

# PROGNÓSTICO DA DOENÇA PRÉ-INVASIVA DO COLO UTERINO EM MULHERES INFECTADAS PELO HIV – EVIDÊNCIAS EXTRAÍDAS DA LITERATURA MÉDICA E DISCUSSÃO QUANTO À EFETIVIDADE DE SEU TRATAMENTO

PROGNOSIS OF PREINVASIVE DISEASE OF THE CERVIX IN HIV INFECTED WOMEN – EVIDENCE FROM THE LITERATURE AND DISCUSSION OF IT'S TREATMENT EFFECTIVENESS

*Fábio B Russomano<sup>1</sup>, Maria José Camargo<sup>1</sup>, Rafael Freire<sup>1</sup>,  
Aldo FF Reis<sup>2</sup>, Beatriz Grinsztejn<sup>3</sup>*

## RESUMO

A infecção pelo HIV tem acometido progressivamente mais mulheres. Com o melhor manejo clínico da infecção e com o advento da terapia anti-retroviral potente, doenças crônicas têm-se tornado relevantes. Este é o caso das doenças pré-invasivas cervicais. Várias evidências mostram que estas lesões são mais prevalentes, incidentes e recorrentes após tratamentos convencionais em mulheres HIV+. A leitura crítica dos artigos que procuram estabelecer o prognóstico destas lesões após tratamentos considerados efetivos em mulheres HIV-negativas mostra várias limitações. As informações extraídas dos artigos com menor risco de viés permite-nos concluir que a probabilidade de progressão de lesões de baixo grau (LSIL) para lesões de alto grau (HSIL) em mulheres HIV+ situa-se em torno de 55% e de regressão de LSIL de 25%; que a probabilidade de recorrência de HSIL após tratamentos convencionais nestas mulheres pode estar entre 56,2% e 60% ou 30,4/1.000 pacientes-mês, com risco relativo entre 4 e 5,4; que são possíveis fatores prognósticos: o grau de doença cervical tratada, o comprometimento de margens cirúrgicas, a imunodeficiência medida pela contagem de linfócitos CD4+, a carga viral do HIV e o uso de terapia anti-retroviral. Apesar destas evidências, não existem estudos com total aplicabilidade de resultados às nossas pacientes. As altas taxas de recorrência de lesões pré-invasivas após tratamentos considerados efetivos em mulheres imunocompetentes levou a uma discussão quanto à sua efetividade em mulheres HIV+. Apesar disto, um seguimento cuidadoso com o objetivo de detectar e tratar as possíveis recorrências pode ser uma conduta efetiva.

**Palavras-chave:** neoplasia intra-epitelial cervical, infecções por HIV, prognóstico, recidiva

## ABSTRACT

HIV is infecting progressively more women. With the better management of HIV+ women and with the possibility of using highly active antiretroviral therapy (HAART), chronic diseases, as pre invasive cervical lesions, had become relevant. Many evidences show that these lesions tend to be more prevalent, incident and recurrent after conventional therapy in HIV+ women. The assessment of the medical literature that leads with the prognosis of these lesions after conventional therapy shows it's limitation. The information extracted from the papers with lesser risk of bias points that the probability of progression from low grade intraepithelial lesions (LSIL) to high grade intraepithelial lesions (HSIL) in HIV+ women is near 55% and of regression of LSIL is 25%; that the probability of recurrence of HSIL after conventional therapy may be between 56.2% and 60%, or 30.4/1,000 patient-month, with relative risk of 4-5.4; that are possible prognostic factors: grade of cervical lesion treated, margin involvement, immunodeficiency measured by CD4+ count, HIV viral load and use of HAART. Although these evidences, there aren't studies with total applicability to our patients. The high recurrence risk of cervical pre invasive diseases leads to a discussion of the effectiveness of conventional therapies in HIV+ women. However, a careful follow-up of these women in order to detect and treat recurrent lesions can be an effective strategy.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, HIV infection, prognosis, recurrence

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 15(4):40-45, 2003

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV continua a ameaçar países desenvolvidos onde há evidências de que a infecção vem crescendo em populações menos favorecidas, nas quais mulheres e membros de minorias têm maior risco de contrair o HIV. Apesar de nos Estados Unidos as maiores taxas de infecção permanecerem entre homens que fazem sexo com homens, quase um terço das novas infecções acontece em mulheres, sendo em sua maioria infecções relacionadas com a transmissão sexual ou ao uso de drogas injetáveis<sup>1</sup>.

A forma sexual de transmissão responde pela maioria dos novos casos relatados. A relação homem-mulher de casos de aids

<sup>1</sup>Doutor em Pesquisa Clínica pela UFRJ

<sup>1</sup>Setor de Patologia Cervical Uterina do Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz

<sup>1</sup>Doutora em Saúde da Mulher pela Fundação Oswaldo Cruz; Setor de Patologia Cervical Uterina do Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz

<sup>1</sup>Bolsista do Programa de Iniciação Científica pela Fundação Oswaldo Cruz (convênio FAPERJ)

<sup>2</sup>Prof. Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Campos

<sup>3</sup>Doutora em Doenças Infecto-Parasitárias pela UFRJ; Infectologista do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz

diminuiu de 25:1 em 1985 para 2:1 em 2000<sup>2</sup>. Estes dados caracterizam o fenômeno chamado de feminização da epidemia em nosso país<sup>3</sup>.

O uso amplo de anti-retrovirais, quimioprofilaxia para infecções oportunistas e a crescente experiência dos profissionais de saúde no manejo de pacientes com HIV/aids têm resultado em um aumento significativo da sobrevida, comparável ao que se verificou nos países desenvolvidos<sup>4,5</sup>. Este fato tornou relevante o diagnóstico e tratamento de doenças crônicas que podem ameaçar a qualidade de vida e sobrevida destes pacientes que outrora morriam antes que estes problemas se tornassem relevantes, como é o caso das neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC).

Shah *et al.*, em 1994<sup>8</sup>, apontavam os achados dos estudos iniciais que mostravam uma maior incidência de NIC em mulheres infectadas pelo HIV, especialmente naquelas com maior grau de imunodeficiência. Mas, considerando que estas mulheres morriam por outras causas secundárias à infecção pelo HIV antes da instalação de doença cervical avançada, discutiam o valor do rastreamento de doença cervical neste grupo.

Estas lesões são doenças do epitélio cervical uterino com potencial de progressão para o câncer cervical. Aparentemente, as NIC I, ou neoplasias intra-epiteliais de baixo grau<sup>1</sup>, são capazes de persistir durante longos períodos e até regredirem sem tratamento, mas alguns graus (NIC II e III ou neoplasias intra-epiteliais de alto grau) são consideradas pré-invasivas pelas várias evidências de que podem evoluir para carcinoma invasor do colo uterino<sup>11</sup>.

Nas mulheres infectadas pelo HIV, estas lesões assumem características especiais. Os principais estudos que abordaram a história natural das NIC em mulheres infectadas pelo HIV sugerem que estas lesões podem ser mais prevalentes, mais persistentes ou recidivantes após tratamentos convencionais ou, ainda, apresentarem maior rapidez de progressão para lesões pré-invasivas graves, como a NIC III. Outros autores, todavia, não encontraram associação entre a infecção pelo HIV e a NIC. Esta discrepância de achados é resultante de limitações impostas pelo delineamento dos estudos e de problemas relativos à sua validade interna. Em sua maior parte, estes estudos são cortes transversais (estudos de prevalência), que não permitem inferências causais pois não contemplam a seqüência temporal. Além desta limitação, seus resultados podem estar refletindo casos de longa duração ou de sobreviventes. Outros são cortes não controladas e, portanto, não permitem o teste de hipótese. Ainda, as amostras dos vários estudos são representativas das populações das quais se originam, com diferentes distribuições de fatores de risco para o desenvolvimento de NIC, comprometendo sua validade externa.

Massad *et al.*<sup>12</sup> publicaram resultados de uma pesquisa que objetivou estudar a história natural da infecção pelo HIV e doenças relacionadas em mulheres infectadas e em controles, não infectadas pelo HIV. Trata-se de parte do *The Women's Interagency HIV Study* (WIHS), o maior estudo observacional controlado envolvendo mulheres infectadas pelo HIV de que temos conhecimento e apresenta metodologia adequada. Sua amostra é representativa da população urbana americana, o que compromete sua validade externa para outras regiões do mundo. As mulheres HIV+ que ingressaram no estudo apresentaram prevalência 4 vezes maior de lesão intra-epitelial de baixo grau e 2,1 vezes maior de lesão intra-epitelial de alto grau ou câncer. Em

termos de incidência, estes autores mostram que um número 4 vezes maior de mulheres HIV+ tiveram LSIL/HSIL ao longo do seguimento após citologia normal na inclusão. Ajustando para fatores de risco conhecidos, os autores demonstraram que a incidência destas atipias mostrou-se relacionada com a soropositividade pelo HIV, a detecção de HPV oncogênico, a contagem de células CD4+ menor do que 200 células/mm<sup>3</sup> e a carga viral plasmática do HIV (HIV-RNA) maior do que 4.000 cópias/ml. Massad *et al.* também observaram que o risco de apresentar atipia citológica aumenta entre as HIV+ independentemente da detecção do HPV exceto naquelas infectadas pelo HIV mais bem controladas (CD4 > 200/mm<sup>3</sup> e HIV-RNA < 4.000/ml). Outros fatores de risco associados às anormalidades citológicas incidentes foram idade inferior a 30 anos, estar desempregada e relato de início de atividade sexual antes dos 14 anos.

Em nosso meio, Grinsztejn<sup>13,14</sup> estimou a prevalência de NIC II/III histologicamente confirmada em 11,6% (IC 95%: 6,1-17,1) numa amostra de 129 mulheres infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro. Estas mulheres foram encaminhadas para colposcopia independentemente do resultado citológico logo após o diagnóstico da infecção pelo HIV. A prevalência encontrada, aplicada à população de mulheres infectadas pelo HIV em nosso meio, aponta para um número grande de portadoras destas lesões pré-invasivas cervicais em comparação à população geral, onde esta prevalência é estimada em cerca de 0,41%.<sup>15</sup>

## Prognóstico das NIC em Mulheres Infectadas pelo HIV

A leitura crítica dos principais estudos que abordam a evolução das NIC e seu prognóstico em mulheres infectadas pelo HIV mostra suas limitações. No Quadro 1, reproduzimos critérios para avaliar a validade interna de estudos de prognóstico<sup>16</sup> e, no Quadro 2, a classificação de estudos em função do risco de viés obtido pela avaliação crítica de sua metodologia.<sup>17</sup> No Quadro 3, listamos os estudos que tratam do prognóstico das NIC em mulheres infectadas pelo HIV identificados através do *Medline*, de 1993 a novembro de 2002, juntamente com seu delineamento, as características de sua amostra, sua classificação segundo o risco de viés, principais resultados e sua validade externa para o nosso meio.

Considerando as limitações dos estudos apresentados no Quadro 3, podemos inferir daqueles com menor risco de viés que:

### Quadro 1 – Critérios para leitura crítica de estudos de prognóstico<sup>16</sup>

#### Quanto à validade interna

- Houve uma amostra bem definida de pacientes, representativa da população de origem, incluídos no mesmo ponto do curso da doença?
- O seguimento foi suficientemente longo e completo?
- O diagnóstico dos desfechos foi objetivo e não enviesado?
- Houve ajuste para fatores prognósticos importantes?

#### Quais são os resultados

- Qual é a probabilidade de acontecer(em) o(s) desfecho(s) ao longo do tempo?
- Quanto precisa é a estimativa desta probabilidade?

#### Quanto à validade externa

- Os pacientes do estudo são similares aos nossos?
- Os resultados vão nos fazer escolher ou descartar a terapia em estudo?
- Os resultados são úteis para aconselhar nossos pacientes?

**Quadro 2** – Classificação de estudos em função do risco de viés<sup>17</sup>

<i>Categoria/ Risco de viés</i>	<i>Interpretação</i>	<i>Relação aos critérios individuais</i>
A – baixo	Viéses plausíveis provavelmente não alteram os resultados	Todos os critérios atendidos
B – moderado	Viéses plausíveis levantam dúvidas sobre os resultados	Um ou mais critérios parcialmente atendidos
C – alto	Viéses plausíveis reduzem seriamente a confiança nos resultados	Um ou mais critérios não atendidos

- A probabilidade de progressão de LSIL para HSIL em mulheres infectadas pelo HIV situa-se em torno de 55%<sup>20</sup>.
- A probabilidade de regressão de LSIL nestas mulheres situa-se em torno de 25%<sup>20</sup>.
- A probabilidade de recorrência de HSIL após tratamentos convencionais em mulheres HIV+ pode estar entre 56,2% (27) e 60% (20) ou 30,4/1.000 pacientes-mês<sup>23</sup>, com risco relativo entre 4 e 5,4,<sup>21, 23, 27</sup>
- São possíveis fatores prognósticos da evolução das NIC em mulheres infectadas pelo HIV: o grau de doença cervical tratada<sup>26</sup>; o comprometimento de margens cirúrgicas em tratamentos excisionais<sup>23, 27</sup>; a imunodeficiência medida pela contagem de linfócitos CD4+ por mm<sup>3</sup>,<sup>20, 23, 25</sup>; a carga viral do HIV<sup>12</sup>; e o uso de terapia anti-retroviral.<sup>24,28,27</sup>
- Não existem estudos com total aplicabilidade de resultados às nossas pacientes, dadas as diferentes características em termos da categoria de exposição ao HIV e, principalmente, devido à atual disponibilidade de terapia anti-retroviral potente em nosso meio.

No que diz respeito à recorrência de lesões após tratamentos convencionais, os seguintes estudos merecem comentários mais detalhados: Maiman *et al.*<sup>19</sup> excluíram pacientes com suspeita de ressecção incompleta, o que configura viés de seleção. Wright *et al.*<sup>21</sup> elegeram como controles pacientes com sorologia desconhecida para o HIV sendo possível que este grupo incluísse mulheres infectadas pelo HIV\*. Também neste estudo não foi feita uma análise que controlasse simultaneamente outros fatores de risco para recorrência de NIC, possíveis confundidores da relação HIV–recorrência de NIC.

Fruchter *et al.*<sup>23</sup> relataram os resultados do seguimento posterior da coorte de Maiman *et al.*<sup>19</sup>, agora com maior número de pacientes. Este estudo apresentou maior amostra, maior tempo de seguimento e análise de confundimento. Os autores realizaram uma análise multivariada e o maior preditor de recorrência entre as infectadas pelo HIV foi a imunode-

ficiência severa, definida pelo CD4 < 200 cels/mm<sup>3</sup> (RCa<sup>3</sup> = 2,2, IC 95%: 1,3-3,8). Em uma análise considerando apenas as 141 mulheres submetidas a tratamento excisional com relato histopatológico sobre comprometimento de margens, a presença de doença no limite da ressecção foi o preditor mais importante de recidiva, enquanto ser infectada pelo HIV passou a ter significância estatística marginal.

O estudo de Holcomb *et al.*<sup>26</sup> mostra incidência de recorrência de NIC de 49% após conização do colo uterino. Estes autores não encontraram diferenças significativas entre os grupos de pacientes com margens livres ou comprometidas ou na média de CD4+ entre pacientes com ou sem recorrência. Em análise multivariada, apenas grau de NIC teve alguma correlação com recorrência. Neste estudo, todavia, não há definição do critério diagnóstico para recorrência, a contagem de linfócitos CD4+ não foi realizada para todas as pacientes, houve grande número de perdas e existe a possibilidade de erro beta pois a amostra foi pequena.

Alguns autores citam que novos regimes de drogas para terapia anti-retroviral podem melhorar o prognóstico da doença pré-invasiva cervical ou seu curso clínico após tratamentos convencionais em mulheres HIV+<sup>31</sup>.

Robinson *et al.*<sup>32</sup> mostraram que o uso de HAART pode ser um fator protetor para a recorrência. Todavia, consideraram recorrência o diagnóstico de qualquer grau de NIC e não utilizaram um critério uniforme para diagnóstico das recorrências, o que pode ter levado a viés de aferição. O mesmo possível efeito desta terapia anti-retroviral foi descrito por Heard *et al.*<sup>24</sup>, mas seu estudo não foi controlado e a proporção de regressões foi menor no grupo com NIC II/III.

Robinson III<sup>33</sup> afirmava que estes novos regimes terapêuticos têm sido usados mais em homens do que em mulheres e que os relatos sobre seus efeitos nas NIC são limitados. Cita estudos que documentaram a melhora da função imunológica em 102 mulheres infectadas pelo HIV mas não foram capazes de detectar efeitos sobre as NIC e outros que relataram risco de apresentar NIC de 2,3 vezes em um grupo de mulheres infectadas pelo HIV com CD4+ < 200/mm<sup>3</sup> em uso de HAART contra 5,4 naquelas sem tratamento anti-retroviral.

## Discussão sobre Opções Terapêuticas das NIC em Mulheres Infectadas pelo HIV

Considerando as altas taxas de recorrência de NIC após tratamentos convencionais obtidas pelos autores até aqui mencionados, outros autores, em artigos de opinião ou revisões narrativas, fazem recomendações baseadas em evidências fracas ou inexistentes e questionam a validade de terapias consideradas eficazes para mulheres imunocompetentes para utilização em mulheres

<sup>1</sup>Esta terminologia foi proposta por Richart, em 1990<sup>9</sup>, numa tentativa de adequar a classificação das NIC à nomenclatura utilizada para exames citopatológicos proposta em Bethesda (EUA) em 1988, na qual as NIC I foram agrupadas às atípicas devidas ao efeito citopático pelo papilomavírus humano (HPV), sob a categoria de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (*Low-grade squamous intraepithelial lesion* - LSIL) e as NIC II e III foram agrupadas em lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (*High-grade squamous intraepithelial lesion* - HSIL)<sup>10</sup>. Apesar de não ser largamente utilizada, esta nomenclatura reflete o conhecimento atual, no qual consideramos as NIC II e III (lesões de alto grau) como os reais precursores do câncer cervical. Já as NIC I (lesões de baixo grau), seriam lesões de comportamento incerto, associadas a uma variedade de tipos de HPV e, em sua maioria, de baixo potencial de progressão para doença invasiva<sup>9</sup>.

<sup>2</sup>A existência de mulheres infectadas pelo HIV entre portadoras de NIC foi constatada por Maiman *et al.*<sup>29</sup> e em nossa clientela<sup>30</sup>.

**Quadro 1** – Descrição e leitura crítica de estudos de prognóstico de NIC em mulheres infectadas pelo HIV (Medline, de 1983 a Novembro de 2002)

Autor, ano de publicação	Delineamento do estudo	Amostra estudada	Categoria/Risco de viés	Resultados	Validade externa com relação às pacientes em nosso meio
Spinillo et al., 1992 <sup>18</sup>	Coorte prospectiva não controlada	Seguimento de 22 mulheres infectadas pelo HIV e NIC na Itália, na maioria usuárias de drogas e em graus variados de doença relacionada com o HIV	C – Alto: seguimento de 1 ano; não ajusta para possíveis fatores prognósticos	Recidiva de 12,5% de NIC II/III (excluindo as perdas) (IC 95%: 0 a 35,4%*) tratada por métodos destrutivos ou excisionais	Não se aplica ao nosso meio: a amostra representa uma população em que a maioria das mulheres era usuária de drogas e um terço estava em estágio avançado da doença relacionada com o HIV, sem terapia anti-retroviral
Maiman, et al., 1993 <sup>19</sup>	Coorte prospectiva controlada	44 mulheres HIV+ e 125 HIV- com NIC seguidas por 3 a 43 meses nos EUA	C – Alto: inclui pacientes com tempo de seguimento curto (3 meses); exclui pacientes com margens de cone comprometidas ou curetagem endocervical positiva	Risco de recorrência estimado em 24 meses de 63% (IC95% = 53-71%) nas HIV+ contra 13% (IC95% = 6-20%) nas HIV- (RR = 4,8*), tratadas por métodos destrutivos ou excisionais O risco de recorrência de NIC da portadora de HIV, ajustado (Rca**) para grau de NIC, extensão de lesão e tratamento efetuado, foi de 6,3 (IC95% = 3,4-13,7) Nas HIV-, a recidiva de NIC foi associada à maior severidade da NIC, enquanto nas HIV+, este fato foi mais associado ao status imunológico medido pela contagem de células CD4+	Não se aplica ao nosso meio: as pacientes HIV+ não tinham acesso à terapia anti-retroviral
Petry et al., 1994 <sup>20</sup>	Coorte prospectiva controlada	11 HIV+ e 21 HIV- com LSIL e 10 HIV+ e 20 HIV- com HSIL seguidas por pelo menos 1 ano na	A – Baixo	55% das HIV+ apresentaram progressão de LSIL, contra 10% dos controles; 27% das HIV+ apresentaram regressão de LSIL contra 62% dos controles; 90% de cura de HSIL tratadas por conização ou vaporização a laser entre controles contra 40% nas HIV+; o diagnóstico de NIC esteve associado à	Não se aplica ao nosso meio: as pacientes HIV+ não tinham acesso à terapia anti-retroviral
Wright et al., 1994 <sup>21</sup>	Coorte retrospectiva controlada	34 infectadas pelo HIV com NIC e 80 portadoras de NIC, com sorologia para HIV desconhecida, tratadas por Lletz nos EUA; seguimento de 6 a 26 meses	B – Moderado: não ajusta para margens comprometidas, mas sim para avaliação colposcópica das margens e resultado de raspado endocervical logo após o tratamento	56% (IC95%: 31,9 a 80,6%*) das HIV+ tiveram recorrência de NIC II/III contra 13% nos controles (RR = 4,3*; IC95%=1,6-12). Nas mulheres HIV+ o risco de recidiva foi três vezes maior quando a contagem de CD4+ foi menor do que 500 cel/mm <sup>3</sup>	Não se aplica ao nosso meio: as pacientes HIV+ não tinham acesso à terapia anti-retroviral
Heard et al., 1995 <sup>22</sup>	Coorte prospectiva não controlada	14 mulheres infectadas pelo HIV e NIC II/III com ou sem tratamento (conização), seguidas por 18 meses na França (um terço originária da África ou Caribe)	A – Baixo	Das 8 conizadas, 5 apresentaram NIC I ou HPV sem NIC e uma foi perdida (cura ou regressão = 87% a 100%, considerando a perda); as 6 portadoras de NIC II/III ao início e que não foram operadas por falta de condição clínica tiveram persistência de doença mas nenhuma progrediu para o câncer cervical	Não se aplica ao nosso meio: as pacientes não tinham acesso à terapia anti-retroviral, sendo 17 já com aids
Fruchter et al., 1996 <sup>23</sup>	Coorte prospectiva controlada	127 mulheres HIV+ e 193 HIV- portadoras de NIC em qualquer grau nos EUA	B – Moderado: inclui pacientes com seguimento de apenas 6 meses; comprometimento de margens foi avaliado em apenas um subgrupo de pacientes	A incidência de recorrência nas HIV+ foi de 30,4/1.000 pacientes-mês, contra 5,5/1.000 pacientes-mês nas HIV-; ajustando para outras variáveis, apenas HIV+ mostrou-se preditor de recorrência (Rca = 4,4; IC 95%: 2,1-7,4); dentre as HIV+, CD4+ < 200 cel/mm <sup>3</sup> foi preditor de recorrência (Rca = 2,2, IC 95%: 1,3-3,8); dentre aquelas em que havia informação quanto às margens, este foi o preditor mais forte de recorrência (Rca = 2,7, IC 95%: 1,5-5,1), sendo HIV+ apenas de significância marginal (Rca = 2,0, IC95%: 1,0-4,1); neste grupo, dentre as HIV+, CD4+ < 200 cel/mm <sup>3</sup> deixou de ser significante	Não se aplica ao nosso meio: as pacientes HIV+ não tinham acesso à terapia anti-retroviral
Heard et al., 1998 <sup>24</sup>	Coorte prospectiva não controlada	49 mulheres com aids, em uso de terapia tripla na França (um terço originário da África e outras regiões)	B – Moderado: inclui pacientes com seguimento de apenas 3 meses	Prevalência de NIC diminuiu de 69% para 53% (p < 0,0001) com o uso de terapia anti-retroviral. Entre as 13 com HSIL, apenas 3 regressaram	Aplica-se somente a pacientes com aids

infectadas pelo HIV, independente de seu status imunológico<sup>26</sup>, 29, 33-37.

Rellihan et al.<sup>38</sup>, Schwartz et al.<sup>34</sup> e Del Priore et al.<sup>35</sup>, baseados apenas nos primeiros relatos de casos de doenças pré-invasivas e invasivas cervicais, sugerem que os tratamentos rotineiros podem ser inadequados para mulheres com HIV/aids. Esta sugestão, além de se basear em relatos de casos, antecede os progressos obtidos nos últimos anos no manejo das pessoas infectadas pelo HIV, principalmente após a introdução da terapia anti-retroviral potente.

Maiman<sup>19</sup>, afirma que as estratégias para tratamento das lesões pré-invasivas cervicais empregadas em mulheres imunocompetentes são geralmente aplicáveis em mulheres infectadas pelo HIV mas, considerando o maior risco de falhas terapêuticas e a maior cronicidade destas doenças neste grupo, recomenda que os métodos excisionais sejam preferidos (*Large Loop Excision of the Transformation Zone* - Lletz<sup>39</sup> ou cone) aos destrutivos pela possibilidade de documentar o envolvimento de margens.

O mesmo autor, considerando os relatos de altas taxas de recorrência de lesões pré-invasivas cervicais após tratamentos convencionais descritas por alguns autores, reconhece que um seguimento cuidadoso e o tratamento das possíveis recorrências pode ser efetivo na prevenção da progressão neoplásica para o câncer cervical invasor. Cita que a histerectomia pode ser considerada em casos individuais em mulheres HIV-soropositivas com lesões recorrentes e prole completa ou na qual a avaliação repetida é excessivamente difícil<sup>19</sup>, sem basear esta recomendação em alguma evidência.

Ensaio clínico realizado por um grupo do qual este autor fazia parte concluiu que o uso de 5-FU adjuvante a tratamentos convencionais pode ser efetivo na redução do risco de recorrências<sup>40</sup>. Todavia, os investigadores tinham conhecimento do grupo ao qual as pacientes pertenciam (o grupo controle não usava placebo ou outro medicamento), o que pode levar a viés de aferição em favor do grupo que usou o medicamento.

Maiman finaliza suas recomendações de 1998 citando que a possibilidade de melhor controle da doença relacionada com o HIV com o advento de novas drogas pode interferir no curso da

Quadro 1 – Descrição e leitura crítica de estudos de prognóstico de NIC em mulheres infectadas pelo HIV (Medline, de 1983 a Novembro de 2002) Continuação

Autor, ano de publicação	Delineamento do estudo	Amostra estudada	Categoria/Risco de viés	Resultados	Validade externa com relação às pacientes em nosso meio
Six et al., 1998 <sup>23</sup>	Coorte prospectiva controlada	271 HIV+ e 171 HIV- com alto risco para HIV foram seguidas por um ano, originárias da África Subsaariana ou Caribe; 77 perdas	A – Baixo	Progressão de LSIL para HSIL foi de 38.1% nas infectadas pelo HIV com CD4+ < 500 mas inexistiu nas não infectadas ou nas infectadas pelo HIV imunocompetentes (CD4+ > 500); dentre 19 pacientes com HSIL conizadas, 4 apresentaram citologia sugerindo persistência, todas com CD4+ < 500 ccl/mm <sup>3</sup>	Não se aplica ao nosso meio; não utilizavam terapia anti-retroviral
Holcomb et al., 1999 <sup>26</sup>	Coorte prospectiva não controlada	66 mulheres infectadas pelo HIV e tratadas para NIC por conização do colo nos EUA	B – Moderado: inclui pacientes com tempo de seguimento curto: 7 meses; possível viés de seleção e aferição	49% das pacientes com margens livres e raspado endocervical negativo apresentaram recorrência, a maioria em 36 meses; a regressão logística mostrou significância marginal apenas para grau de NIC como preditor de recorrência	Não se aplica ao nosso meio; refere-se à população americana de mulheres HIV+
Robinson et al., 2001 <sup>27</sup>	Coorte retrospectiva controlada	56 mulheres infectadas pelo HIV e 62 não infectadas nos EUA	B – Moderado: inclui pacientes com seguimento curto; fatores prognósticos não são considerados em conjunto	Risco Relativo (RR) para persistência ou progressão de qualquer grau de NIC, sem tratamento, foi de 2 (IC 95%: 1,2-3,32); risco para recorrência/progressão de NIC II ou III, após trato excisional (cone tradicional ou LEEP) nas HIV+: 56,2%* (IC 95%: 32-80); RR frente às HIV- = 5,44 (IC 95%: 1,71-17,26); RR para recorrência entre as HIV+ com margens comprometidas, qualquer grau: RR=4,38 (IC 95%: 0,75-25,75); Risco de recorrência em função do uso de HAART, qualquer grau: 0,23 (IC 95%: 0,08-0,66).	Não se aplica ao nosso meio; refere-se à população americana de mulheres HIV+
Massad et al., 2001 <sup>12</sup>	Coorte prospectiva, controlada e multicêntrica	1.639 mulheres HIV+ e 452 HIV-, seguidas por citologia cervical semestral nos EUA parte do <i>The Women's Interagency HIV Study (WIHS)</i> , de cinco cidades americanas	B – Moderado: não avalia efeito de terapia anti-retroviral	Fatores para progressão: detecção de HPV oncogênico e HIV-RNA > 4.000/ml; para regressão: não ter HPV oncogênico, CD4 > 200/mm <sup>3</sup> e HIV-RNA < 4.000/ml; as taxas de progressão e regressão não foram diferentes entre HIV- e HIV+ com CD4 > 200/mm <sup>3</sup> e HIV-RNA < 4.000/ml.	Não se aplica ao nosso meio; refere-se à população americana de mulheres HIV+
Minkoff et al., 2001 <sup>28</sup>	Coorte prospectiva multicêntrica	1.779 mulheres infectadas pelo HIV, parte do WIHS	A – Baixo	Mulheres em uso de HAART mostraram 40% (IC 95%: 4-81%) de probabilidade de regressão e apresentaram menor risco para progressão (RCa = 0,68 – IC 95%: 0,52-0,88) entre duas coletas citológicas com intervalo de 6 meses	Não se aplica ao nosso meio; refere-se à população americana de mulheres HIV+

\* - Calculado por nós

\*\* - RCa = razão de chances ajustada (de *adjusted odds ratio*)

doença cervical mas que, como isto ainda não era conhecido, a estratégia de avaliação agressiva, rastreamento citológico mais frequente, cuidadoso seguimento pós tratamento e tratamento das recorrências é a forma mais prudente de abordar as doenças pré-invasivas cervicais em mulheres infectadas pelo HIV até que surjam evidências que possam embasar novas condutas<sup>40</sup>.

Boardman et al.<sup>41</sup> também discutem a validade dos tratamentos convencionais para tratamento de lesões pré-invasivas cervicais em mulheres infectadas pelo HIV por terem encontrado maior risco de margens comprometidas em espécimes resultantes de LLETZ ou conização eletrocirúrgica nestas mulheres (RCa = 2,25; IC 95%: 1,07-4,76). Ressaltamos a significância marginal desta estimativa e, como não vemos motivo para este achado, levantamos dúvidas quanto à sua validade interna: é possível que as pacientes infectadas pelo HIV tivessem lesões mais extensas ou tenham sido destinadas a cirurgias menos experientes. Caso isto tenha ocorrido, trata-se de viés de confusão, pois estão relacionados tanto ao fator de exposição quanto ao efeito clínico procurado e, apesar de os autores terem realizado análise multivariada, estes fatores não foram considerados no modelo. Como se trata de estudo observacional, com dados retrospectivos, não sabemos se estes dados estavam disponíveis para ajuste. Além dessas limitações, este é um indicador de baixa confiabilidade e reprodutibilidade.

Holcomb et al.<sup>26</sup> em estudo observacional em que procuraram identificar os fatores prognósticos relacionados com a recorrência de NIC após conização<sup>4</sup> do colo em 66 mulheres infectadas pelo HIV e seguidas por um período médio de 33 meses, concluíram que os procedimentos utilizados não são meios efetivos de erradicar as NIC em mulheres soropositivas baseados na alta proporção de recorrências (54%). Seu estudo, todavia, tem sérias limitações: os sujeitos da pesquisa não são representativos da população em estudo mas sim os remanescentes de um grupo maior, de 117

mulheres infectadas pelo HIV, das quais 62 não foram seguidas devido à morte ou à não adesão ao seguimento. É possível que as mulheres perdidas tenham prognóstico diferente do que as que permaneceram em seguimento, configurando viés de seleção. Caso estas mulheres tivessem pior prognóstico, a estimativa encontrada seria menor do que a real. Caso tivessem melhor prognóstico, a recorrência poderia ter sido superestimada. Outro problema é que foi considerada recorrência qualquer grau de NIC que, apesar de ser de fato recorrência naquelas tratadas para NIC I, não consideramos este grau de doença recorrência naquelas tratadas para NIC II ou III. É nossa impressão que somente tem relevância clínica a recorrência deste grau de doença e, assim, considerar NIC I recorrência nestas pacientes configura um viés de aferição, superestimando a medida.

Robinson III<sup>33</sup> afirma que o tratamento das NIC II/III em mulheres infectadas pelo HIV deve seguir as recomendações para as soronegativas mas, baseado no estudo de Maiman et al.<sup>40</sup> que, como vimos, tem problemas de validade interna, recomenda o uso adjuvante de creme vaginal de 5-FU. Também recomenda o seguimento com citologia, colposcopia e indicação liberal de biópsias a intervalos máximos de 3 meses sem base em alguma evidência.

Já Kuhn et al.<sup>37</sup> citam a necessidade de determinar as taxas de recorrência após tratamentos específicos e de investigar a existência de subgrupos de pacientes mais sujeitos à falha terapêutica, sem especificá-los. Também, criticam a recomendação de tratamentos adjuvantes para as NIC em mulheres infectadas pelo HIV até que outros estudos demonstrem sua efetividade.

<sup>3</sup>Razão de chances ajustada (do inglês *adjusted odds ratio*).

<sup>4</sup>Os autores citam como conizações, conizações clássicas, à laser e por eletrocirurgia, não sendo claros se estão incluídas LLETZ.

## CONCLUSÃO

As evidências extraídas da literatura médica quanto ao prognóstico da doença pré-invasiva cervical em mulheres infectadas pelo HIV mostram a necessidade de uma abordagem cuidadosa para seu adequado rastreamento, diagnóstico, tratamento, além do seu seguimento após diagnóstico e pós-tratamento para detecção e tratamento de possíveis recorrências. Apesar da aparente maior frequência de recorrências pós-tratamento, não encontramos motivos para adoção de condutas radicais. Considerando as características da população de mulheres infectadas pelo HIV em nosso meio, onde a terapia anti-retroviral está disponível sem custo, é possível que o risco de recorrência destas lesões seja menor. São necessários estudos comparativos objetivando determinar o risco de recorrência de lesões pré-invasivas, seus fatores predisponentes e sua probabilidade ao longo do tempo em mulheres brasileiras, visando direcionar o seguimento pós-tratamento para aquelas com maior risco, numa estratégia de maior custo-efetividade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- UNAIDS. *Report on the Global HIV/AIDS Epidemic 2002* UNAIDS, Barcelona. Disponível em . Acesso em 24Nov02.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Aids – Boletim Epidemiológico - Ano XIII Nº 02 – 23ª a 36ª Semana Epidemiológica – Julho a Setembro de 2000*. Brasília: Ministério da Saúde.
- CASTILHO EA, SZWARCOWALD CL. *Situação da Aids no Brasil*, s.d. (separata).
- PALELLA FJ *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*, 338(13):853-60, 1998.
- MARINS JRP *et al.* Sobrevida atual dos pacientes com aids no Brasil. Evidência dos resultados de um esforço nacional. *AIDS – Boletim Epidemiológico - Ano XV Nº 01*. Brasília: Ministério da Saúde. 2002.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, EUA. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for Aids S Among Adolescents and Adults. *MMWR*, 41(51):961-2, 1992.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998. Revisão da definição nacional de caso de aids em indivíduos com 13 anos ou mais, para fins de vigilância epidemiológica. Disponível em /final/dados/definicao.htm. Acesso em 04Jun03.
- SHAH PN *et al.* HIV infection and the gynecologist. *Br J Obstet Gynecol*, 101:187-9, 1994.
- RICHART RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 75(1):131-2, 1990.
- THE NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP. The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytological Diagnoses. *JAMA*, 262:931-4, 1989.
- ÖSTOR AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*, 12:186-92, 1993.
- MASSAD LS *et al.* Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 27(5):432-42, 2001.
- GRINSZTEJN B. *Prevalência de Infecções Sexualmente Transmissíveis e Estudo dos Fatores de Risco para Infecção pelo HPV numa Coorte de Mulheres Infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro*. 2001. xv, 184 p. Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina.
- GRINSZTEJN B *et al.* High prevalence of genital intra-epithelial neoplasia in a cohort of HIV infected women in Rio de Janeiro (RJ) Brazil. XIV International AIDS Conference. July 7-12, 2002 (abstract).
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA NACIONAL DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. BRASIL. *Viva Mulher. Câncer do colo do útero: informações técnico-gereciais e ações desenvolvidas*. Rio de Janeiro: INCA, 2002.
- LAUPACIS A *et al.* Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *J Am Med Assoc*, 272(3): 234-7, 1994.
- THE COCHRANE COLLABORATION. *The reviewers' handbook*. Disponível em . Acessado em 33Mar03.
- SPINILLO A *et al.* Prevalence, diagnosis and treatment of lower genital neoplasia in women with immunodeficiency virus infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 43:235-41, 1992.
- MAIMAN M *et al.* Recurrent Cervical Intraepithelial Neoplasia in Human Immunodeficiency Virus-seropositive women. *Obstet Gynecol*, 82:170-4, 1993.
- PETRY KU *et al.* Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int J Cancer*, 57(6): 836-40, 1994.
- WRIGHT TC *et al.* Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. *Gynecol Oncol*, 55:253-8, 1994.
- HEARD I *et al.* Papanicolaou smears in human immunodeficiency virus-seropositive women during follow-up. *Obstet Gynecol*, 1995; 86:749-53, 1995.
- FRÜCHTER RG *et al.* Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*, 87(3): 338-44, 1996.
- HEARD I *et al.* Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 12:1459-64, 1998.
- SIX CC *et al.* Comparative prevalence, incidence and short term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. *AIDS*, 12:1047-56, 1998.
- HOLCOMB K *et al.* The efficacy of cervical conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive women. *Gynecol Oncol*, 74:428-31, 1999.
- ROBINSON WR *et al.* Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*, 184:538-43, 2001.
- MINKOFF H *et al.* The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS*, 15(16):2157-64, 2001.
- MAIMAN M. Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 23:43-9, 1998.
- RUSSOMANO F *et al.* Prevalência do HIV em portadoras de Neoplasia Intra-epitelial Cervical de Alto Grau. *DST - J bras Doenças Sex Transm*, 13(2): 37-9, 2000.
- ABULARACH S, ANDERSON J. Gynecologic problems. In Anderson J (ed), 2000. *A Guide to the Clinical Care of Women With HIV*. Washington: US Government Printing Office, Pág. 149-210. 2000.
- ROBINSON WR *et al.* Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*, 184:538-43, 2001.
- ROBINSON IIIW. Invasive and preinvasive cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *Semin Oncol*, 27(4):463-70, 2000.
- SCHWARTZ LB *et al.* Rapidly progressive squamous cell carcinoma of the cervix coexisting with human immunodeficiency virus infection: clinical opinion. *Gynecol Oncol*, 41(3):255-8, 1991.
- DEL PRIORE G *et al.* The inadequacy of standard treatment of dysplasias in a woman with acquired immune deficiency syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*, 47(3):273-4, 1994.
- STRATTON P, CIACCO KH. Cervical neoplasia in the patient with HIV infection. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 6:86-91, 1994.
- KUHN L, SUN X-W, WRIGHT TC. Human immunodeficiency virus infection and female lower genital tract malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 11:35-9, 1999.
- RELLIHAN MA *et al.* Rapidly progressive cervical cancer in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Gynecol Oncol*, 36:435-8, 1990. *apud* SCHWARTZ, L.B. *et al.* Rapidly progressive squamous cell carcinoma of the cervix coexisting with human immunodeficiency virus infection: clinical opinion. *Gynecol Oncol*, 41(3):255-8, 1991.
- PRENDIVILLE W, CULLIMORE J, NORMA S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method for management for woman with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol*, 96:1054-60, 1989.
- MAIMAN M *et al.* Vaginal 5-fluorouracil for High-grade Cervical Dysplasia in Human Immunodeficiency virus infection: a randomized trial. *Obstet Gynecol*, 94:954-61, 1999.
- BOARDMAN LA *et al.* Positive cone biopsy specimen margins in women infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*, 181:1395-9, 1999.

### Endereço para Correspondência:

**FÁBIO RUSSOMANO**

Av. Rui Barbosa, 716, Flamengo,  
Rio de Janeiro- RJ - CEP: 22250-020.  
e-mail: [frussomano@superig.com.br](mailto:frussomano@superig.com.br)

Recebido em: 13/10/03

Aprovado em: 10/12/03