

# ASSOCIAÇÃO ENTRE ÍNDICE DE CÉLULAS CD4 E ALTERAÇÕES GINECOLÓGICAS EM MULHERES HIV-POSITIVO

## ASSOCIATION BETWEEN CD4 SEROLOGICAL LEVELS AND GYNECOLOGICAL PROBLEMS AMONG HIV + WOMEN

Renata M Rosenthal<sup>1</sup>, Mariângela F Silveira<sup>2</sup>, Vera Maria A Brum<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** a literatura mostra maior prevalência de persistência da infecção por HPV, alterações displásicas do colo uterino e infecções cervicovaginais em pacientes HIV+ possivelmente devido à imunodeficiência. **Objetivo:** relacionar a gravidade de lesão cervical diagnosticada por exame citopatológico, infecção por HPV e infecções genitais à contagem de células CD4 em pacientes HIV-positivo. **Métodos:** estudo transversal com revisão de prontuários de 383 pacientes soropositivas do Ambulatório de Ginecologia do Serviço de Assistência Especializada em HIV/AIDS da Universidade Federal de Pelotas (SAE-UFPel). As pacientes foram distribuídas pelo índice de CD4 em quatro grupos: < 100 células/mm<sup>3</sup>, entre 101- 250 células/mm<sup>3</sup>, entre 251-350 células/mm<sup>3</sup> e > 351 células/mm<sup>3</sup>. Para a análise foi considerado para significância estatística um P valor < 0,05. **Resultados:** das 358 pacientes com registro de citopatológico, 22 (6,15%) apresentaram exame alterado. A associação de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) com valores baixos de CD4 não foi significativa, assim como não foi possível demonstrar associação entre presença de lesão por HPV, herpes genital, vaginose bacteriana, e infecções por cândida com valores baixos de linfócitos CD4. **Conclusão:** embora a literatura descreva uma associação entre o grau de displasia cervical e a prevalência de infecções por HPV com a baixa contagem de células CD4, não encontramos evidência desta associação no presente estudo. O mesmo ocorreu com a presença de infecções cervicovaginais. Uma explicação talvez seja o fato de grande parte da amostra estudada ser de pacientes em uso de drogas antirretrovirais.

**Palavras-chave:** neoplasia intraepitelial cervical, infecções por HIV, HPV, DST, mulheres

### ABSTRACT

**Introduction:** literature shows a larger prevalence of HPV persistent infection, displasic uterine cervical lesions and cervicovaginal infections among HIV+ women possibly due to immunodeficiency. **Objective:** to correlate the severity of cervical lesions diagnosed by cytological cervical smear, HPV infection and cervicovaginal infections to CD4 cells count among HIV+ patients. **Methods:** a cross-sectional study accessing clinical records from 383 HIV+ women treated at the Gynecologic HIV/AIDS Clinic from the Federal University of Pelotas. Patients were distributed in 4 groups according to CD4 count: < 100 cells/mm<sup>3</sup>, 101-250 cells/mm<sup>3</sup>, 251-350 cells/mm<sup>3</sup> and > 351 cells/mm<sup>3</sup>. A P-value < 0.05 was used for statistic significance. **Results:** 22 (6,15%) of the 358 patients with known cervical cytological results had a positive test. The association of squamous intraepithelial neoplasia (SIN) and low CD4 values was not significant. We could not find association between HPV infection, genital herpes, bacterial vaginosis, and yeast infections with low CD4 values either. **Conclusion:** Although literature suggests an association between grade of cervical displasia and the prevalence of HPV infection and low CD4 cells count, we could not find evidence of this association in our population. The same occurs with the presence of cervicovaginal infections. A possible explanation was that a large number of women in our sample were using antiretroviral drugs.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, HIV infections, HPV, STD, women

## INTRODUÇÃO

A epidemia do HIV vem aumentando entre as mulheres, especialmente entre as mais jovens. Em 1985 havia 15 casos da doença em homens para 1 em mulheres. Hoje, a relação é de 1,5 para 1. Na faixa etária de 13 a 19 anos, há inversão na razão de sexo, a partir de 1998. Em 2004, o Ministério da Saúde estimou que no Brasil cerca de 593 mil pessoas, entre 15 a 49 anos de idade, vivem com HIV e AIDS (0,61%). Deste número, cerca de 208 mil são mulheres (0,42%).<sup>1</sup>

A literatura mostra que há maior prevalência de persistência da infecção por HPV, alterações displásicas do colo uterino e infecções cervicovaginais em pacientes HIV-positivo. A contagem de células CD4 tem sido o marcador de imunodeficiência e sua depleção indicaria deficiência grave na imunidade celular e alto desenvolvimento de neoplasia cervical intraepitelial (NIC) e infecções. Palefsky *et al.* em estudo realizado com 1.778 mulheres HIV-positivo e 500 mulheres HIV-negativo nos Estados Unidos<sup>2</sup> e Delmas *et al.* em estudo realizado com 485 mulheres

HIV-positivo em 12 países da Europa<sup>3</sup>, mostraram haver maior risco de infecção por HPV e maior prevalência de NIC em pacientes com contagem de células CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>. Os estudos de Strickler HD *et al.* realizados com 1.848 mulheres HIV+ e 514 mulheres HIV-, nos Estados Unidos, também demonstraram tal associação.<sup>4</sup>

No entanto, alguns estudos evidenciam que nem sempre o grau de displasia se revela diretamente relacionado ao grau de imunossupressão. Estudos recentes, realizados na África, encontraram frequência significativamente aumentada de alterações celulares e maior prevalência da lesão escamosa intraepitelial nas soropositivas, quando comparadas com as soronegativas. Contudo, não foi encontrada associação entre a gravidade das neoplasias cervicais e a imunossupressão das pacientes.<sup>5,6</sup>

Zimmermann *et al.*, em estudo realizado com 87 pacientes infectadas pelo HIV na cidade de Belo Horizonte, também não encontrou associação entre a contagem de células CD4 e a gravidade da lesão intraepitelial do colo uterino, diagnosticada pelo exame histopatológico.<sup>7</sup> Estudo realizado pelo Serviço de Patologia do Trato Genital Inferior da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), com 115 pacientes HIV+, não demonstrou associação de NIC à contagem de linfócitos CD4.<sup>8</sup>

Vários estudos demonstraram que, em mulheres portadoras do HIV, observam-se tempos muito curtos (meses) de progressão

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas.

<sup>2</sup>Departamento Materno Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Pelotas. Financiamento: Bolsa de Iniciação Científica – CNPq.

para lesões pré-invasivas graves e câncer cervicouterino. Em virtude disso, tantos CDC (*Centers for Disease Control*) quanto o Ministério da Saúde preconizam a realização de colpocitologia após o diagnóstico inicial do HIV e, caso negativa, deve-se repeti-la 6 meses depois. Mantida a ausência de evidências de NIC, repetir a colpocitologia anualmente. Somente as portadoras de atipias à colpocitologia devem ser referidas para colposcopia e biópsia dirigida.<sup>9,10</sup>

Além da maior prevalência de NIC em pacientes portadoras do HIV, a presença de candidíase recorrente e infecção genital crônica pelo vírus do herpes simples pode ser manifestação inicial de imunodeficiência em mulheres HIV-soropositivas.<sup>11, 12</sup>

## OBJETIVO

Relacionar a gravidade de lesão cervical diagnosticada por exame citopatológico, a persistência de HPV, a presença de vaginose bacteriana, herpes genital e infecções genitais por cândida à contagem de células CD4 em pacientes HIV-positivo.

## MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal, no qual foram avaliadas, através de revisão de prontuários, 383 pacientes soropositivas do ambulatório do Serviço de Assistência Especializada em HIV/AIDS (SAE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), que haviam recebido atendimento no Serviço de Ginecologia nos últimos 10 anos.

Foram consideradas HIV-positivo as pacientes que apresentaram dois testes imunoenzimáticos de ELISA positivos e um teste confirmatório com imunofluorescência ou Western Blott.

As pacientes foram distribuídas quanto ao índice de CD4 em quatro grupos: CD4 abaixo de 100 cél/mm<sup>3</sup>, entre 101-250 cél/mm<sup>3</sup>, entre 251- 350 cél/mm<sup>3</sup> e acima de 351 cél/mm<sup>3</sup>. A quantificação das células CD4 foi realizada pela técnica de citometria de fluxo/facscount-count, e, para a coleta dos dados, foi escolhida a quantificação mais próxima da última consulta em que foi coletado o citopatológico.

A verificação da presença de HPV foi realizada pela detecção de alterações no exame citopatológico compatíveis com papiloma.

O diagnóstico de cândida foi realizado pelo exame a fresco. Já para o diagnóstico de vaginose bacteriana, utilizaram-se os

critérios de Amsel: corrimento vaginal branco-acinzentado em pequena quantidade, pH > 4,5, teste das aminas (teste do KOH 10%) positivo e bacilos supracitoplasmáticos sugestivos de *Gardnerella vaginalis/Mobiluncus sp* na microscopia.<sup>13,14</sup>

Foi utilizada uma ficha-padrão para a obtenção dos dados, os quais foram analisados no programa SPSS 13.0. Considerou-se para significância estatística um P valor < 0,05.

O projeto foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFPel.

## RESULTADOS

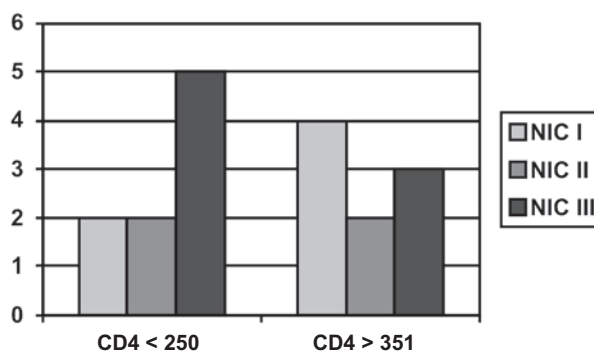
Foram analisadas as informações coletadas de 383 mulheres soropositivas. A faixa etária das pacientes variou de 14 a 62 anos, com mediana de 29 anos e média de 30,51 anos. A idade do início da atividade sexual variou de 10 a 37 anos.

Do total, 358 pacientes possuíam o registro do resultado do citopatológico. Dessas, 22 (6,15%) apresentaram alteração neste exame. Vinte e um por cento das pacientes tinham valores de CD4 abaixo de 250. A associação de NIC com valores baixos de CD4 não foi significativa (P = 0,2), conforme observado no **Gráfico 1**. Entre as 383 pacientes, 84 (16,7%) apresentavam alguma lesão causada pelo HPV. A associação entre presença de lesão por HPV e CD4 < 250 não foi significativa (P = 0,12).

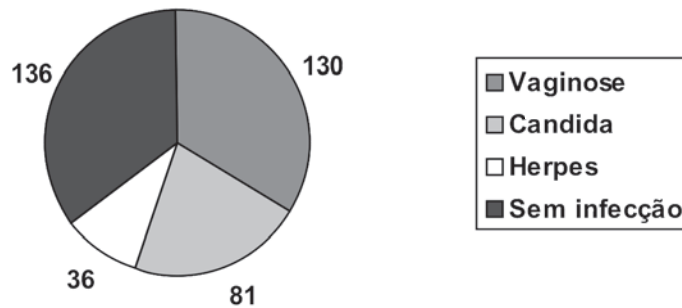
No grupo de pacientes CD4 < 250 (42% da amostra), menos da metade apresentava infecção vaginal (45%). Não houve associação significativa entre valores de CD4 < 250 e maior ocorrência de herpes genital (P = 0,3), vaginose bacteriana (P = 0,3), e infecções por cândida (P = 0,6) (**Gráfico 2**).

## DISCUSSÃO

A história natural das neoplasias intraepiteliais cervicais mostra que se trata de um processo multifatorial, em que o papilomavírus humano é necessário, mas não suficiente, para ocasionar o aparecimento da lesão. Desse modo, vários fatores poderão exercer papel importante tanto na inicialização como na evolução das lesões, como o tabagismo, os contraceptivos hormonais, a paridade e a dieta. Outras doenças sexualmente transmissíveis associadas ao HPV (como o herpes genital) também poderão ter papel facilitador na evolução dessas neoplasias.<sup>15</sup>



**Gráfico 1:** Relação de NIC e CD4.



**Gráfico 2:** Prevalência de infecções cervicovaginais em pacientes HIV-positivo.

As infecções pelo HIV e pelo HPV estão vinculadas a fatores predisponentes semelhantes, o que facilita a sua concomitância. Ambas estão associadas a baixo nível socioeconômico, multiplicidade de parceiros, coitarca precoce, intercurso sexual desprotegido, multiparidade, dentre outros fatores.

As mulheres com imunodeficiência têm maiores chances de desenvolver neoplasias intraepiteliais cervicais e vaginais. Além disso, alguns estudos demonstram associação entre a gravidade da neoplasia intraepitelial cervical e a imunossupressão induzida pelo HIV.

No entanto, atualmente, a maioria dos estudos aponta para a não associação entre a gravidade da neoplasia cervical e a imunossupressão, especialmente após o advento da HAART (terapia antirretroviral de alta potência). À medida que melhora o arsenal terapêutico para as pacientes HIV-positivo, a sobrevida tende a aumentar, bem como a incidência de NIC.<sup>16</sup>

No nosso estudo não verificamos a associação entre imunossupressão e ocorrência da lesão ( $P = 0,2$ ), ou seja, a contagem de linfócitos T CD4 não se mostrou estatisticamente diferente entre as pacientes sem neoplasia intraepitelial cervical ou aquelas com neoplasia de baixo ou alto grau.

Acreditamos que a alta frequência de pacientes em uso de terapia antirretroviral possa ser uma das responsáveis pelos nossos resultados, pois ao incrementar a resposta imunológica, a terapia antirretroviral aumenta os níveis de linfócitos T CD4 e impede a progressão das neoplasias cervicais.

A frequência de DST é elevada entre pacientes HIV soropositivas. As DST facilitam a transmissão do HIV devido às úlceras e inflamações nas mucosas da vulva, vagina e colo uterino. Já se demonstrou redução de 42% dos casos incidentes após agressivo programa de tratamento de DST.

As alterações inflamatórias mais frequentes entre as mulheres do presente estudo foram decorrentes de infecções como vaginose bacteriana e candidíase. Vaginose bacteriana e herpes genital são importantes co-fatores para a transmissão do HIV.<sup>17</sup> Estudo de coorte mostrou que a vaginose bacteriana é mais prevalente e persistente entre as mulheres infectadas pelo HIV.<sup>18</sup> A imunossupressão associada ao vírus parece ser importante fator de risco para as situações nas quais existem quadros mais graves de vaginose.

Embora a literatura afirme uma associação entre a prevalência de infecções cervicovaginais e a baixa contagem de células CD4,

não encontramos evidência desta associação em nossas pacientes no que se refere a herpes genital ( $P = 0,3$ ), vaginose bacteriana ( $P = 0,3$ ) e infecções por cândida ( $P = 0,6$ ). Uma possível explicação talvez, novamente, seja o fato de grande parte da amostra estudada ser de pacientes em uso de drogas antirretrovirais.

## CONCLUSÃO

Concluimos que a infecção pelo HIV se associa com frequência a NIC e a processos infecciosos genitais, em especial o HPV. Sugerimos a necessidade de se avaliar rotineiramente a presença do HPV na cérvix uterina de mulheres infectadas pelo HIV.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Aids no Brasil. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS13F4BF21PTBRIE.htm>. Acessado em: 13/01/2009.
2. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 226-36.
3. Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. *AIDS* 2000; 14: 1775-84.
4. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(8): 577-8.
5. Mbizvo EM, Msuya SE, Stray-Pedersen B, Chirenje MZ, Hussain A. Cervical dyskaryosis among women with and without HIV: prevalence and risk factors. *Int J STD AIDS* 2005;16(12): 789-93.
6. Moodley M, Garib R. The significance of human papillomavirus infection detected by cervical cytology among women infected with the human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24(8): 903-6.
7. Zimmermann JB, Melo VH, Castro LPF, Alves MM, Zimmermann SG, Castillo DM. Associação entre a contagem de linfócitos T CD4+ e a gravidade da neoplasia intra-epitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em mulheres infectadas pelo HIV. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, vol.28 n°6, Rio de Janeiro, Junho de 2006.
8. Coelho RA, Facundo MF, Nogueira AL, Sakano CSB, Ribalta JCL, Baracat EC. Relação entre diagnóstico citopatológico de neoplasia intra-epitelial cervical e índices de células CD4+ e de carga viral em pacientes HIV-soropositivas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, vol.26, n° 2, 2004.
9. Centers for Disease Control. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. Disponível em: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/genital-warts.htm>. Acessado em: 13/01/2009.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis – DST. 4ª Ed. Brasília: Programa Nacional de DST/Aids; 2006.
11. Sobel JD. Gynecologic infections in human immunodeficiency virus-infected women. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1225-33.

12. Handsfield HH, Golden M. Epidemiologic and therapeutic data point to opportunities for improved STD control [online] 2003 [cited 2003 oct 2]. Disponível em: <http://www.medscape.com/pages/features/public/index.search>. Acessado em: 13/01/2009.
13. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: Diagnosis criteria and microbial and epidemiologic associations. American Journal of Medicine, 1983; vol. 74, nº 1, pp. 14-22.
14. Spiegel CA, Amsel R, Holmes KK. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct gram stain of vaginal fluid. J Clin Microbiol 1983; 18(1): 170-177.
15. Ahmed AM, Madkan V, Tyring SK. Human papillomaviruses and genital disease. Dermatol Clin. 2006; 24(2): 157-65.
16. Maiman M, Fruchter RG, Sedlis A, et al. Prevalence, risk factors, and accuracy of cytologic screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. Gynecol Oncol 1998; 68: 233-9.
17. Handsfield HH, Golden M. Epidemiologic and therapeutic data point to opportunities for improved STD control [online] 2003 [cited 2003 oct 2]. Disponível em: <http://www.medscape.com/pages/features/public/index.search>. Acessado em: 13/01/2009.
18. Jamicson DJ, Duerr A, Klein RS, Paramsothy P, Brown W, et al. Longitudinal analysis of bacterial vaginosis: findings from the HIV epidemiology research study. Obstet Gynecol 2001, vol.98, nº4, pp. 656-663.

**Endereço para correspondência:****RENATA MULLER ROSENTHAL**

Endereço: Dr. José Castanheira Passos, nº33, Areal – Pelotas, RS.

CEP: 96085 – 000

Telefone: (53) 8403-82-20

E-mail: akasharmr@yahoo.com.br

Recebido em: 17/01/2009

Aprovado em: 21/02/2009