

FREQÜÊNCIA DAS NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS EM MULHERES PORTADORAS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ADQUIRIDA¹

THE FREQUENCY OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN WOMEN WITH THE VIRUS OF ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY HUMAN SYNDROME

Valéria Nascimento da Gama AZEVEDO², Leônidas Braga Dias JUNIOR³, Sâmia DEMACHKI⁴
e Fábio André Souto LIMA²

RESUMO

Objetivo: analisar a frequência das neoplasias intra-epiteliais cervicais em mulheres portadoras do vírus HIV. **Método:** estudo observacional retrospectivo com 36 mulheres soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana e 54 soronegativas, submetidas à colheita de colpocitologia cérvico-vaginal, colposcopia e à biópsia cervical, quando necessário. Nas pacientes soropositivas foram quantificados os linfócitos CD4 e verificado a aderência ao esquema antiretroviral. **Resultados:** demonstrou-se que a frequência das neoplasias intra-epiteliais cervicais foi semelhante nos dois grupos estudados (33,3% x 27,7%). Observou-se, ainda, que a maioria das pacientes soropositivas apresentava contagem de CD4 acima de 200 célula/mm³, e eram aderentes ao esquema antiretroviral. **Conclusão:** concluiu-se que, as mulheres HIV soropositivas consideradas imunocompetentes e em uso de antiretrovirais apresentaram frequência de neoplasias intra-epiteliais cérvico-uterinas semelhantes às mulheres soronegativas incluídas neste estudo.

DESCRIPTORIOS: neoplasia intra-epitelial cervical; HIV; HPV

INTRODUÇÃO

A descoberta da síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS), em 1981, tornou-se um marco na história da humanidade. A epidemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da AIDS constituem fenômeno mundial, dinâmico e instável, cuja forma de ocorrência nas diversas regiões do mundo depende, dentre outros fatores, do comportamento humano individual e coletivo.¹

O aumento da transmissão por contato heterossexual determinou o crescimento substancial de casos em mulheres, o que tem sido considerado como uma das mais importantes características do atual quadro da epidemia no Brasil, e em todo o mundo.²

O crescimento da incidência de doenças sexualmente transmissíveis (DST), sobretudo em mulheres jovens, conferiu ao Brasil o mais rápido aumento de casos de AIDS na população feminina descrito no mundo. Dentre essas DSTs à infecção pelo

papilomavírus humano (HPV) tornou-se uma das mais prevalentes.³

O câncer cervical invasivo e suas lesões precursoras são as manifestações ginecológicas mais importantes da infecção pelo HPV. Mulheres infectadas por este vírus são, aproximadamente, cinco vezes mais propensas a desenvolver lesões escamosas intra-epiteliais cervicais que precedem o câncer invasor. Este é três vezes mais frequente, nas mulheres infectadas pelo HIV, quando comparadas à mulheres não infectadas.⁴

A infecção pelo HPV foi associada, não só com maior vulnerabilidade às neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC), mas também com uma mais rápida evolução nos graus das neoplasias intra-epiteliais cervicais, provavelmente devido ao “status” de imunossupressão. As implicações dessas observações para o acompanhamento clínico são de que mulheres HIV positivas, mesmo sem infecção pelo HPV, mas

Recebido em 28.11.2005 - Aprovado em 17.05.2006

¹Trabalho realizado na Disciplina do Estágio de Tocoginecologia da Universidade do Estado do Pará UEPA

²Professores da Disciplina do Estágio de Tocoginecologia da Universidade do Estado do Pará UEPA

³Professor de Anatomia Patológica da Universidade do Estado do Pará

⁴Professora de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Pará

que apresentam outros fatores de risco para o câncer cervical, devem ser submetidas às avaliações ginecológicas mais detalhadas.⁵

Nas mulheres da população em geral e naquelas infectadas pelo HIV com contagem de CD4 relativamente altas, as infecções latentes pelo HPV são, significativamente, mais comuns do que as infecções clínicas pelo HPV. Porém, com graus maiores de imunossupressão, essas manifestações se equivalem, o que corrobora a ocorrência de alterações na interação vírus-hospedeiro em mulheres HIV positivas, afetando a história natural das infecções por HPV.^{4,6}

A citologia cervical parece ser adequada como rastreamento das NIC em mulheres HIV soropositivas. Mas, a alta recorrência, assim como a multifocalidade das lesões, reforça a necessidade de avaliação cuidadosa do trato anogenital dessas mulheres, assim como um seguimento diferenciado.^{7,8}

A recomendação atual é de que se façam dois exames de colpocitologia oncótica no período de doze meses, contando do diagnóstico da infecção pelo HIV. Se não houver alterações, o acompanhamento anual demonstra-se adequado. Se houver alguma anormalidade citológica, a colposcopia torna-se imperativa.⁹

A imunodeficiência severa relacionada ao HIV propicia a ocorrência de lesões cervicais de alto grau. O tratamento antiretroviral pode reduzir esse risco, provavelmente restaurando ou, no mínimo, preservando a função imunológica.¹⁰

OBJETIVO

Analisar a frequência das neoplasias intra-epiteliais cervicais em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana.

MÉTODO

Estudaram-se 90 mulheres, na faixa etária de 20 a 55 anos, sendo 36 soropositivas (grupo de estudo) e 54 soronegativas (grupo controle) para os vírus HIV 1 e 2, atendidas no Ambulatório de Ginecologia da Universidade do Estado do Pará, de janeiro a outubro de 2002. A pesquisa foi, inicialmente, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Pará e iniciada após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Adotaram-se os seguintes parâmetros como critérios de inclusão: diagnóstico de infecção pelo vírus HIV feito através de dois testes ELISA, complementados por teste Western blot, segundo padrão do Ministério da Saúde no Brasil, com resultado abrangendo um período máximo de seis meses; vida

sexual ativa; mulheres que apresentavam útero íntegro e ausência de ciclo gravídico-puerperal.

Analisadas em ambos os grupos as seguintes variáveis: idade, tabagismo, início da vida sexual, número de parceiros, uso de drogas e passado de DST e, no grupo HIV+ ainda os níveis de CD4 e a aderência ao esquema anti-retroviral.

Em todas as pacientes realizaram-se avaliação clínico-ginecológica, exame de colpocitologia oncótica cérvico-vaginal, exame colposcópico e quando necessário realizada biópsia dirigida do colo uterino e histopatologia..

As pacientes se submeteram à colheita de material da ectocérvice e da endocérvice, utilizando-se espátula de madeira do tipo Ayre e escova de nylon tipo “cervi-brush” para o canal endocervical, sendo as lâminas encaminhadas ao Laboratório de Patologia da Universidade do Estado do Pará (UEPA) para análise citológica, segundo a técnica de Papanicolaou modificada.

Para os exames colposcópicos utilizou-se vídeo-colposcópico DF-Vasconcelos com utilização de ácido acético a 3% e solução iodo-iodetada (teste de Schiller). Feita a descrição da colposcopia segundo a Terminologia Colposcópica estabelecida em Roma, na Itália, em 1990.

Biopsiados os achados colposcópicos anormais utilizando-se pinças de Gaylor-Medina 3,5 e 5,0 mm de diâmetro. Sendo o material fixado em solução de formol a 10% e encaminhado para estudo histopatológico e confirmação diagnóstica.

As amostras teciduais foram encaminhadas ao laboratório do Departamento de Patologia da UEPA para processamento histopatológico por microscopia óptica.

Para análise dos resultados das diferenças entre os dois grupos estudados utilizou-se os Testes Qui-quadrado (χ^2) e Exato de Fisher com nível de significância $p \geq 0,05$. As diferenças, estatisticamente, significantes foram destacadas com um asterisco (*).

RESULTADOS

A faixa etária mais frequente no grupo HIV positivo foi a de 30 a 34 anos, no grupo controle a maioria tinha entre 20 e 24 anos.

Quanto ao tabagismo, 20% em ambos os grupos eram fumantes.

Não houve diferença significativa do ponto de vista estatístico quanto à idade e ao hábito do tabagismo.

Em relação ao uso de drogas ilícitas, se observou diferença estatística significativa, visto que nenhuma paciente do grupo controle referiu o uso de drogas ilícitas e 16,6% das pacientes HIV positivas confirmaram

usá-las.

Quanto à idade de início da atividade sexual, observou-se semelhança entre os dois grupos, em ambos a maioria relatou a coitarca antes dos 18 anos.

Infecções sexualmente transmissíveis (IST) pregressas apresentaram diferença estatisticamente significativa onde 55,5% do grupo HIV soropositivo referiram IST pregressas, enquanto apenas 18,5% do grupo controle as referiram.

TABELA I - Distribuição das pacientes de acordo com as alterações celulares observadas na colpocitologia oncótica no grupo HIV soropositivas e no grupo controle

NIC e/ou HPV na colpocitologia oncótica	HIV +		Controle		
	Nº	%	Nº	%	
Presença	11	30,5	15	27,7	NS
Ausência	25	69,4	39	72,2	NS
Total	36	100,0	54	100,0	

p > 0,05 (Qui-quadrado)= NS: Diferença não significativa

TABELA II - Distribuição das pacientes de acordo com os resultados do exame colposcópico no grupo HIV soropositivas e no grupo controle.

Resultado da colposcopia	HIV +		Controle		p
	Nº	%	Nº	%	
Normal	21	58,3	36	66,6	NS
Anormal	15	41,6	18	33,3	NS
Total	36	100,0	54	100,0	

p > 0,05 (Qui-quadrado)= NS: Diferença não significativa

TABELA III - Distribuição das pacientes de acordo com as alterações celulares sugestivas de infecção pelo papilomavírus humano observadas nas biópsias do colo uterino realizadas no grupo HIV soropositivas e no grupo controle.

NIC e/ou HPV na Biópsia do colo	HIV +		Controle		p
	Nº	%	Nº	%	
Presença	12	33,3	15	27,7	NS
Ausência	3	8,3	3	5,5	NS
Não realizadas	21	58,3	36	66,6	
Total	36	100,0	54	100,0	

p > 0,05 (Qui-quadrado)= NS: Diferença não significativa

TABELA IV - Distribuição das pacientes HIV soropositivas de acordo com a utilização ou não do esquema anti-retroviral.

Uso do esquema Antiretroviral	Nº	%
Sim*	33	91,6
Não	3	8,3
Total	36	100,0

P* < 0.05 (Qui-quadrado)= Diferença estatística significativa

TABELA V - Análise dos níveis de linfócitos CD4 no grupo de pacientes HIV soropositivas.

CD4 (Nº de células/mm ³)	Nº	%
? 200	6	16,6
> 200*	27	75,0
Sem dados	3	8,3
Total	36	100,0

P* < 0.05 (Qui-quadrado)= Diferença estatística significativa

DISCUSSÃO

Várias pesquisas realizadas no mundo inteiro demonstram a existência de fatores predisponentes ao desenvolvimento das lesões cervicais, dentre as quais citam-se: coitarca precoce, promiscuidade sexual, infecções sexualmente transmissíveis, tabagismo, métodos hormonais de contracepção e “status” imunológico.^{11,12}

A coitarca precoce é importante fator no desenvolvimento de lesões cérvico-uterinas, possibilitando maior multiplicidade de parceiros, e maior oportunidade de adquirir infecções sexualmente transmissíveis, incluindo a AIDS.¹³

Neste estudo constatou-se que a maioria das pacientes em ambos os grupos tiveram sua vida sexual iniciada na adolescência. No grupo das soropositivas esta frequência alcançou 68,5%, ratificando a coitarca como comportamento de risco para infecção pelo HIV e para o aparecimento de lesões cervicais uterinas.

A faixa etária da maioria das pacientes HIV positivas foi de 30 a 34 anos de idade, verificada neste estudo. Segundo dados do Ministério da Saúde no Brasil, entre as mulheres acometidas pelo HIV a faixa etária mais representativa situa-se entre 20 e 39 anos.^{14,15}

Quanto ao tabagismo, muitos estudos mostram uma estreita relação entre o HPV e este vício no sentido de induzir transformação em células cervicais.¹³

Nesta pesquisa não houve diferença significativa do número de mulheres tabagistas entre os dois grupos estudados.

O seguimento dos usuários de drogas injetáveis contaminados pelo HIV mantém-se em expansão. Correspondendo, hoje, a 99% dos casos de AIDS por transmissão sanguínea. Na década de 80, a transmissão sanguínea se dava nos indivíduos que se submetiam a transfusões de hemoderivados.¹

Os resultados quanto à utilização de drogas ilícitas obtiveram índices significativos, visto que todas as pacientes do grupo controle negaram tal comportamento de risco. No grupo das pacientes soropositivas, seis pacientes referiram uso pregresso ou atual de drogas, administradas por vias diversas.

O papilomavírus humano (HPV) tem sido identificado como o principal fator etiológico no desenvolvimento do câncer cervical uterino.^{16,17}

Vários estudos demonstraram elevada prevalência e maior gravidade das infecções do trato genital inferior em mulheres infectadas pelo HIV. Estas infecções são, especialmente, importantes porque parte destas mulheres têm uma história de práticas sexuais de risco e história prévia de infecções sexualmente transmissíveis.¹⁸

Em recente estudo, Campos et al (2005)¹⁹ verificaram uma prevalência de HPV de 73,2% em mulheres HIV positivas contra apenas 23,7% no grupo controle. Esses autores pesquisaram o HPV pelo DNA viral, entretanto, não foi verificado o status imunológico das pacientes HIV positivas.

Os resultados demonstraram que a frequência de neoplasias intra-epiteliais cervicais foram semelhantes entre os dois grupos estudados, 33,3% e 27,7%, respectivamente no grupo HIV soropositivo e no grupo controle.

Observou-se, também, que 75% das pacientes HIV positivas apresentavam contagem de linfócitos CD4 acima de 200 células/mm³.

Aynaud et al (1998)⁶ e Baker (1994)²⁰ verificaram que mulheres com CD4 menor que 200 células/mm³ tiveram uma incidência maior de displasias e câncer invasor do que pacientes com contagem de CD4 superior a 500 células / mm³.

Heard et al.(1998)²¹ analisaram 300 mulheres HIV positivas e correlacionaram a infecção pelo HPV com o estado imunológico das mesmas. A pesquisa de patologia cervical foi feita através da colpocitologia oncótica, da colposcopia e da biópsia do colo uterino, quando esta foi necessária. Esses autores observaram que as pacientes com CD4 menor que 200 células/mm³

apresentaram com mais frequência infecção por HPV de alto risco oncogênico. E concluíram que a imunossupressão favorece infecções cervicais por este tipo de HPV, clinicamente expresso pelas NIC em mulheres HIV positivas.

Este estudo vem corroborar com os dados de Lopes et al (2001)³, pois demonstrou que as infecções sexualmente transmissíveis foram mais frequentes nas pacientes soropositivas, demonstrando um comportamento de risco deste grupo em relação ao grupo controle. Dentre essas foram citadas com maior frequência: sífilis, gonorréia, tricomoníase, condilomatose e herpes genital.

Calore et al. (1995)²² em estudo envolvendo 147 citologias cérvico-vaginais de mulheres soropositivas para o HIV, enfatiza a alta frequência de NIC e HPV nas mesmas. Sendo possível que fatores imunológicos e a promiscuidade sexual estejam envolvidos neste fenômeno.

Um achado significativo foi que a maioria das mulheres infectadas pelo HIV (91,6%) aderiu ao esquema anti-retroviral prescrito. O que somado a uma imunidade preservada (CD4 acima de 200) das pacientes infectadas, acredita-se terem sido os fatores preponderantes na frequência semelhante de neoplasias intra-epiteliais cervicais entre os dois grupos estudados.

A terapia anti-retroviral pode resultar na redução da prevalência de neoplasias intra-epiteliais escamosas apesar de infecção persistente por HPV de alto risco oncogênico.²³

CONCLUSÃO

As mulheres soropositivas para o HIV, em uso de terapia anti-retroviral e com CD4 acima de 200, apresentaram a mesma frequência de neoplasias intra-epiteliais cervicais que foi encontrada no grupo controle.

SUMMARY

THE FREQUENCY OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN WOMEN WITH THE VIRUS OF ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY HUMAN SYNDROME

Valéria Nascimento da Gama AZEVEDO, Leônidas Braga Dias JUNIOR, Sâmia DEMACHKI e Fábio André Souto LIMA

Objective: study the frequency of cervical intraepithelial neoplasia in women with the virus of acquired immunodeficiency human syndrome. **Method:** thirty-six women infected with human immunodeficiency virus (HIV) and fifty-four uninfected were studied to evaluate the frequency by cervical squamous intraepithelial lesions (SILs), the precursors of invasive cervical cancer. All patient were interviewed and had a gynecologic examination including Papanicolaou (Pap) test and colposcopy. Biopsies were done on colposcopy abnormalities. The CD4 cell levels were assessed in HIV infected women and we asked about use of antiretroviral therapy on incidence of SILs, and almost all them used the drugs. **Results:** the results showed that the frequency of SILs was similar in the two groups (33.3% x 27.7%). The most of infected women had CD4 levels over than 200 cells/mm³. They were considered immunocompetent. And thirty-three women from thirty-six used antiretroviral therapy. **Conclusion:** the

women infected with human immunodeficiency virus, using antiretroviral therapy, with immunocompetent status, had the same frequency of SILs observed on uninfected women.

Key-words: Cervical intraepithelial neoplasia; AIDS virus; HPV

REFERÊNCIAS

1. Brito A M, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001; 34(2): 1-9.
2. Hader SL, Smith DK, Moore JS, Holmberg SD. HIV infection in women in the United States: Status at the millennium. *JAMA* 2001; 285: 1186-92.
3. Lopes F, Latorre MRDO, Pignatari ACC, Buchalla CM. Prevalência de HIV, papilomavírus humano e sífilis na penitenciária feminina da capital de São Paulo, 1997-1998. *Cad Saúde Pública São Paulo* 2001; 17(6): 1-14.
4. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun X, Brudney K, Wright TC. Incidência de lesões escamosas intra-epiteliais cervicais em mulheres infectadas pelo HIV. *JAMA Brasil* 2000; 4(5): 3124-38.
5. BESKOW AH, EMGELMARK MT, MAGNUSSON JJ. interaction of host and viral risk factors for development of cervical carcinoma in situ. *Int J Cancer.* 2005; 117(4): 690-2.
6. Aynaud O, Piron D, Barrasso R, Poveda J. Comparison of clinical, histological and virological symptoms of HPV in HIV-1 infected women and immunocompetent subjects. *Sex Transm Inf.* 1998; 74: 32-4.
7. massad ls, evans ct, burk rd passano dj. Outcome after negative colposcopy among immunodeficiency virus infected women. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(3): 525-32.
8. Auge APF, Piato S, Frade AB, Paes RP, Moura CMC, Santos AD, et al. Frequência de neoplasia intra-epitelia cervical em portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2000; 22(9): 573-7.
9. Clack B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Mol Pathol* 2002; 55(1): 19-24.
10. Delmas MC, Larsen C, VanBenthem B, Hamers FF, Bergeron C, Poveda J, et al. Cervical Squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence, and regression. *AIDS* 2000; 14(12): 1775-84.
11. Six C, Herad I, Bergeron C, Orth G, Poveda JD, Zagury P, et al. Comparative prevalence, incidence and short-term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. *AIDS* 1988; 12(9): 1047-55.
12. Auburn KJ, Carter RTW. Treatment of human papillomavirus gynecologic infections. *Clin Lab Med.* 2000; 20(2): 407-22.
13. Southern SA, Herrington CS. Molecular events in uterine cervical cancer. *Sex Transm Inf* 1998; 74(1): 101-9.
14. Santos AM, Fernandes A, Antonio DG, Bahamondes LG, Cupertino CV. Conhecimento, atitudes e práticas de mulheres brasileiras atendidas pela rede básica de saúde com relação às doenças de transmissão sexual. *Cadernos de Saúde Pública* 2000; 16: 1-7.
15. Boletim Epidemiológico (julho a setembro de 2001). Disponível em: www.aids.gov.br. Acessado em: 13 de julho de 2005.
16. Gonçalves MAG. Prevalência da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e de neoplasia intra-epitelia genital em amostra de mulheres HIV positivas da cidade de Santos, SP. São Paulo, 1998. *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Epidemiologia.
17. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cuvin S, Schuman P, Duerr A, et al. Prevalence, incidence and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus negative women. *J Infect Dis.* 2001; 184(6): 682-90.
18. Grinztejn BGJ. Infecção pelo HIV na População Feminina. *Medicina hoje* 2000; 1(1): 3-20.
19. Campos RR, Melo VH, Castilho DM, Nogueira CPF. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27: 248-56.
20. Baker DA. Management of the female HIV-infected patient. *AIDS Res.* 1994; 10(8): 935-8.
21. Heard DI, Schmitz V, Costagliola D, Orth G, Kazatchkine MD. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 1459-64.
22. Calore EE, Cavaliere MJ, Shirata NK, Araujo MF. Papillomavirus in cervicovaginal smears of women infected with human immunodeficiency virus. *Rev Paul Med.* 1995; 113(6): 1009-11.
23. Cubie HA, Seagar AL, Beattie GJ, Monaghan S, Willians ARW. A longitudinal study of HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. *Sex Transm Infect.* 2000; 76(4): 257-261.

Endereço para correspondência

Valéria Nascimento da Gama Azevedo
Av. Braz de Aguiar, 365
CEP.: 66035-000
e-mail: limasouto@ig.com.br
Fone: (91)3224-9998 / 99995756