloperidol	
	31 Metformina	32 Glimepirida	33 Glibenclâmida	34 Formot./Budesonida	
	36 Fenofibrato	37 Ciprofibrato	38 Doxazosina	39 Tibolona	
	41 Cinarizina	42 Verapamil	43 Duloxetina	44 Paroxetina	
	46 Trazodona	47 Rosuvastatina	48 Diclosina/Hesperidina	49 Propiltirato	
	51 Bisoprolol	52 Valsartana	53 Empaglifozina	54 Lio	
	56 Isoflavona	57 Castanha Índia	58 Propranolol	59 Cálcio	
	61 Zolpidem	62 Ácido fólico	63 Melitrexate	64 Cickberzaprina	
	66 Polivitamínico	67 Citostazol	68 Espironolactona	69 Digoxina	
	71 Betaistina	72 Aminofilina	73 Ginko biloba	74 Omega 3	
	76 Fitoterápico	77 Progesterona	78 Citalopram	79 Dabigatran	
	81 Biperideno	82 Risperidona	83 Carbamazepina	84 Betaistina	
	86 Fenobarbital	87 Colecalciferol	88 Condroitina	89 Glicosamina	
	91 Clortalidona	92 Bupropiona	93 Venlafaxina	94 Troxerutina	
	96 Bromoprida	97 Outros _____			
Número de Doenças: _____ Doenças Crônicas	1 HAS	2 Dislipidemia	3 Diabetes	4 Hipotireoidismo	
	6 Ansiedade/Pânico	7 Litiase renal	8 Insuf. renal crônica	9 DPOC	
	11 Gastrite/Úlcera	12 Artmia	13 AVC	14 Lipodistrofia	
	16 HPB	17 Câncer	18 Hérnia de hiato	19 Colelitíase	
	21 Insônia	22 Paralisia infantil	23 Mioma	24 Hepatopatia	
	26 Dor crônica	27 Túnel do carpo	28 Varizes	29 Coronariopatia	
	31 Hérnia inguinal	32 Anemia	33 Cefaleia	34 Labirintopatia	
	36 Menopausa	37 Bruxismo	38 DACP	39 Osteoporose/penia	
	41 Incontinência urinária	42 Fibromialgia	43 Hipovitaminose	44 Outros _____	
	44 Outros _____				
	48 Outros _____				
	52 Outros _____				
	56 Outros _____				
	60 Outros _____				
64 Outros _____					
68 Outros _____					
72 Outros _____					
76 Outros _____					
80 Outros _____					
84 Outros _____					
88 Outros _____					
92 Outros _____					
96 Outros _____					
99 Nenhum					
Número de Doenças: _____ Doenças Crônicas	1 HAS	2 Dislipidemia	3 Diabetes	4 Hipotireoidismo	
	6 Ansiedade/Pânico	7 Litiase renal	8 Insuf. renal crônica	9 DPOC	
	11 Gastrite/Úlcera	12 Artmia	13 AVC	14 Lipodistrofia	
	16 HPB	17 Câncer	18 Hérnia de hiato	19 Colelitíase	
	21 Insônia	22 Paralisia infantil	23 Mioma	24 Hepatopatia	
26 Dor crônica	27 Túnel do carpo	28 Varizes	29 Coronariopatia		
31 Hérnia inguinal	32 Anemia	33 Cefaleia	34 Labirintopatia		
36 Menopausa	37 Bruxismo	38 DACP	39 Osteoporose/penia		
41 Incontinência urinária	42 Fibromialgia	43 Hipovitaminose	44 Outros _____		
44 Outros _____					
48 Outros _____					
52 Outros _____					
56 Outros _____					
60 Outros _____					
64 Outros _____					
68 Outros _____					
72 Outros _____					
76 Outros _____					
80 Outros _____					
84 Outros _____					
88 Outros _____					
92 Outros _____					
96 Outros _____					
99 Nenhum					
Infecções oportunistas (HIV)	1 = Não	2 = Sim			
Quais infecções oportunistas / concomitantes	1 Tuberculose	2 Complexo Mycobacterium Avium	3 Cryptococcus	4 CMV	
	5 Hepatite B	6 Hepatite C	7 Leucoencefalopatia multifocal	8 Kaposi	
	10 Herpes simples	11 Herpes Zoster	12 Verrugas	13 Neurotoxo	
	15 Outros _____				
	99 Nenhum				
Profilaxia infecções oportunistas	1 Fluconazol	2 Azitromicina	3 Sulfam.-Trimetopri	4 Dapsona	
	6 Isoniazida	7 Rifampicina	8 Outros _____	99 Nenhum	
Nesse momento está usando algum anti-inflamatório (corticoide)	1 = Não	2 = Sim			
Anti-inflamatórios (corticoides)	1 Cortisona	2 Hidrocortisona	3 Betametasona	4 Dexametasona	
	6 Prednisolona	7 Metilprednisolona	8 Outros _____	99 Nenhum	
Nesse momento está usando algum antifúngico?	1 = Não	2 = Sim			
Antifúngico	1 Itraconazol	2 Fluconazol	3 Cetoconazol	4 Anfotericina B	
	6 Nistatina	7 Terbinafina	8 Sulfadimetoxina	9 Amoxicilina + Clavulanato De Potássio	
	10 Outros _____				
	99 Nenhum				
Nesse momento está usando algum antibiótico?	1 = Não	2 = Sim			
Antibiótico	1 Ciprofloxacino	2 Amoxicilina	3 Ampicilina	4 Azitromicina	
	6 Tetraciclina	7 Neomicina	8 Outros _____	99 Nenhum	
	99 Nenhum				
Nº consultas último ano	UBS/ESF: _____	CRE: _____	SAE: _____		
Nº hospitalizações último ano					
	Motivo: _____				

CONDIÇÃO BUCAL					
	C	P	O	Total*	TE**
Índice CPO	* Total = total de dentes permanentes Cariados (C), Perdidos (P) e Obturados (O)				
	**TE = total de dentes permanentes examinados				
Uso de Prótese	0 Não usa prótese	1 PPR			
		2 PF			
Necessidade de Prótese	0 Não necessita	1 PPR			
		2 PF			
Saliva	1 Normal	2 Alterada (boca seca)	Disgrusia (sabor não sente)		
Presença de Manifestação oral/orofacial			1 = Não	2 = Sim	
Se sim, qual (is)?	1 Cand. Pseudomembranosa	2 Cand. Eritematosa	3 Cand. Hiperplásica	4 Queilite Angular	5 Herpes simples
	6 Herpes zoster	7 Úlceras aftosas recorrentes	8 Eritema gengival linear	9 Gengivite necrosante	10 Periodontite necrosante
	11 Papiloma	12 Hiperpigmentação melânica	13 Sarcoma de kaposi	14 Linfadenopatia	15 Leucoplasia pilosa
	16. Linfoma não-hodgking	16. Outros. Quais?			
"Com relação aos seus dentes e boca o (a) sr(a). está...?"	1 Muito satisfeito	2 Satisfeito	3 Nem satisfeito e nem insatisfeito	4 Insatisfeito	5 Muito insatisfeito
ADESÃO ao tratamento de HIV/AIDS					
Nos últimos 7 dias, você tomou algum dos seus <b>remédios do coquetel</b> fora do <b>horário</b> indicado pelo médico? (S=1 / N=0)				AdHIV1	
Nos últimos 7 dias, você <b>deixou de tomar</b> algum dos <b>remédios do coquetel</b> ? (S=1 / N=0)				AdHIV2	
Nos últimos 7 dias, alguma vez você tomou <b>menos ou mais comprimidos</b> de algum dos <b>remédios do seu coquetel</b> ? (S=1 / N=0)				AdHIV3	
ADESÃO ao tratamento de DOENÇAS CRÔNICAS					
Nos últimos 7 dias, você tomou algum dos seus <b>remédios contínuos</b> fora do horário indicado pelo médico? (S=1 / N=0)				AdCon1	
Nos últimos 7 dias, você deixou de tomar algum dos <b>remédios contínuos</b> ? (S=1 / N=0)				AdCon2	
Nos últimos 7 dias, alguma vez você tomou menos ou mais comprimidos de algum dos <b>remédios contínuos</b> ? (S=1 / N=0)				AdCon3	
Exames (1=NR, 2=R)	Data	Resultado	Exames	Data	Resultado
HIV			Hemoglobina		
CD4 no diagnóstico do HIV			Leucócitos		
CV no diagnóstico do HIV			Linfócitos		
CD4 atual			Plaquetas		
CV não detectável (<40)			Glicose		
HbsAg			Colesterol Total		
Anti-Hbs			HDL		
Anti-HCV			Triglicerídeo		
PPD			LDL		
Escarro			TGO		
VDRL			TGP		
Fta-abs IgG			Gama GT		
Fta-abs IgM			Creatinina		
Toxo IgM			TSH		
CMV IgM			Vitamina B12		
EBV IgM			Ácido fólico		
Outros			Genotipagem		
Imunizações (Ano ou 1=não 2=sim)					
Gripe		Hepatite B		Febre Amarela	
Pneumonia		Tétano		Zoster	
HPV (2014-26 anos)		N doses		Hepatite A	

## **6.4 Normas de publicação da Revista da Associação Médica Brasileira – Artigo 01**

### **Objetivo e política editorial**

A Revista da Associação Médica Brasileira (RAMB), editada pela Associação Médica Brasileira, desde 1954, tem por objetivo publicar artigos que contribuam para o conhecimento médico. A RAMB é indexada nas bases de dados SciELO, Science Citation Index Expanded (SCIE), Scopus, Web of Science, Institute for Scientific Information (ISI), Index Copernicus, LILACS, MEDLINE e CAPES - QUALIS B1. Atualmente, a revista é editada mensalmente e produzida apenas em versão online, com livre acesso em ([www.ramb.org.br](http://www.ramb.org.br)) e ([www.scielo.br/j/ramb/](http://www.scielo.br/j/ramb/)) sendo que artigos são publicados na somente na língua inglesa.

A RAMB aceita para publicação artigos nas seguintes categorias: Artigos Originais, Artigos de Revisão, Correspondências, Ponto de Vista, Comunicação Rápida, Comentários. O Conselho Editorial recomenda fortemente que os autores leiam a versão on-line da RAMB e analisem os artigos já publicados como modelo para a elaboração de seus trabalhos.

A submissão dos artigos é totalmente gratuita, sem cobrança de qualquer taxa para os autores. Ao submeter o artigo para a RAMB, o(s) autor(es) aceitam e concorda(m) com as normas da revista.

### **Propriedade intelectual/Política de acesso livre**

A Revista permite acesso livre ao seu conteúdo de forma gratuita e online para pesquisa e promoção de estudos, com o objetivo de democratizar o conhecimento. Desta forma, todo o conteúdo da revista, exceto onde indicado, está licenciado sob uma atribuição Creative Commons - tipo **BY-NC**

### **Informações gerais**

#### **Como submeter artigos/Idioma**

Os artigos e correspondências deverão ser enviados somente via internet pelo seguinte endereço eletrônico **ScholarOne**.

Basta a realização de um cadastro, seguido do envio do manuscrito, obedecendo as normas aqui descritas. Só serão aceitos artigos que, dentre seus autores, contenha, no mínimo, um médico.

O artigo deve ser submetido somente na língua inglesa.

O conteúdo do material enviado para publicação na RAMB não pode estar em processo de avaliação, já ter sido publicado, nem ser submetido posteriormente para publicação em outros periódicos. A critério do editor chefe, todos os artigos recebidos são revisados por membros do Conselho Editorial.

O Conselho Editorial recomenda que os autores façam uma busca por artigos relacionados ao tema e publicados anteriormente na RAMB ou em outros periódicos indexados, utilizando as mesmas palavras-chaves do artigo proposto.

### **Processo de Avaliação por Pares**

A submissão dos manuscritos à RAMB é feita pelo sistema "ScholarOne", que os envia para avaliação inicial dos editores, que avaliam se o manuscrito se enquadra no perfil da revista e/ou cumpre com as normas editoriais. Em seguida, o artigo é encaminhado para um editor de área específico (especialidade), que seleciona quatro revisores que são reconhecidos como "experts" e tem número de publicações adequados para serem avaliadores, sendo que o "ScholarOne" fornece inclusive os últimos trabalhos publicados, bem como o número de artigos. A nossa política adotada é de avaliar de forma cega (blind review) por pares selecionados pelo mérito. Tanto os revisores, quanto autores são anônimos em nosso modelo. Esta revisão, bem como as observações de cada revisor é empregada pelo editor de área, que emite sua opinião e seu comentário para decisão final do editor em chefe da RAMB.

### **Consentimento Informado**

A publicação de trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos é de responsabilidade dos autores e deve estar em conformidade com as Normas e Diretrizes para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos vigentes no Brasil (Resolução CNS 466/2012 e Resolução CNS 510/2016).

Devem ser considerados ainda os princípios da Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial (1964 e reformulações subsequentes, anteriores a 2008), além de atender à legislação específica do país onde a pesquisa foi desenvolvida, enviando informações sobre aprovação do comitê de ética local, bem como se os voluntários forneceram autorização formal (consentimento informado) para sua participação voluntária. É obrigatório que os autores incluam no manuscrito a

declaração de aprovação da pesquisa por um Comitê de Ética e que o consentimento informado foi obtido com os participantes.

Pesquisas empreendidas no Brasil devem informar o número do protocolo (CAAE) no Sistema CEP/Conep, além de anexar, na plataforma de submissão, a cópia do parecer de aprovação.

A RAMB apoia as políticas de registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Internacional Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e a divulgação internacional em acesso aberto de informação sobre estudos clínicos. Portanto, só serão aceitos artigos de pesquisa sobre ensaios clínicos que tenham recebido número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS/ICMJE.

- A descrição do método de pesquisa deve ser completa e detalhada. É indispensável identificar quais foram os sujeitos de pesquisa, como, onde e quando foi realizado o estudo, quais técnicas de levantamento e análise de dados foram empregadas, incluindo o nome dos programas utilizados e medidas de mensuração adotadas.
- Quando da aprovação de artigos de pesquisa, os autores devem enviar um termo de responsabilidade referente ao conteúdo do trabalho, atestando, inclusive, a inexistência de conflito de interesse que possa ter influenciado os resultados.

### **Conflitos de Interesse**

Todos os autores devem declarar qualquer relação financeira ou pessoal com outras pessoas ou organizações que possam inapropriadamente influenciar (viés) seu trabalho. Exemplos de potenciais conflitos de interesse incluem relações de trabalho, consultorias, propriedade de patentes, produtos ou processos, honorários, financiamentos e bolsas. Se não houver conflito de interesse, então declare explicitamente que não existem conflito (ICMJE (<http://icmje.org/conflicts-of-interest>)).

### **Normativas conforme o tipo de estudo**

- Ensaios randomizados em cluster devem ser relatados de acordo com as diretrizes estendidas do CONSORT.



- Ensaios randomizados que relatam danos devem ser descritos de acordo com as diretrizes estendidas do CONSORT.
- Os estudos de acurácia diagnóstica devem ser relatados de acordo com as diretrizes da STARD.
- As revisões sistemáticas devem ser escritas de acordo com as diretrizes da Colaboração Cochrane.
- Estudos observacionais (desenhos de coorte, caso-controle ou transversais) devem ser relatados de acordo com a declaração STROBE.

### **CORPO EDITORIAL**

O Corpo Editorial da RAMB é composto pelo Editor Geral, Editores Associados, Editores Colaboradores e Conselho Editorial nas seguintes áreas: Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Saúde Pública, Pediatria, Ginecologia e Obstetrícia, Bioética, Cancerologia, Emergência e Medicina Intensiva, Medicina Farmacêutica e Medicina Baseada em Evidências. O Corpo Editorial será responsável pela revisão e aceitação ou não dos artigos enviados à revista para publicação. O editor-chefe tem as prerrogativas que o cargo lhe confere para aceitar ou não qualquer artigo, independentemente da revisão por pares, assim como definir a edição de sua publicação.

Ao receber o parecer dos revisores, os autores deverão encaminhar, em comunicado à parte, todos os pontos alterados do artigo que foram solicitados pelos revisores. Além disso, o texto contendo as alterações solicitadas pelos revisores deverá ser reencaminhado à RAMB na cor vermelha, devendo ser mantido e sublinhado o texto anterior.

A ordem de publicação dos artigos será cronológica, podendo, no entanto, haver exceções definidas pelo Conselho Editorial. Os trabalhos aceitos para publicação serão enviados aos autores e deverão ser revisados e devolvidos no prazo de **dois** dias, caso contrário o artigo será publicado em sua forma original. Após a aprovação final ou não pelos autores, **NÃO** será possível modificar o texto.

### **Preparação de artigo**

O trabalho deverá ter no máximo 2.800 palavras (incluindo summary e referências bibliográficas e conter, no máximo, 25 referências bibliográficas para

artigos originais e demais artigos). Para os artigos de revisão, serão aceitas, no máximo, 40 referências bibliográficas. As referências bibliográficas devem ser recentes, sendo 50% delas dos últimos cinco anos. São aceitas, no máximo, 3 tabelas ou 3 figuras ou 3 imagens. O artigo deve ser redigido em corpo 12, espaçamento 1,5 linha, com margem de 3 cm de cada lado, e ser encaminhado em Word (arquivo .doc). Devem acompanhar obrigatoriamente o artigo:

a) **Página título:** Deve ser enviada em um arquivo separado contendo os seguintes itens: título do trabalho conciso e não exceder 75 toques ou uma linha; Nome, sobrenome do autor e instituição a qual pertence o autor; Número do Orcid de todos os autores; contribuição de todos os autores ao trabalho; Nome e endereço da instituição onde o trabalho foi realizado; Autor para correspondência (que será responsável por todas as comunicações com a revista) e endereço completo para correspondência (incluindo CEP, cidade, estado e país), telefone e e-mail; Carta de apresentação, contendo assinatura de todos os autores, responsabilizando-se pelo conteúdo do trabalho.

b) **Aspectos éticos:** devem ser citados no artigo, além do envio de carta dos autores revelando eventuais conflitos de interesse (profissionais, financeiros e benefícios diretos ou indiretos) que possam influenciar ou ter influenciado os resultados da pesquisa ou o conteúdo do trabalho. Na carta deve constar ainda, quando cabível, a data da aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição à qual estão vinculados os autores e número de registro do ensaio clínico (se aplicável). Para submissões internacionais, os autores devem declarar que o estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e seguiu os padrões éticos do país de origem;

c) **Termo de copyright:** É absolutamente obrigatório o envio, juntamente com o artigo, do termo copyright, disponível no site [ScholarOne](#) (instruction & forms) devidamente assinado pelos autores, sem o qual o artigo não seguirá o seu fluxo normal de avaliação.

### **Tópicos do artigo**

Os artigos originais deverão conter, obrigatoriamente, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas.

### **Notas de rodapé**

Apenas quando estritamente necessárias; devem ser assinaladas no texto e apresentadas em folha separada após a do resumo, com o subtítulo "Nota de rodapé".

### **Agradecimentos**

Apenas a quem colabore de modo significativo na realização do trabalho. Deve vir antes das referências bibliográficas.

### **Summary**

O summary, com no máximo 250 palavras, deverá conter objetivo, métodos, resultados e conclusões. Após o resumo deverão ser indicados, no máximo, seis Unitermos (recomenda-se o vocabulário controlado do DeCS – Descritores em Ciências da Saúde, publicação da BIREME – Centro Latino Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). Para os termos em inglês recomenda-se o MeSH da base Medline. O Summary visa permitir a perfeita compreensão do artigo. Deve ser seguido de keywords.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

As referências bibliográficas (totalizando, no máximo, 25 referências para artigos originais e demais artigos, e 40 referências para artigos de revisão) devem ser dispostas por ordem de entrada no texto e numeradas consecutivamente, sendo obrigatória sua citação. Devem ser citados todos os autores, totalizando seis; acima deste número, citam-se os seis primeiros seguidos de et al. As referências bibliográficas devem ser recentes, sendo 50% devem ser dos últimos cinco anos. O periódico deverá ter seu nome abreviado de acordo com a LIST OF JOURNALS INDEXED IN INDEX MEDICUS do ano corrente, disponível também on-line nos sites: [www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html) ou [www.nlm.nih.gov/citingmedicine](http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine) ou, se não for possível, a Associação de Normas Técnicas (ABNT). Exemplos:

1. Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. Br J Cancer 1996;73:1006-12.
2. Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.
3. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164:282-4.
4. Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J 1994;84:15.

5. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.
6. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial on line] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: [www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.html](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.html).
7. Leite DP. Padrão de prescrição para pacientes pediátricos hospitalizados: uma abordagem farmacoepidemiológica [dissertação]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 1998.

Referências de “resultados não publicados” e “comunicação pessoal” devem aparecer, entre parênteses, seguindo o(s) nome(s) individual (is) no texto. Exemplo: Oliveira AC, Silva PA e Garden LC (resultados não publicados). O autor deve obter permissão para usar “comunicação pessoal”.

### **CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS**

As citações bibliográficas no texto devem ser numeradas com algarismos arábicos sobrescritos, na ordem em que aparecem no texto. Exemplo: Até em situações de normoglicemia<sup>6</sup>.

### **FIGURAS, TABELAS, GRÁFICOS, ANEXOS**

No original deverão estar inseridos tabelas, fotografias, gráficos ou figuras. Não publicamos nenhum tipo de anexo. Devem ser apresentados apenas quando necessários, totalizando no MÁXIMO TRÊS e utilizando-se de uma página cada um.

a) As figuras devem ser originais e de boa qualidade. As letras e símbolos devem estar na legenda.

b) As legendas das figuras e tabelas devem permitir sua perfeita compreensão, independente do texto.

c) As tabelas, com título e legenda, deverão estar em arquivos individuais.

d) É preciso indicar, em cada figura, o nome do primeiro autor e o número da figura.

Figuras e tabelas, com suas respectivas legendas, deverão ser numeradas separadamente, usando algarismo arábico, na ordem em que aparecem no texto. As figuras/imagens devem ser encaminhadas em arquivo .jpg

### **ABREVIÇÕES/NOMENCLATURA**

O uso de abreviações deve ser mínimo. Quando expressões extensas precisam ser repetidas, recomenda-se que suas iniciais maiúsculas as substituam após a primeira menção. Esta deve ser seguida das iniciais entre parênteses. Todas as abreviações em tabelas e figuras devem ser definidas nas respectivas legendas. Apenas o nome genérico do medicamento utilizado deve ser citado no trabalho.

## **TERMINOLOGIA**

Visando o emprego de termos oficiais dos trabalhos publicados, a RAMB adota a Terminologia Anatômica Oficial Universal, aprovada pela Federação Internacional de Associações de Anatomistas (FIAA). As indicações bibliográficas para consulta são as seguintes: FCAT – IFAA (1998) – International Anatomical Terminology – Stuttgart – Alemanha – Georg Thieme Verlag , Editora Manole.

## **6.5 Normas de publicação da Revista Molecular Biology Report – Artigo 02**

### **General**

The cover letter must include a valid institutional email address for each author. If this is not possible, the cover letter must include a means of verifying each author – such as an ORCID ID (that contains information on publications, do not include empty IDs), Scopus ID, or a link to their publication record(s).

You must include a “Declarations” section at the end of your manuscript before the reference list. Statements including conflict of interest, ethics approval, and informed consent are mandatory. Please check the “Compliance with Ethical Standards” and “Statements & Declarations” sections of these instructions.

Please find individual guidelines for each article type below. Any additional material (including figures/tables beyond the maximum allowed) can be uploaded as Supplementary Material.

Authors are encouraged to suggest suitable reviewers and/or request the exclusion of certain individuals when they submit their manuscripts. When suggesting reviewers, authors should make sure they are totally independent and not connected to the work in any way. It is strongly recommended to have a mix of reviewers from different countries and different institutions. When suggesting reviewers, the Corresponding Author must provide an institutional email address for each suggested reviewer, or, if this is not possible to include other means of verifying the identity such as a link to a personal homepage, a link to the publication record or a researcher or author ID in the submission letter. Please note that the Journal may not use the suggestions, but suggestions are appreciated and may help facilitate the peer review process.

Please be sure to check the Compliance with Ethical Standards section. Conflict of Interest statement, ethical approval for animal studies and ethical approval together with informed consent for human studies are mandatory.

### **Original Research Article Guidelines**

Research articles should describe original experimental (in vivo and/or in vitro)

work.

1. Maximum Word Count: 5,000 words (not including abstract, references or figure legends).
2. References: 50 or less.
3. Figures and/or Tables: maximum combined total of 8 (maximum 6 panels per figure).
4. Format: title page; structured abstract; keywords; abbreviations; introduction; materials and methods; results; discussion; conclusion; declarations; reference list; figures and legends.
5. Results and Discussion: sections should be separate, not combined.

### **Abstract Format**

Abstracts have a maximum word count of 250 words and should be divided into subheadings as follows (does not apply to Mini Review or Review articles):

1. Background: brief summary of basic relevant background info, rationale, and purpose of the study.
2. Methods and Results: brief explanation of experimental procedure and presentation of significant results; include sample sizes as well as animal species if applicable.

Significant results. Include sample sizes as well as animal species if applicable.

3. Conclusions: concise interpretation of results as well as significance of findings; statement of the main conclusion of the study; emphasis should be on new information found during the study.

### **Abstract**

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

For life science journals only (when applicable)

Trial registration number and date of registration for prospectively registered

trials

Trial registration number and date of registration, followed by “retrospectively registered”, for retrospectively registered trials

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

## **Text**

Text Formatting

- Manuscripts should be submitted in Word.
- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX. We recommend using Springer Nature’s LaTeX template.

## **Headings**

Please use no more than three levels of displayed headings.

## **Abbreviations**



Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

## **Footnotes**

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

## **Acknowledgments**

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

## **References**

### Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

### Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text.

The entries in the list should be numbered consecutively.

If available, please always include DOIs as full DOI links in your reference list (e.g. “<https://doi.org/abc>”).

#### Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325–329

#### Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

#### Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

#### Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

#### Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

#### Dissertation

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see


ISSN.org LTWA

If you are unsure, please use the full journal title.

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibliography style file sn-basic.bst which is included in the Springer Nature Article Template.

## 6.6 Comprovante de submissão – Artigo 01

Revista da Associação Médica Brasileira - Manuscript ID RAMB-2022-1475 Caixa de entrada x 🖨 🔗

 **Cesar Teixeira** <onbehalf@manuscriptcentral.com> 07:53 (há 0 minuto) ☆ ↶ ⋮  
para mim, marcelatrevisan, marceliborba111, kuligvalquiria, valdirjunior3, volmir, lferreto ▾

🌐 inglês ▾ > português ▾ [Traduzir mensagem](#) Desativar para: inglês x

05-Nov-2022

Dear Dr. Lucio:

Your manuscript entitled "PREVALENCE OF ORAL HPV INFECTIONS IN HIV-POSITIVE PATIENTS IN SOUTHWESTERN PARANÁ" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Revista da Associação Médica Brasileira.

Your manuscript ID is RAMB-2022-1475.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/ramb-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/ramb-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Revista da Associação Médica Brasileira.

Sincerely,  
Revista da Associação Médica Brasileira Editorial Office