

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Prevalência, Incidência, Progressão e Regressão das Lesões Intra-epiteliais
do colo uterino de Mulheres Portadoras do HIV

Regis Kreitchmann

Orientadora: Prof. Dra. Sandra Costa Fuchs

Tese de Doutorado

2008

K92p **Kreitchmann, Régis**

Prevalência, incidência, progressão e regressão das lesões intra-epiteliais do colo uterino de mulheres portadoras do HIV / Regis Kreitchmann ; orient. Sandra Costa Fuchs. – 2008.

83 f.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. HIV 2. Colo do útero 3. Lesões 4. Epidemiologia 5.

Neoplasias uterinas 6. Anti-retrovirais I. Fuchs, Sandra Cristina

Pereira Costa II. Título.

NLM: WC 503.4

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese às pacientes portadoras do HIV que compartilharam seus sonhos e sofrimentos comigo. Espero ter podido ajudar-las na realização de alguns de seus sonhos prestando um atendimento médico qualificado, ao qual elas são, obviamente, merecedoras.

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas e funcionários do Centro de DST/AIDS da Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre, em especial as enfermeiras Maria da Gloria Correa, Gisele Preussler e Daila Alena Raenck da Silva, que contribuíram com este estudo e sempre prestaram um atendimento humanizado e de excelente qualidade às pessoas que vivem com HIV obtendo, assim, ótimos resultados e um ambiente de trabalho muito agradável.

Aos colegas do Núcleo de Pesquisa Materno Infantil da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre que realiza pesquisas éticas, importantes e que contribuem para completar as lacunas de conhecimento existentes e trazer benefícios concretos aos indivíduos.

Ao acadêmico de medicina da UFRGS Halim Bajoto que se dedicou muito na realização deste estudo.

A minha orientadora e amiga Dra. Sandra Costa Fuchs que além de acreditar no meu potencial foi uma ótima orientadora me apoiando sempre nesta atividade e representando um excelente modelo a ser seguido.

A minha mãe, meus irmãos, cunhados, minha esposa Liane, meus filhos Rodrigo e Viviana pelo suporte e amor que sempre recebi.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	7
RESUMO	8
INTRODUÇÃO.....	10
1 REVISÃO DA LITERATURA	12
1.1 Prevalência do HPV em mulheres HIV positivas	12
1.2 Expressão do HPV e tipos virais	14
1.3 Co-fatores para a Infecção pelo HPV.....	15
1.4 Incidência, Progressão e Regressão da Lesão Intra-epitelial Cervical	15
1.5 Doença Multifocal	19
1.6 Câncer Cervical	20
1.7 Rastreamento com o Papanicolau	23
1.8 Adesão ao rastreamento e Acompanhamento	25
1.9 Manejo Clínico	26
1.9.1 Exames de Papanicolau	26
1.9.2 Rastreamento com Uso do DNA de HPV.....	26
1.10 Monitoramento e Tratamento da Lesão Intra-epitelial Cervical	27

1.10.1 Monitoramento de ASCUS e lesões de Baixo Grau	27
1.10.2 Tratamento das lesões de Alto Grau	28
1.11 Educação da Paciente	30
1.12 Vacinas para o HPV	30
1.13 Conclusões	32
2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	34
3 OBJETIVOS	37
4 REFERÊNCIAS	38
5 ARTIGO EM INGLÊS	48
6 ANEXO 1 - Recomendações do INCA/MS	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
HPV	Papiloma Vírus Humano
LIE	Lesão Intra-Epitelial do Colo Uterino
NIV	Neoplasia Intra-epitelial Vulvar
ASCUS	Atipias em células escamosas de significado indeterminado
WIHS	<i>Women's Interagency HIV Study</i>
HERS	<i>HIV Epidemiology Research Study</i>
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
TARV	Terapia Antiretroviral Combinada
CCI	Carcinoma Cervical Invasor
LEEP	Excisão com uso de alça eletrocirúrgica
VPP	Valor Preditivo Positivo
VLP	<i>Virus Like Particles</i>

RESUMO

Objetivos Avaliar o impacto da imunodepressão causada pelo HIV, terapia antiretroviral e das características dos pacientes na ocorrência das lesões intra-epiteliais (LIE) e do câncer do colo uterino.

Desenho Estudo de coorte

População Desde julho de 1997 a abril de 2007, 898 mulheres HIV positivas foram avaliadas no momento da coleta do exame citopatológico no Centro de DST/AIDS da Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre. Destas, 388 mulheres realizaram exames citopatológicos adicionais durante o período do seguimento.

Métodos Foram avaliadas a prevalência, incidência, progressão e regressão das lesões intra-epiteliais do colo uterino através da citologia no exame citopatológico (Papanicolau). Este exame foi coletado na linha de base e recomendado para ser repetido anualmente, se negativo, de acordo com as diretrizes nacionais. As mulheres que apresentaram lesões de alto grau ou persistências de lesões de baixo grau foram encaminhadas a colposcopia e biópsia.

Resultados 898 mulheres foram arroladas e contribuíram com um exame de Papanicolau ao estudo, 388 destas mulheres realizaram pelo menos um exame adicional de Papanicolau durante as visitas do seguimento (máximo de 8 exames realizados). As características das pacientes na linha de base incluíram: cor de pele branca (68,7%), média de $32 \pm 9,4$ anos de idade, mediana de 7 anos de escolaridade. A contagem mediana CD4 foi 419 cel/mm³, mediana de carga viral do HIV foi 1.645 cópias/ml, 38% das mulheres estavam em uso de HAART.

Os resultados dos exames citopatológicos na linha de base foram: 741 negativos (82,5%), 56 Atipias em Células Escamosa de Significado Indeterminado (ASCUS) (6,2%), 78 Neoplasias Intra-epiteliais de Baixo Grau (8,75%), 22 Neoplasias Intra-epiteliais de Alto-Grau (2,4%), 1 Carcinoma Invasor (0,1%). Progressão e

regressão das Lesões de Baixo Grau ocorreram em 15.9% e 62% das mulheres, respectivamente. A progressão foi mais freqüente quando se observou redução da contagem de células CD4 durante o seguimento ($p=0,01$). Na análise multivariada a contagem de $CD4 \leq 200 \text{ cel/mm}^3$ e idade menor que 30 anos (RR 3,2; 95%IC: 1,5-6,8 $P=0,01$) e menor que 40 anos (RR 2,6; 95%IC: 1,2-5,7 $P=0,01$) se associaram com a prevalência de lesão intra-epitelial. A contagem de $CD4 \leq 200 \text{ cel/mm}^3$ (HR 3,0; 95%IC: 1,2-7,2 $P=0,01$) e carga viral elevada (aumento de $1 \log_{10}$) se associou com a maior incidência de LIE na mulheres desta coorte (HR 1,4; 95%IC: 1-1,9 $P=0,048$)

Conclusões Prevalência e incidência de anormalidades citológicas detectadas no exame de Papanicolau de mulheres HIV positivas foram associadas com a gravidade da imunodeficiência, ocorrendo com menor freqüência em mulheres com CD4 elevado e baixas cargas virais do HIV. A progressão das lesões de baixo grau ocorreu com menor frequência quando houve aumento na contagem de células CD4 durante o seguimento. Para prevenir o câncer cervical é necessária a implementação de intervenções, dirigidas às mulheres HIV positivas, capazes de aumentar o acesso ao rastreamento com o exame de Papanicolau e seguimento rigoroso, incluindo a colposcopia e biopsia quando os resultados forem anormais. Estas intervenções precisam ser enfatizadas naquelas com imunodepressão para que possam efetivamente prevenir o câncer de colo uterino.

Palavras Chave Lesão Intra-epitelial Cervical, Papanicolau, HIV

INTRODUÇÃO

Câncer cervical é o desenlace extremo da neoplasia causada pelo Papilomavirus Humano (HPV), que, potencialmente, pode ser evitada. O rastreamento da infecção pelo HPV e da lesão intra-epitelial cervical (LIE) são pontos fundamentais do acompanhamento de mulheres portadoras do HIV.

A LIE pode ter natureza persistente, multifocal e progressiva, principalmente em mulheres com imunodepressão.[1] Os achados obtidos em estudos de coorte acompanhando a história natural da infecção pelo HIV em mulheres, tais como o *Women's Interagency HIV Study* (WIHS) e o *HIV Epidemiology Research Study* (HERS), forneceram importantes informações sobre a evolução da co-infecção pelo HPV nesta população.[2, 3]

O HPV é a doença sexualmente transmissível mais freqüente no mundo. Estudos epidemiológicos realizados em mulheres sexualmente ativas indicam prevalência do HPV variando entre 4 e 44% e que mais de 70% das mulheres se tornarão infectadas pelo HPV durante a vida. [4-7]

O número de parceiros sexuais na vida tem sido descrito como um dos fatores de risco mais fortemente associados com a aquisição do HPV. [6] A maior parte das infecções é sub-clínica, sem a presença de sinais ou sintomas, como, por exemplo, a presença de verrugas genitais.

Mais de 120 tipos de HPV foram identificados e cerca de 40 infectam o trato ano-genital humano.[8]. Os tipos 6 e 11 caracterizam-se como sendo de baixo risco para o desenvolvimento da neoplasia do colo uterino e são encontrados em lesões benignas, como verrugas genitais (condiloma acuminado) ou lesões de baixo grau (LIE baixo grau). Entre os 15 tipos que possuem alto potencial oncogênico, os tipos 16, 18, 31 e 45 estão

presentes em 80% das lesões. [9] Quatro novas variantes do tipo 18 foram recentemente identificadas no Brasil.[10]

A maioria das infecções pelo HPV tem regressão espontânea, mas, teoricamente, o vírus poderia permanecer latente, a níveis indetectáveis. [8] A persistência dos tipos oncogênicos de HPV é um fator crítico para o desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas. [8]

A presença de co-fatores, tais como imunidade deficiente, tabagismo, multiparidade, uso de anticoncepcionais orais por longo período e presença de outras doenças sexualmente transmissíveis podem contribuir para a carcinogênese associada ao HPV.[8]

É possível que fatores nutricionais desempenhem um papel no desenvolvimento ou na prevenção do câncer cervical, mas isso não está esclarecido. [11] Especificamente, carotenóides e tocoferol parecem ter efeito protetor na prevenção da carcinogênese precoce, mas faltam estudos bem desenhados para confirmar. [12]

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Prevalência de HPV em mulheres HIV positivas

Estimativas da Organização Mundial da Saúde, para 2007, indicam que cerca de 33,2 milhões de pessoas eram portadoras de infecção pelo HIV, no mundo, e cerca da metade era constituída por mulheres. Neste mesmo ano, cerca de 2,5 milhões de pessoas infectaram-se pelo HIV e 2,1 milhões de pessoas morreram de AIDS. [13]

No Brasil, o Ministério da Saúde estimou que, em 2004, cerca de 593.787 pessoas estavam infectadas pelo HIV e que 40% eram mulheres.[14] Entre 1980 e junho de 2007, houve 474.223 casos de AIDS notificados, sendo que a maioria dos indivíduos situava-se na faixa dos 25 aos 49 anos de idade.[15]

O advento da terapia antiretroviral combinada (TARV), no Brasil, trouxe importante incremento na sobrevida dos portadores do HIV com redução da morbidade causada por infecções oportunistas.[16, 17]

A prevalência da infecção pelo HPV entre mulheres portadoras de infecção pelo HIV é maior do que entre mulheres HIV negativas, o que parece estar associado à imunodeficiência.

O estudo *HIV Epidemiology Research Study* (HERS), realizado em 4 cidades americanas, comparou 767 mulheres HIV-positivas com 390 mulheres HIV negativas,, caracterizando que 64% vs. 28%, respectivamente, apresentavam infecção pelo HPV. [18]

Carga viral elevada do HIV e baixa contagem de células CD4 entre mulheres HIV positivas se associaram com infecção pelo HPV.[2]

O estudo de coorte prospectiva *Women's Interagency HIV Study (WIHS)* acompanhou 1778 mulheres HIV positivas e 500 HIV negativas, provenientes de cinco centros clínicos americanos. Os dados obtidos na linha de base mostraram uma associação forte de carga viral do HIV elevada e baixa contagem de CD4 com a prevalência e incidência da infecção pelo HPV. Esses achados se confirmaram, posteriormente, no estudo conduzido por Strickler, em 2003. [19, 20]

No Brasil, alguns estudos merecem destaque na avaliação da co-infecção HIV/HPV.

Estudo conduzido por Mello e col. avaliou 300 mulheres HIV positivas e identificou alta prevalência de infecção genital pelo HPV (81,7%) nestas mulheres e de LIE (21,7%) diagnosticada por citologia e biópsia de colo.[21]

Correa e col. avaliaram 288 mulheres HIV positivas e obtiveram prevalência do HPV de 78,8%, sendo que 70,5% foram de HPV de alto-risco oncogênico.[22]

Campos e col. também identificaram maior prevalência do HPV entre mulheres HIV positivas quando comparadas as HIV negativas, 73,2% versus 23,8%, respectivamente.[23]

Outro estudo brasileiro, realizado por Grinsztejn e col., avaliou 634 mulheres HIV positivas e identificou que os tipos virais oncogênicos mais prevalentes entre mulheres foram os tipos 68, 58 e 39. As mulheres que possuíam HPV de alto risco eram mais jovens e com nadir (valor mínimo obtido) de CD4 < 100 cel/mm³. [24] É importante destacar que os tipos de HPV mais prevalentes naquele estudo não estão incluídos em vacinas disponíveis e os dados sobre proteção cruzada dessas vacinas contra outros subtipos ainda são limitados.

1.2 Expressão do HPV e tipos virais

Mulheres HIV positivas freqüentemente possuem níveis elevados de carga viral do HPV e presença de múltiplos tipos virais. [25-27] As duas condições estão associadas com maior risco de lesão intra-epitelial cervical. Estudo avaliando níveis de carga viral do HPV 16 identificou que a presença de alta carga viral deste vírus estava associada à ocorrência de lesão intra-epitelial de baixo e de alto grau.[28]

Estudo realizado na Itália acompanhou 104 mulheres HIV positivas durante seis meses, identificando que 54% tornaram-se HPV positivas e, destas, 21% apresentavam infecção por mais de um tipo viral. [29] Nesse estudo, a presença de múltiplos tipos virais aumentou o risco de persistência da infecção pelo HPV e de LIE.

Um estudo brasileiro realizado em 2006, em Minas Gerais, avaliando 288 mulheres HIV positivas, identificou que 64,8% destas eram infectadas por múltiplos tipos virais de HPV.[22]

Outro estudo, realizado entre os anos de 1995 e 1997, incluindo 163 mulheres italianas HIV positivas, acompanhadas por 15 meses em média, detectou que 68% apresentavam infecção por múltiplos tipos de HPV de alto-risco e obteve a prevalência de LIE de 26% na linha de base [30]

Haas e colaboradores avaliaram apenas pacientes com LIE e observaram que os tipos mais raros de HPV eram mais prevalentes em mulheres HIV positivas comparativamente às HIV negativas.[26]

1.3 Co-fatores para a Infecção pelo HPV

O fator de risco mais consistente para a infecção pelo HPV é o número de parceiros sexuais. Diversos estudos demonstraram forte associação entre o número de parceiros sexuais na vida e a aquisição de HPV.[31-33] Além disso, foi demonstrado que o número de parceiras sexuais na vida de seu companheiro, estimado pela mulher, também se associava com a presença do HPV nela própria.[31]

Entre outros fatores que se também associam com maior incidência e prevalência de infecção por HPV, destacam-se vaginose bacteriana [34, 35] e tabagismo.[36] Vaginose bacteriana e tricomoníase podem aumentar o risco de aquisição ou reativação do HPV. A presença de cultura positiva para *Cândida* foi associada com a infecção pelo HPV no estudo HERS. [18]

O *Women's Interagency HIV Study*, na sua avaliação na linha de base, evidenciou que as mulheres HIV positivas apresentavam mais freqüentemente outros co-fatores associados a infecção pelo HPV quando comparadas as HIV negativas, como a etnia afro-americana, tabagismo e idade mais jovem. [19]

Entretanto, em relação ao fumo, diversos estudos não o identificaram como preditor para a infecção pelo HPV.[31, 37-39]

O uso recente de crack/cocaína em uma coorte de 2.278 mulheres HIV positivas e 826 HIV negativas se associou com maior prevalência de HPV de alto risco e de LIE, independente da sorologia ao HIV.[40]

1.4 Incidência, Progressão e Regressão Lesão Intra-epitelial Cervical

Mulheres HIV positivas apresentam, mais freqüentemente, infecção pelo HPV, persistência de tipos oncogênicos e progressão da LIE, quando comparadas às HIV negativas. [41]

Estudo realizado por Ahdieh e colaboradores mostrou que após três anos de seguimento, 90% das mulheres HIV positivas, com contagem de CD4 menor do que 200 cel/mm³, apresentavam infecção pelo HPV versus 55% daquelas que eram HIV negativas.[25] Entre as mulheres infectadas pelo HIV, a persistência de infecção pelo HPV foi 1.9 vezes maior para as com CD4 inferior a 200 cel/mm³, quando comparadas àquelas que possuíam CD4 maior que 500 cel/mm³. Este resultado confirma a relação existente entre imunodepressão e persistência do HPV.

Alta incidência e prevalência de infecção pelo HPV entre mulheres HIV positivas, mesmo naquelas sem atividade sexual recente, sugere que a reativação do HPV pode estar associada à imunodepressão.[42]

A incapacidade de definir se o HPV detectado nesses estudos representa infecção persistente, re-infecção ou reativação de infecção prévia é um dos desafios para os próximos estudos nesta área.

A relação entre imunodeficiência e o desenvolvimento de LIE é bem conhecida e foi amplamente descrita em diferentes estudos.[43-45]

A prevalência de anormalidades no exame citopatológico obtida em um estudo transversal realizado por Maiman e colaboradores, incluindo 253 mulheres HIV positivas e 220 HIV negativas, foi de 32,9 e 7,6%, respectivamente.[46]

Estudos realizados no Brasil, avaliando mulheres com idade entre 16 e 68 anos, infectadas pelo HIV, identificaram prevalência de LIE variando de 15,2 a 35,5%. [21, 47, 48]

O estudo WIHS acompanhou mulheres com exames realizados a cada seis meses durante oito anos e identificou que 77% das mulheres HIV positivas (n=1.931) e 50% das mulheres HIV negativas (n= 533; p<0.001)

possuíam pelo menos um exame citopatológico mostrando atipias em células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) ou lesão de maior grau. Após um período de seguimento de 8 anos, apenas 4% desenvolveram lesão de alto-grau.[49]

O estudo realizado por Shuman e cols. com seguimento de 774 mulheres HIV positivas por 5,5 anos obteve taxa de progressão de 7% tendo ocorrido mais freqüentemente entre aquelas que possuíam maior comprometimento imunológico.[50]

Da mesma maneira, no estudo *HIV Epidemiology Research Study*, na linha de base, detectou que a LIE ocorreu em 18,8% das mulheres HIV positivas (n=709) e em 5,3% das mulheres HIV negativas com comportamentos sexuais considerados de alto risco (n=341). A ocorrência de LIE se acompanhou de infecção pelo tipo de HPV de risco intermediário ou alto, assim como de indicadores de maior imunodepressão. [2]

A associação entre presença de LIE e a diminuição do CD4 e aumento de carga viral já foi previamente descrita [27, 51], mas dados mais recentes, obtidos no estudo *Women's Interagency HIV Study*, permitiram avaliação mais detalhada do papel da imunodepressão no desenvolvimento da LIE.

Nesse estudo de coorte, após seguimento por 2 anos, a incidência de LIE foi similar (4% e 3%, respectivamente) entre mulheres HIV positivas com $CD4 > 500 \text{ cel/mm}^3$ (n=855) e aquelas HIV negativas (n=343) quando a citologia na linha de base era normal e os resultados de testes para o HPV eram negativos. Nenhuma das mulheres que eram negativas para HPV desenvolveu LIE de alto grau até 3 anos de seguimento. Entre as mulheres infectadas pelo HPV o desenvolvimento de LIE foi mais freqüente entre aquelas HIV positivas quando comparadas às HIV negativas, e o desenvolvimento de LIE de alto grau entre as mulheres HIV positivas estava associado ao grau de imunodepressão. [52]

O papel desempenhado pelo uso da terapia antiretroviral na progressão ou regressão da LIE diferiu entre estudos.

Mulheres em uso de esquemas antiretrovirais combinados que participaram do estudo WIHS, especialmente aquelas com altas contagens de células CD4, obtiveram maior prevalência de regressão da LIE. Antes da introdução de esquemas antiretrovirais altamente potentes, a taxa de regressão nessa coorte era de 0%, e após HAART aumentou para 12,5%. [53]

Em outro estudo de coorte, com 168 mulheres HIV positivas, a taxa de regressão de LIE foi de 40 %, ocorrendo com maior frequência em lesões de alto grau do que nas de baixo grau. [54]

A taxa de regressão foi duas vezes maior entre as mulheres em uso de TARV, que obtiveram aumento nas contagens de CD4. Dados similares foram obtidos no estudo *Women's Interagency HIV Study* que acompanhou 2.059 mulheres HIV positivas durante 6 meses. Aquelas que estavam usando esquemas antiretrovirais combinados tiveram taxas significativamente maiores de regressão (35,5% vs. 29,5%) e taxas menores de progressão da LIE (15,5% vs. 22,3%). [55]

Outros estudos não confirmaram esses resultados. Apesar das taxas de infecção pelo HPV e do desenvolvimento de LIE estarem inversamente relacionadas às contagens de CD4, isso não se modificou com o uso de antiretrovirais. [30, 50]

Existem diversas variáveis que precisam ser consideradas quando se avaliam esses resultados contraditórios. É provável que não apenas o uso de TARV, mas a melhora no estado imunológico obtida com diagnósticos precoces do contágio pelo HIV, seja também responsável pela evolução da LIE. Em estudos mais antigos, o uso de antiretrovirais era marcador de doença avançada; as mulheres em uso de TARV eram mais doentes e possuíam menor contagem de células CD4.

O efeito de TARV sobre a progressão ou regressão da LIE deve ser analisado, idealmente, considerando a condição imunológica, o momento de início, tempo de uso, adesão ao tratamento e nível de resistência do vírus aos antiretrovirais utilizados.

1.5 Doença Multifocal

A infecção pelo HPV e o desenvolvimento de lesões pré-malignas no trato genital de mulheres HIV positivas tem grande probabilidade de serem multifocais, podendo atingir, além do colo uterino, vagina, vulva e área perineal. Mulheres HIV positivas tem maior prevalência de verrugas genitais e infecção pelo HPV 11 e 16, principalmente com o agravamento da imunodeficiência. [56]

Revisão, publicada em 1998, caracterizou que a neoplasia do trato genital inferior tinha natureza multifocal em 28 à 50% das mulheres HIV positivas. [57]

A combinação dos achados dos estudos *Women's Interagency HIV Study* e o *HIV Epidemiology Research Study* avaliou que as incidências de verrugas genitais eram 2,7 e 3 vezes maiores, respectivamente, em mulheres HIV positivas quando comparadas às HIV negativas. As incidências dos HPV 11 e 16 foram 5,6% (WIHS) e 3,6% (HERS) em mulheres HIV positivas.

No estudo WIHS a incidência de verrugas genitais foi de 1,31 por 100 pessoas-ano em mulheres HIV negativas e 5,01 por 100 pessoas-ano nas HIV positivas. A incidência da neoplasia intra-epitelial vulvar (NIV) foi 1,1 vs. 4,67 por 100 pessoas-ano entre mulheres HIV negativas e positivas, respectivamente. A citologia cervical anormal foi o melhor preditor da presença de NIV, mostrando que a mulher com doença cervical tem maior chance de possuir lesões em outras localizações do trato genital. Um achado interessante deste estudo foi o de que o uso de antiretrovirais não modificou a evolução das lesões de alto grau nesse grupo de mulheres. [58]

Outro estudo identificou que entre oito mulheres que receberam tratamento para LIE, cinco delas possuíam também neoplasia in situ-epitelal vulvar (NIV) de alto grau.[59]

Em revisão recente da literatura, nove casos de câncer vulvar foram relatados em mulheres HIV positivas, sendo que oito deles ocorreram em mulheres com menos de 40 anos de idade. [60]

Em outro estudo, avaliando a citologia anal de 100 mulheres HIV positivas, 14% possuía citologia anal anormal na linha de base e a incidência de anormalidades foi de 22 por 100 pessoas-ano. Neste estudo os fatores de risco para a presença de citologia anal anormal foram presença de CD4 menor que 500 cel/mm³, infecção por HPV de alto risco e tabagismo. [61]

A natureza multifocal da neoplasia do trato genital inferior é motivo para que seja recomendada a avaliação de toda a área ano-genital em mulheres HIV positivas, durante a consulta médica.

1.6 Câncer Cervical

Em 2008, O Ministério da Saúde estima a ocorrência de 18.680 casos novos de câncer do colo do útero no Brasil, representando uma incidência de 19 casos por 100 mil mulheres.

Sem considerar os tumores de pele não-melanomas, o câncer de colo do útero é o mais incidente na região norte (22/100.000 mulheres) do Brasil, enquanto nas regiões sul (24/100.000 mulheres), centro-oeste (19/100.000 mulheres) e nordeste (17/100.000 mulheres) ocupa o segundo lugar. Na região sudeste é o terceiro mais freqüente (18/100.000 mulheres). No Brasil 4.506 mulheres morreram por câncer de colo uterino no ano de 2005[62]

Câncer cervical invasivo é uma das doenças definidoras de AIDS e tende a se apresentar em estágio mais avançado no momento do seu diagnóstico, bem como ser mais recorrente em mulheres HIV positivas. [63]

Estudo avaliando mulheres diagnosticadas com câncer, da cidade de Nova Iorque, entre 1987 e 1995, o câncer cervical ocorreu em 28 mulheres HIV positivas e nessas a taxa de recorrência de câncer de colo foi de 88%, sendo que em 95% delas foi a causa do óbito.[64]

Outro estudo avaliando mulheres de Nova Iorque, no período de 1980 a 2000, seguidas após o diagnóstico de câncer cervical, identificou maior taxa de sobrevivência em 2 anos entre mulheres sem infecção pelo HIV (79% vs. 64%)[65]

Infecção por um tipo de HPV oncogênico é fundamental para o desenvolvimento do câncer cervical invasivo.

Estudo norte-americano relacionou as notificações de AIDS com câncer, obtendo uma prevalência de câncer cervical invasivo (CCI) 8,8 vezes maior em mulheres com AIDS do que na população em geral.[66]

Nos Estados Unidos, a incidência de CCI na população geral foi de 8,3 por 100.000 pessoas-ano, em 2004 [67], resultado muito superior aos 1,2 por 1.000 pessoas-ano, detectado em mulheres HIV positivas avaliadas no estudo HERS e de 1,2 por 10.000 pessoas-anos no estudo WIHS.[68, 69]

A incidência de CCI aumentou de 1,5%, em 1993-1996, para 2,4%, em 1997-1998, entre mulheres italianas com AIDS.[70]

É possível que a incidência de câncer invasivo detectada em mulheres HIV positivas seja enviesada pelo viés de detecção. Ou seja, em países que mantêm programas de prevenção e tratamento ao HIV/AIDS, o acompanhamento mais freqüente a que as mulheres são submetidas permite a identificação e tratamento das lesões antes da ocorrência de CCI, acarretando taxa inferior a detectada na população geral.

Apesar do risco em geral para câncer genital invasivo e “in situ” ser maior em mulheres e homens portadores do HIV, o câncer cervical não apresentou incidência aumentada durante 10 anos após o diagnóstico de AIDS. A ausência de associação entre o estado imunológico e o desenvolvimento de CCI, detectada nesse estudo, parece indicar que a resposta imunológica não desempenha um papel tão importante no estágio tardio de câncer invasivo. [71]

No estudo *HIV Epidemiology Research Study* todas as mulheres que apresentaram CCI tinham CD4 maior que 200 cel/mm³. [69]

Outro estudo avaliando notificações de câncer e AIDS nos EUA, durante o período de 1990-1996 também reforça a tese de que a contagem do CD4, diferentemente do que ocorre no sarcoma de Kaposi e do linfoma não-Hodgkin, não se relaciona com a taxa de incidência do câncer cervical. [66]

Outros dois estudos evidenciaram o aumento de incidência de CCI, um deles avaliou os registros de câncer entre 7.304 indivíduos com HIV na Suíça e o outro a incidência do CCI em mulheres com HIV na Itália entre 1981 e 1998, em ambos o uso de HAART não demonstrou qualquer impacto. [72, 73]

Novos estudos serão necessários para avaliar melhor o curso clínico do CCI em mulheres com HIV/AIDS. É possível que o desenvolvimento de CCI tenha associação com outros fatores próprios do hospedeiro, relacionados à oncogênese do HPV ou mesmo com a longevidade destes indivíduos, e não tanto quanto com a imunodepressão causada pelo HIV.

1.7 Rastreamento com o Papanicolau

Os dados da pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, realizada em 2003, divulgadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), mostraram que a cobertura do exame citológico de colo do útero foi de 68,7% em mulheres acima de 24 anos de idade. Por outro lado, 20,8% das mulheres dessa faixa etária nunca haviam sido submetidas a esse exame. Estudo realizado em Pelotas, RS, em 2000, em amostra de base populacional, representativa de mulheres entre 20 e 69 anos, detectou que 72,2% apresentavam exame citopatológico atualizado, 16,6% haviam realizado o exame há mais de três anos e 11,2% nunca haviam feito. [74]

Embora tenha havido aumento do acesso a este exame no Brasil, isto não foi suficiente para reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero e, em muitas regiões, o diagnóstico ainda é feito nos estádios mais avançados da doença. [62]

O rastreamento através do exame de Papanicolau é considerado uma ferramenta adequada para detecção de alterações citológicas cervicais em mulheres HIV positivas. [62]

Estudos avaliando as propriedades diagnósticas da citologia do esfregaço pelo exame Papanicolau, comparativamente à biópsia, para detectar lesões de alto grau estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Sensibilidade e Especificidade da citologia comparada à biópsia na detecção das lesões de alto grau em mulheres HIV positivas em diferentes estudos

	Sensibilidade	Especificidade
Maiman e cols. [46]	83%	74%
Wright e cols. [75]	81%	87%
Anderson e cols. [76] ^c	87% ^a	66% ^b

^a Sensibilidade foi 94% em HIV negativas (ns)

^b Especificidade foi 88% em HIV negativas ($p < 0,01$)

^c Valor Preditivo positivo (VPP) HIV positivas 36% e HIV negativas 28% (ns)

ns= não significativa

Os dados da Tabela 1 indicam que a acurácia do rastreamento com o uso do Papanicolau é alta entre os indivíduos HIV positivos.

Algumas dúvidas foram levantadas quanto à discordância entre citologia cervical e biópsia em mulheres HIV positivas. Em um estudo observou-se a discordância em 39% dos casos. A sensibilidade da citologia para as lesões de alto-grau foi apenas de 19%, sugerindo que o acompanhamento com citologias repetidas não é segura e que a associação da colposcopia e biópsia é necessária. [77]

Quando a citologia pelo Papanicolau, a colposcopia e biópsia foram comparadas no estudo *Women's Interagency HIV Study*, numa amostra muito maior, o valor preditivo positivo (VPP) da citologia foi 72% para mulheres HIV positivas e 66% para as HIV negativas.[78] O VPP da colposcopia foi 71% nas HIV positivas e 55% nas HIV negativas. A correlação entre citologia, colposcopia e biópsia foram baixas tanto nas HIV positivas quanto nas negativas.

No estudo *HIV Epidemiology Research Study*, 189 mulheres HIV positivas e 95 HIV negativas que apresentaram citologia normal foram submetidas à biópsia de colo e a concordância entre a citologia e a histologia foi elevada. As mulheres com infecção pelo HIV tiveram chance significativamente maior de ter uma LIE na biópsia do que aquelas não infectadas quando a citologia era normal. Toda a biópsias, exceto duas, mostravam lesões de baixo grau. As variáveis preditoras dos achados discordantes foram a detecção do DNA do HPV e a contagem de CD4 menor que 500 cel/mm³. É importante registrar que 95% das mulheres tiveram exames de Papanicolau anormais até um ano após os resultados discordantes, indicando que o intervalo de 1 ano no rastreamento citológico é adequado para a detecção da LIE em mulheres HIV positivas. [76]

Em um estudo recente, não houve diferença significativa na capacidade de detecção de LIE entre mulheres HIV positivas quando se usou o esfregaço convencional ou através do uso de meio líquido. Existe maior probabilidade de se encontrar uma LIE no seguimento de mulheres que tiveram ASCUS na citologia de meio líquido, reforçando a necessidade da colposcopia em todas as mulheres HIV positivas com ASCUS, independente do método citológico utilizado.[79]

1.8 Adesão ao Rastreamento e ao Seguimento

O câncer cervical é uma doença potencialmente evitável em mulheres sob rastreamento apropriado, em acompanhamento regular e que realizam tratamento após um resultado de exame Papanicolau anormal.

No estudo WIHS, observou-se uma taxa de não adesão ao acompanhamento colposcópico de 36% para as mulheres HIV positivas e de 27% para as HIV negativas.[80]

Em outro estudo, 63% das mulheres HIV positivas com carcinoma in situ no exame Papanicolau não retornaram para realizar acompanhamento citológico.[81]

Intervenções que foram testadas e obtiveram sucesso na população em geral incluem a realização de atividades educativas, incentivos econômicos, aconselhamento por telefone ou uso de técnicas de busca ativa.[80, 82]

Intervenções para aumentar a adesão ao rastreamento e seguimento entre as mulheres HIV positivas precisam ser avaliadas e implementadas, levando em conta as especificidades desta população.

1.9 Manejo Clínico

1.9.1 Exames de Papanicolau

As recomendações brasileiras para a realização do rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões colo uterino foram publicadas pelo Instituto Nacional do Câncer, em 2006. [62] **ANEXO 1**

Este documento atualiza a nomenclatura dos exames citológicos e recomenda a realização de exame anual para todas as mulheres e após dois exames negativos, indica que ele seja realizado a cada 3 anos, excetuando-se as portadoras do HIV, onde o exame deverá ser realizado anualmente durante toda a vida.

Enfatiza-se a necessidade de uma maior vigilância, em virtude da maior prevalência e das altas taxas de recorrência de lesões descritas nestas mulheres.

1.09.2 Rastreamento com Uso do DNA de HPV

O uso de técnicas de biologia molecular para identificação dos tipos virais oncogênicos de HPV está disponível para uso clínico. Inúmeros ensaios clínicos foram realizados para avaliar o uso dessa metodologia em diferentes cenários de prevenção, diagnóstico e acompanhamento pós-tratamento das lesões intra-epiteliais cervicais. [83, 84]

Apesar disso, ainda existem muitas dúvidas em relação ao uso destes testes na prática clínica.

A Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical têm recomendado que a avaliação do DNA do HPV seja associada ao Papanicolau em mulheres com mais de 30 anos de idade [84] e para melhor

avaliação de ASCUS, detectado na citologia [85], ou mesmo como parte do acompanhamento após cirurgia das lesões de alto grau.[86]

Apesar da disponibilidade dos testes para o HPV, como um método associado à citologia no rastreamento, ainda não há estudos suficientes que indiquem que o uso combinado destas técnicas possa ter impacto sobre os desfechos, custos, ou possuam melhor aceitabilidade do que a citologia isolada.

As diretrizes brasileiras, publicadas pelo Conselho Federal de Medicina, não recomendam o uso rotineiro desses testes no rastreamento e diagnóstico de lesões no colo uterino, mas consideram de utilidade no manejo da citologia com resultado de ASCUS. [87].

1.10 Monitoramento e Tratamento da Lesão Intra-epitelial Cervical

1.10.1 Monitoramento de ASCUS e Lesões de Baixo Grau

Ainda que a presença LIE seja recorrente ou persistente em mulheres HIV positivas, o risco de progressão para lesão de alto-grau ou câncer é relativamente baixo. As mulheres HIV positivas com ASCUS e lesões e baixo grau devem ser acompanhadas segundo as mesmas recomendações feitas para a população geral. [85]

Uma coorte de 391 mulheres HIV positivas e 103 HIV negativas com ASCUS ou LIE de baixo grau e colposcopia normal foram acompanhadas a cada seis meses durante 4 anos no estudo WIHS. As mulheres HIV positivas apresentaram maiores riscos de progressão, mas ela ocorreu em apenas 12% das mulheres, sugerindo que o intervalo de monitoramento dessas lesões foi suficiente. [88]

Em um estudo anterior, com a coorte WHIS, as mulheres HIV positivas com lesão de baixo grau apresentaram taxas de 4% de progressão para alto grau e a regressão foi de 33% versus 67% naquelas HIV negativas. [89]

Quando mulheres HIV positivas e um grupo controle de mulheres HIV negativas com lesões de baixo grau foram submetidas a tratamento excisional, com uso de alça de excisão eletro cirúrgica (LEEP), ou apenas observadas, o risco de recorrência ou progressão de lesão foi quatro a cinco vezes maior entre as HIV positivas, independente do tipo de tratamento recebido. Aquelas que possuíam CD4 inferior a 200 cel/mm³ tiveram taxas significativamente maiores de progressão ou persistência de suas lesões. [90]

Esses resultados mostram que não há benefício substancial em tratar lesões de baixo grau. As mulheres HIV positivas que apresentarem estas lesões devem ser monitoradas e avaliadas por colposcopia com indicação de biópsia para as lesões suspeitas e/ou persistentes.

1.10.2 Tratamento das Lesões de Alto Grau

Existem diversos tipos de tratamento para as lesões de alto-grau. As técnicas empregadas podem ser destrutivas ou excisionais.

Os métodos destrutivos incluem a crioterapia, eletrofulguração e o uso da coagulação a laser.

Os métodos excisionais fornecem tecido para o exame anatomopatológico e incluem o uso de bisturi a frio, uso de excisão com alça eletro cirúrgica (LEEP) e a conização com o laser.

Apesar de poucos ensaios clínicos compararem os dois métodos, eles parecem ter eficácias semelhantes na eliminação da LIE e em reduzir o risco de um futuro câncer do colo uterino.[91-93]

Revisões sistemáticas têm indicado um índice de falha terapêutica de 5-15% para as diferentes modalidades, a maioria delas ocorrendo até 2 anos após o tratamento. [91, 94]

Há alta taxa de recorrência da lesão após tratamento entre mulheres HIV positivas, justificando assim a conduta de reservar a realização de tratamento apenas para as lesões de alto grau, que possuem um risco maior de progressão ao câncer.

A taxa de recorrência de lesão em mulheres HIV positivas varia de 54 a 78%. Esta taxa foi de 87% entre aquelas que possuíam CD4 menor que 200 cel/mm³. [75, 95-99]

Estas taxas justificam a necessidade de um seguimento cuidadoso após o tratamento .

Algumas revisões sistemáticas da literatura indicam que o teste de DNA do HPV tem performance superior à citologia na avaliação pós-tratamento dessas pacientes e que as duas técnicas poderiam ser usadas combinadas.[100, 101]

Existem dúvidas quanto ao efeito dos tratamentos excisionais do colo uterino sobre a evolução de gestações posteriores. Em um estudo caso-controle, não houve aumento de risco para parto prematuro ou baixo peso ao nascer entre mulheres que haviam sido submetidas à LEEP (exceto quando foi utilizada alça de tamanho grande).[102]

Contrariando esses achados, uma metanálise avaliou os desfechos gestacionais após procedimentos excisionais do colo uterino e identificou que tanto o uso de bisturi a frio como o uso da alça de LEEP aumentaram o risco de parto prematuro e baixo peso ao nascer.[103]

É importante, portanto, que os procedimentos excisionais sejam realizados com cuidado, permitindo a conservação da maior quantidade de tecido cervical possível, preservando assim o futuro reprodutivo.

1.11 Educação da Paciente

Entre as questões a serem abordadas durante consulta quando as pacientes apresentam uma lesão intra-epitelial no trato genital, destaca-se a interrupção do hábito de fumar, cessação do fumo passivo e o uso de preservativos para reduzir a exposição da paciente ao HPV.

Todas as pacientes devem ser aconselhadas quanto à necessidade de um longo seguimento após um exame Papanicolau anormal e a importância de uma estrita adesão como forma de evitar o câncer.

1.12 Vacinas contra o HPV

As técnicas modernas de recombinação genética permitiram o desenvolvimento de vacinas profiláticas para o HPV, formadas por proteínas do capsídeo viral (L1) que são altamente imunogênicas e capazes de rearranjar-se espontaneamente, formando partículas semelhantes ao vírus destituído do seu DNA (*virus like particles* – VLP).

Diversos estudos de fase 1, 2 e 3 revelaram que a injeção intramuscular das VLP dos HPV 6, 11, 16 e 18 estimula a formação de anticorpos muitas vezes de intensidade maior do que a adquirida após a infecção natural, e que o uso dessas VLP mostrou-se seguro em animais e humanos.

Desta forma foram desenvolvidas duas vacinas para prevenir a infecção pelo HPV: uma vacina bivalente (HPV 16 e 18) produzida pelo laboratório Glaxo Smith Kline (GSK) e uma vacina quadrivalente (HPV 6, 11, 16, 18) produzida pelo laboratório Merck Sharp & Dohme (MSD).

Ambas vacinas foram aprovadas pelo *Food and Drug Administration* americano e licenciadas para uso no Brasil para a vacinação de mulheres entre 9 e 26 anos. As vacinas demonstraram eficácia maior que 90% em evitar lesões cervicais causada por esses tipos virais em pacientes que eram HPV negativas antes da imunização.[104, 105]

Esta proteção persiste até 3,5 a 5 anos após a administração da vacina. [106]

O esquema vacinal é de três doses por via intramuscular com intervalo de 2 e 6 meses. As vacinas ainda estão sendo avaliadas quanto a sua segurança a longo prazo e, quando utilizadas, devem ser recomendadas que seja administradas antes da ocorrência da infecção natural.[107, 108]

A vacina para o HPV é eficaz contra os tipos virais que estão associados a 70% dos cânceres cervicais.

Algumas sociedades internacionais de ginecologia recomendaram a inclusão desta vacina no calendário vacinal de meninas entre 9 e 14 anos, ou mesmo naquelas entre 15 e 18 anos, sendo que neste último grupo associada a pesquisa do DNA de HPV, caso já tenha havido relação sexual.[109]

A vacina ainda não foi avaliada para uso em portadores do HIV e ainda está em estudo a sua eficácia na população masculina onde, possivelmente, o benefício seja menor.

Desconhece-se até o momento se, no futuro, serão necessárias doses de reforço, uma vez que ainda não sabemos se os níveis de anticorpos serão mantidos até a idade em que a neoplasia cervical é mais prevalente.

O preço de cada dose da vacina deverá ser um dos maiores obstáculos a sua inclusão no programa brasileiro de vacinação.

Mesmo com que seja implementado o uso da vacina para o HPV, uma vez que não cobre todos os tipos virais de HPV, ela não deverá substituir o rastreamento com a citologia do colo uterino na rotina do exame ginecológico.

1.13 Conclusões

Mulheres portadoras do HIV enfrentam inúmeros desafios, incluindo um risco aumentado de recorrência, persistência e progressão das lesões intra-epiteliais do colo uterino.

O seguimento cuidadoso com o uso de exames citopatológicos e o encaminhamento das pacientes que possuam resultados anormais para a colposcopia e, em alguns casos, para a biópsia, são alguns dos aspectos importantes deste manejo.

O uso de DNA do HPV ainda é uma novidade no Brasil e poderá ser útil em alguns cenários, faltando ainda uma avaliação de custo e benefícios.

O papel da vacina para o HPV em mulheres HIV positivas ainda é desconhecido.

Mulheres com lesões intra-epiteliais de alto grau precisam realizar tratamento e acompanhamento adequados.

O câncer cervical é uma doença evitável quando as mulheres realizam o seu rastreamento e tem as anormalidades detectadas, tratadas e acompanhadas.

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O Ministério da Saúde estimou que, em 2004, existiam 593.787 portadores do HIV no Brasil, onde 40% desses eram mulheres.[14] O contágio sexual é hoje a principal forma de contágio nesse país.[15] O acesso aos antiretrovirais é universal e disponível no Brasil através do Sistema Único de Saúde (SUS), devendo atingir, em 2008, cerca de 180.000 indivíduos que preenchem critérios para os seu uso.[110]

A disponibilização de antiretrovirais a todos os indivíduos que necessitam é um fato extraordinário que coloca o país como modelo na atenção aos portadores do HIV. O uso de antiretrovirais no Brasil determinou um aumento da sobrevivência desses indivíduos e a redução da frequência de hospitalizações por infecções oportunistas.[111, 112]

Sabe-se que as mulheres HIV positivas abrigam, com maior frequência do que as HIV negativas, a co-infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV), principalmente de tipos virais oncogênicos. [18, 23]

A persistência, reinfecção ou reativação da infecção destes tipos virais no trato genital está associada a ocorrência de lesões intra-epiteliais cervicais (LIE) que são muito frequentes nesta população de mulheres.[49]

O efeito dos antiretrovirais sobre estas lesões ainda é controverso e tem sido relacionado por alguns autores com maiores taxas de regressão destas lesões,[53, 55] enquanto outros não evidenciam qualquer efeito.[30, 50]

Apesar da alta incidência de lesões intra-epiteliais de baixo grau nestas mulheres a taxa de progressão destas lesões, verificada nos estudos publicados, é baixa e a taxa de regressão é elevada.[89, 113]

A incidência de carcinoma invasor, verificada em alguns estudos, também não tem aumentado com o crescimento da epidemia de AIDS, nem reduzido com o advento do uso de antiretrovirais, levando ao questionamento se, efetivamente, deveria ser considerado uma doença definidora de AIDS.[71, 114]

Há controvérsias na literatura quanto aos intervalos seguros para as coletas da citologia nesta população de mulheres e qual a melhor conduta no manejo das pacientes cujos exames resultam em ASCUS, ficando muitas vezes, pouco claro como este resultado deve ser valorizado.[62, 83]

A maioria dos estudos publicados nesta área envolve o seguimento de pacientes por curto período de tempo, em geral curto demais para permitir a evolução das lesões ao câncer cervical e, realizados em condições de pesquisa, em que as avaliações são freqüentes e a adesão aos antiretrovirais é ótima.

No Brasil, apesar do acesso aos antiretrovirais, os recursos aplicados em saúde são limitados e devem ser otimizados.

Inexistem estudos na população de mulheres brasileiras portadoras do HIV que descrevam a condição de vida real, com o acompanhamento prolongado e uso de antiretrovirais. Nesta situação o uso dos antiretrovirais nem sempre é ótimo e as pacientes realizam o exame de Papanicolau com periodicidade muitas vezes irregular, sendo que alguns procedimentos recomendados, tais como colposcopia e biópsia, nem sempre acabam sendo realizados.

A intenção deste estudo é a de identificar quais são as características das mulheres portadoras do HIV que se associam com maiores taxas de progressão de lesões para a neoplasia intra-epitelial de alto grau e carcinoma invasor. Pretende-se identificar também, neste grupo de mulheres, se os antiretrovirais desempenham algum papel nesta progressão.

Com posse destas informações acreditamos ser possível desenvolver e implementar estratégias direcionadas a este sub-grupo de mulheres que determinem o aumento na adesão ao rastreamento e às outras intervenções necessárias para evitar a ocorrência do carcinoma invasor, capazes de causar impacto na morbimortalidade destas mulheres.

É importante destacar que as novas técnicas para identificação do DNA do HPV, bem como o uso de vacinas para o HPV, ainda são áreas onde faltam informações para as mulheres HIV positivas, mas que talvez, possam vir a ser, no futuro, avaliadas nesta população.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a presença de lesões intra-epiteliais na citologia do colo uterino em mulheres portadoras do vírus HIV acompanhadas em um serviço de referência no atendimento do HIV/AIDS de Porto Alegre

3.2 Objetivos Específicos

Caracterizar a prevalência das lesões intra-epiteliais na citologia do colo uterino de mulheres portadoras do vírus HIV.

Identificar fatores associados à presença de lesões intra-epiteliais na citologia do colo uterino destas mulheres.

Avaliar o efeito da terapia antiretroviral altamente potente (HAART) sobre a progressão e regressão destas lesões.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferenczy, A. et al. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *Cmaj*, 2003. 169(5): p. 431-4.
2. Duerr, A. et al. Human papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. 184(4): p. 584-90.
3. Palefsky, J.M. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol*, 2003. 15(5): p. 382-8.
4. Moscicki, A.B. et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: impact of infection with human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000. 154(2): p. 127-34.
5. Syrjanen, K.J. Human papillomavirus in genital carcinogenesis. *Sex Transm Dis*, 1994. 21(2 Suppl): p. S86-9.
6. Baseman, J.G; Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*, 2005. 32 Suppl 1: p. S16-24.
7. Bosch, F.X; Sanjose, S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003(31): p. 3-13.
8. Trottier, H; Franco, E.L.The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 1: p. S1-15.
9. Munoz, N. et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 2006. 24S3: p. S1-S10.
10. Cerqueira, D.M. et al. New variants of human papillomavirus type 18 identified in central Brazil. *Virus Genes*, 2008. 37(2):282-7.
11. French, A.L et al. Association of vitamin A deficiency with cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-infected women. *J Infect Dis*, 2000. 182(4): p. 1084-9.

12. Giuliano, A.R. The role of nutrients in the prevention of cervical dysplasia and cancer. *Nutrition*, 2000. 16(7-8): p. 570-3.
13. UNAIDS. AIDS Epidemic Update. 2007, WHO Library catalogue.
14. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico AIDS - janeiro à junho. 2006. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acesso em 28/10/2008
15. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico AIDS - Ano IV nº 1 - julho a dezembro de 2006/janeiro a junho de 2007. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acesso em 28/10/2008
16. Teixeira, P.R; Vitoria, M.A; Barcarolo, J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. *Aids*, 2004. 18 Suppl 3: p. S5-7.
17. Fonseca, M.G; Bastos F.I. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: principal epidemiological findings, 1980-2005. *Cad Saude Publica*, 2007. 23 Suppl 3: p. S333-44.
18. Jamieson, D.J. et al. Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186(1): p. 21-7.
19. Palefsky, J.M. 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(3): p. 226-36.
20. Strickler, H.D. et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(14): p. 1062-71.
21. Melo, V. et al. Problemas ginecológicos mais frequentes em mulheres soropositivas para o HIV. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2003. 25(9): p. 661-6.
22. Corrêa, C.M. Prevalência e multiplicidade do papilomavírus humano (HPV) na cérvix uterina de mulheres infectadas pelo vírus de Imunodeficiência Humana (HIV). *RBGO*, 2008. 30(2): p. 101.
23. Campos, R.R. et al. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não portadoras do vírus de imunodeficiência humana. *RBGO*, 2005. 27(5).p.248-56.
24. Grinsztejn, B. et al. Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women. *Int J Infect Dis*, 2008. in press

25. Ahdieh, L. et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis*, 2001. 184(6): p. 682-90.
26. Haas, S. et al. Detection of HPV 52, 58 and 87 in cervicovaginal intraepithelial lesions of HIV infected women. *Int J Mol Med*, 2005. 16(5): p. 815-9.
27. Levi, J.E. et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol*, 2004. 92(1): p. 225-31.
28. Fontaine, J. et al. High levels of HPV-16 DNA are associated with high-grade cervical lesions in women at risk or infected with HIV. *Aids*, 2005. 19(8): p. 785-94.
29. Torrisi, A. et al. Colposcopy, cytology and HPV-DNA testing in HIV-positive and HIV-negative women. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2000. 21(2): p. 168-72.
30. Lillo, F.B. et al. Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2001. 184(5): p. 547-51.
31. Burk, R.D. et al. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis*, 1996. 174(4): p. 679-89.
32. Tarkowski, T.A. et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis*, 2004. 189(1): p. 46-50.
33. Wang, S.S. et al. Seroprevalence of human papillomavirus-16, -18, -31, and -45 in a population-based cohort of 10000 women in Costa Rica. *Br J Cancer*, 2003. 89(7): p. 1248-54.
34. Watts, D.H. et al. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *J Infect Dis*, 2005. 191(7): p. 1129-39.
35. Allsworth, J.E.; Lewis, V.A.; Peipert, J.F. Viral Sexually Transmitted Infections and Bacterial Vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Sex Transm Dis*, 2008. p;35(9):791-6.

36. Minkoff, H. et al. Relationship between smoking and human papillomavirus infections in HIV-infected and -uninfected women. *J Infect Dis*, 2004. 189(10): p. 1821-8.
37. Harris, T.G. et al. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Epidemiol*, 2004. 159(9): p. 834-42.
38. Deacon, J.M. et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer*, 2000. 83(11): p. 1565-72.
39. Karlsson, R. et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. *Sex Transm Dis*, 1995. 22(2): p. 119-27.
40. Minkoff, H. et al. The relationship between cocaine use and human papillomavirus infections in HIV-seropositive and HIV-seronegative women. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2008. 2008: p. 587082.
41. Branca, M. et al. Factors predicting the persistence of genital human papillomavirus infections and PAP smear abnormality in HIV-positive and HIV-negative women during prospective follow-up. *Int J STD AIDS*, 2003. 14(6): p. 417-25.
42. Strickler, H.D. et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(8): p. 577-86.
43. Vermund, S.H. et al. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. 165(2): p. 392-400.
44. Schafer, A. et al. The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. 164(2): p. 593-9.
45. Lehtovirta, P; Paavonen, J; Heikinheimo, O. Risk factors, diagnosis and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. *Int J STD AIDS*, 2008. 19(1): p. 37-41.
46. Maiman, M. 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(3): p. 233-9.

47. Auge, A.P.;Frade, S; Paes, A.B; Moura, R.P; Santos, CMC; Vaz, A. Frequência de Neoplasia Intra-epitelial Cervical em Portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana. Rev Bras Ginecol Obste, 2000. 22(9): p. 573-77.
48. Silva, R. et al. Lesões Intra-epiteliais do colo uterino em pacientes infectadas pelo HIV J Bras Doenças Sex Transm, 2003. 15(3): p. 16-20.
49. Massad, L.S. et al. Squamous cervical lesions in women with human immunodeficiency virus: long-term follow-up. Obstet Gynecol, 2008. 111(6): p. 1388-93.
50. Schuman, P. et al. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. J Infect Dis, 2003. 188(1): p. 128-36.
51. Davis, A.T. et al. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. Gynecol Oncol, 2001. 80(3): p. 350-4.
52. Harris, T.G. et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. Jama, 2005. 293(12): p. 1471-6.
53. Ahdieh-Grant, L. et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. J Natl Cancer Inst, 2004. 96(14): p. 1070-6.
54. Heard, I. et al. Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. Aids, 2002. 16(13): p. 1799-802.
55. Minkoff, H. et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. Aids, 2001. 15(16): p. 2157-64.
56. Silverberg, M.J. et al. The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts. Sex Transm Dis, 2002. 29(8): p. 427-35.
57. Abercrombie, P.D; Korn, A.P. Lower genital tract neoplasia in women with HIV infection. Oncology (Huntingt), 1998. 12(12): p. 1735-9; discussion 1742, 1745, 1747.
58. Massad, L.S. et al.Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol, 2004. 190(5): p. 1241-8.

59. Stier, E.A. et al. Anal dysplasia in HIV-infected women with cervical and vulvar dysplasia. *J Low Genit Tract Dis*, 2004. 8(4): p. 272-5.
60. Brown, J.E. et al. Vulvar cancer in human immunodeficiency virus-seropositive premenopausal women: a case series and review of the literature. *J Low Genit Tract Dis*, 2005. 9(1): p. 7-10.
61. Durante, A.J. et al. Incidence of anal cytological abnormalities in a cohort of human immunodeficiency virus-infected women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003. 12(7): p. 638-42.
62. INCA/MS, Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Padronizadas. 2006. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em 28/10/2008.
63. Maiman, M. et al. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*, 1990. 38(3): p. 377-82.
64. Maiman, M. et al. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *Obstet Gynecol*, 1997. 89(1): p. 76-80.
65. Biggar, R.J. et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005. 39(3): p. 293-9.
66. Mbulaiteye, S.M. et al. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 32(5): p. 527-33.
67. Group, U.S.C.S.W. 2002-2004 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: US. Department of Health and Human Services, Center of Disease Control and prevention and National Cancer Institute. 2008: Disponível em: <http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/Table.aspx?Group=TableAll&Year=2004&Display=n>. Acesso em 28/10/2008
68. Massad, L.S. et al. Low incidence of invasive cervical cancer among HIV-infected US women in a prevention program. *Aids*, 2004. 18(1): p. 109-13.
69. Phelps, R.M. et al. Cancer incidence in women with or at risk for HIV. *Int J Cancer*, 2001. 94(5): p.753-7.
70. Franceschi, S. et al. Incidence of AIDS-defining cancers after AIDS diagnosis among people with AIDS in Italy, 1986-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 34(1): p. 84-90.

71. Frisch, M; Biggar, R.J; Goedert, J.J. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(18): p. 1500-10.
72. Clifford, G.M. et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(6): p. 425-32.
73. Dorrucchi, M. et al. Incidence of invasive cervical cancer in a cohort of HIV-seropositive women before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. 26(4): p. 377-80.
74. da Costa, J.O. et al. Cobertura do exame citopatológico na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 2003. 19(1): p. 191-197.
75. Wright, T.C. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *New York Cervical Disease Study. Obstet Gynecol*, 1994. 84(4): p. 591-7.
76. Anderson, J.R. et al. Accuracy of Papanicolaou test among HIV-infected women. *Clin Infect Dis*, 2006. 42(4): p. 562-8.
77. Robinson, W.R. et al. The predictive value of cytologic testing in women with the human immunodeficiency virus who have low-grade squamous cervical lesions: a substudy of a randomized, phase III chemoprevention trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 188(4): p. 896-900.
78. Massad, L.S. et al. Correlating Papanicolaou Smear, Colposcopic Impression, and Biopsy: Results from the Women's Interagency HIV Study. *J Low Genit Tract Dis*, 2001. 5(4): p. 212-218.
79. Swierczynski, S.L. et al. Impact of liquid-based gynecologic cytology on an HIV-positive population. *Acta Cytol*, 2004. 48(2): p. 165-72.
80. Cejtin, H.E. et al. Adherence to colposcopy among women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1999. 22(3): p. 247-52.
81. Williams, F.S. et al. Treatment of cervical carcinoma in situ in HIV positive women. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000. 71(2): p. 135-9.

82. Pereira, D.B. et al. Inhibited interpersonal coping style predicts poorer adherence to scheduled clinic visits in human immunodeficiency virus infected women at risk for cervical cancer. *Ann Behav Med*, 2004. 28(3): p. 195-202.
83. Wright, T.C. et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 197(4): p. 346-55.
84. Wright, T.C. et al., Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol*, 2004. 103(2): p. 304-9.
85. Wright, T.C. et al., 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *Jama*, 2002. 287(16): p. 2120-9.
86. Wright, T.C. et al., 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis*, 2007. 11(4): p. 223-39.
87. FEBRASGO. Papilomavirus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento 2002. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br>. Acesso em 28/10/2008
88. Massad, L.S. et al. Outcome after negative colposcopy among human immunodeficiency virus-infected women with borderline cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol*, 2005. 106(3): p. 525-32.
89. Massad, L.S. et al. Natural history of grade 1 cervical intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*, 2004. 104(5 Pt 1): p. 1077-85.
90. Nappi, L. et al. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence, persistence, and progression, in treated and untreated women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005. 121(2): p. 226-32.
91. Nuovo, J. et al. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000. 68(1): p. 25-33.
92. Kalliala, I. et al. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. *Gynecol Oncol*, 2007. 105(1): p. 228-33.
93. Soutter, W.P; Sasieni, P; Panoskaltzis, T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*, 2006. 118(8): p. 2048-55.

94. Persad, V.L.; Pierotic, M.A.; Gujjon, F.B. Management of cervical neoplasia: a 13-year experience with cryotherapy and laser. *J Low Genit Tract Dis*, 2001. 5(4): p. 199-203.
95. Gilles, C. et al. Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia lesions: a study of matched cases according to HIV status. *Gynecol Oncol*, 2005. 96(1): p. 112-8.
96. Heard, I. et al. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005. 39(4): p. 412-8.
97. Holcomb, K. et al. The efficacy of cervical conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive women. *Gynecol Oncol*, 1999. 74(3): p. 428-31.
98. Russomano, F. et al. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 or 3 in HIV-infected women treated by large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Sao Paulo Med J*, 2008. 126(1): p. 17-22.
99. Massad, L.S. et al. Outcomes after treatment of cervical intraepithelial neoplasia among women with HIV. *J Low Genit Tract Dis*, 2007. 11(2): p. 90-7.
100. Paraskevaidis, E. et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*, 2004. 30(2): p. 205-11.
101. Zielinski, G.D. et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*, 2004. 59(7): p. 543-53.
102. Acharya, G. et al. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet*, 2005. 272(2): p. 109-12.
103. Kyrgiou, M. et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2006. 367(9509): p. 489-98.
104. Mao, C. et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2006. 107(1): p. 18-27.
105. Markowitz, L.E. et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2007. 56(RR-2): p. 1-24.

106. Villa, L.L. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*, 2006. 95(11): p. 1459-66.
107. Block, S.L. et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*, 2006. 118(5): p. 2135-45.
108. Saslow, D. et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*, 2007. 57(1): p. 7-28.
109. Meijer, C.J. et al. Cervical cancer prevention: who should receive vaccination? *Nat Clin Pract Oncol*, 2008. 5(1): p. 12-3.
110. Ministério da Saúde do Brasil. Recomendações para terapia antiretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. 2007. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acesso em 28/10/2008
111. Marins, J.R. et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *Aids*, 2003. 17(11): p. 1675-82.
112. Dourado, I. et al. AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. *Rev Saude Publica*, 2006. 40 Suppl: p. 9-17.
113. Del Mistro, A., et al. Antiretroviral therapy and the clinical evolution of human papillomavirus-associated genital lesions in HIV-positive women. *Clin Infect Dis*, 2004. 38(5): p. 737-42.
114. Bower, M; Mazhar, D; Stebbing, J. Should cervical cancer be an acquired immunodeficiency syndrome-defining cancer? *J Clin Oncol*, 2006. 24(16): p. 2417-9.

5 ARTIGO EM INGLÊS

Squamous Intraepithelial Lesions in HIV infected women: Prevalence, Incidence, Progression and Regression

Abstract

Objective: To evaluate the impact of HIV immune depletion, highly active antiretroviral therapy (HAART) and patient characteristics on the occurrence of squamous intraepithelial lesions (SIL) and cervical cancer.

Design: Cohort study

Population: From July 1997 to April 2007, 898 HIV-positive women were evaluated at the time of their first Pap smear in the clinic; 388 women received additional Pap smears during follow-up visits.

Methods: Prevalence and incidence of SIL in Pap smears were studied. Progression and regression were evaluated in follow-up of patients presenting low-grade SIL. Pap smears collected at baseline were recommended to be repeated yearly if negative. Women with high-grade or persistent low-grade SIL were referred for colposcopy and biopsy.

Results: 898 women were enrolled with one available Pap smear; 388 (43%) received at least one additional Pap smear during follow-up (maximum 8 Pap tests). Patient characteristics at baseline were white skin (68.7%), age (mean=32 years, range=13 to 79 years), completed years in school (median=7), CD4 count (median=419 cells/mm³), viral load (median=1,645 copies/mL), and treatment status (38% on HAART). Pap smear results at baseline were: 741 normal (82.5%), 56 atypical squamous cells of indeterminate significance (ASCUS) (6.2%), 78 low-grade SIL (8.7%), 22 high-grade SIL (2.4%) and 1 invasive cervical cancer (0.1%). The SIL cumulative incidence rate was 9.7%. Progression and regression occurred in 15.9% and 62%, respectively, of women presenting with low-grade SIL. Progression was more frequent when a reduction in CD4 count was observed during follow-up (P=0.01). Multivariate analysis of CD4 counts \leq 200 cells/mm³ (aHR=2.1; 95% CI: 1.3-3.5; P=0.004) and age less than 30 years (aHR=3.2; 95% CI: 1.5-6.8; P=0.01) or less than 40 years old

(aHR=2.6; 95% CI: 1.2-5.7; P=0.01) were significantly associated with SIL prevalence. CD4 counts \leq 200 cells/mm³ (aHR=3.0; 95% CI: 1.2-7.2; P=0.01) and higher viral load counts (for each log increase) were associated with SIL incidence (aHR=1.4; 95% CI: 1-1.9; P=0.048).

Conclusion: Prevalence and incidence of cytological abnormalities in HIV-positive women were associated with severity of HIV disease and were less likely to occur in women with higher CD4 and lower viral load counts. Progression of low-grade SIL occurred more frequently in women with decreased CD4 counts during follow-up. Interventions to increase access to annual screening Pap smears and further diagnostic tests (colposcopy and biopsy) for those with abnormal results should be implemented and specially targeted to HIV-positive women with immunological impairment to prevent cervical cancer.

Keywords: Cervical intraepithelial neoplasia, vaginal smears, HIV

Introduction

Cervical cancer is ranked as the third cause of death by cancer in Brazil and as the second most common cancer in Brazilian women [1]. Women infected with human immunodeficiency virus (HIV) have higher rates of cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) than non-infected ones (18.8% vs. 5.5%) [2], which are associated with the presence of higher viral loads and lower CD4+ counts [3-5]. While highly active antiretroviral therapy (HAART) has been associated with a significant reduction in AIDS-related mortality, its role in preventing progression to cervical cancer is still controversial. The association between HAART therapy and higher rates of regression of SIL were confirmed in some studies [6, 7], while no beneficial effects were shown in others [8, 9].

Approximately 180,000 HIV-positive individuals in Brazil are undergoing HAART therapy delivered by the Public Health System [10], but there have been no assessments of its impact on the development of cervical cancer. Here, we report on the incidence, progression and regression of cytological abnormalities of cervical disease in some women from this population.

Methods

Population and collection of demographic data

The cohort study was conducted between July 1997 and April 2007, enrolling 898 women infected with HIV who were referred for gynecological evaluation at a reference center for sexually transmitted infections/AIDS in Porto Alegre, southern Brazil. This major reference center of the city provides health care for patients infected with HIV. Women were referred to the clinic after an HIV positive diagnosis and were seen regularly to receive medical attention and antiretroviral drugs. The recommendations for initiation and choice of antiretroviral therapy were based on the health policy of the Brazilian Ministry of Health. The standard antiretroviral scheme was the combination of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors until 1997 when protease inhibitors were introduced. Treatment was initiated depending on CD4 and viral load levels or presence of AIDS diagnosis. HAART is defined by the prescription of two or more nucleoside reverse transcriptase inhibitors, with either a protease inhibitor or a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

At baseline, women were interviewed using a standardized questionnaire with questions pertaining to age, years in school, treatment status, contraceptive methods, condom use and partner serological status. The most recent CD4 cell counts and viral loads were also recorded. Antiretroviral medications were recorded based on patient information and confirmed by the pharmacy charts.

Collection and analysis of Papanicolaou (Pap) smears

All women were submitted to gynecological examination and a Pap smear was collected using a wood Ayre spatula and an endocervical brush. Both specimens were smeared onto a single slide and immediately fixed. Patients who had cervix surgically removed were excluded from the study. All Pap smears were evaluated in one reference laboratory and interpreted by a certified cytopathologist.

Approximately 10% of the negative and all positive pap smears were independently interpreted by a second cytopathologist to evaluate reliability. The Bethesda system for reporting cervical cytological diagnoses was used to classify normal or benign, atypical squamous cells of undetermined significance

(ASCUS), low- or high-grade squamous intraepithelial lesion (SIL) or squamous cell carcinoma [11, 12]. For patients who underwent cervical biopsies, the results were collected when available.

Based on the assumption that HIV-infected women without immunological impairment ($CD4 > 200$ cells/ mm^3) would not have a SIL prevalence lower than that observed in Brazilian HIV-negative young women (6.4%) [13], a calculated sample size of 896 women was required to be able to detect a SIL prevalence of as low as 12% among those with $CD4 \leq 200$ cells/ mm^3 with 80% power and 95% confidence interval (CI). The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Materno Infantil Presidente Vargas from Porto Alegre Health Municipal Department.

Prevalence of SIL was calculated by the number of abnormal Pap smears from all samples at baseline. Cumulative incidence of SIL was determined by the cytological abnormalities accumulated during follow-up among women with no SIL at baseline. Patients with diagnosis of ASCUS in the Pap smear were classified as normal. Incidence-density was calculated by the new lesions during the follow-up period in relation to the sum of length of time at risk for each HIV-infected woman. Progression and regression rates were estimated in women with low-grade SIL detected at enrollment or during the follow-up period. Progression was assumed when a high-grade SIL or carcinoma was detected on a subsequent Pap test. Regression was assumed when a normal cytology or ASCUS was detected on a subsequent Pap test.

Statistical analysis

Differences in proportions, means and medians were tested using the Pearson X^2 (or Fisher's exact test when appropriate), Student test and Kruskal-Wallis test, respectively. The log-rank test was used to test differences in incidence rates. The analyses were performed using the Statistical Package for Social Science (version 14.0, SPSS, Chicago, Illinois). A P value < 0.05 was considered statistically significant, and a P value between 0.05 and 0.10 was considered a trend toward association.

Prevalence, cumulative incidence and incidence density were calculated as stated previously. The Cox proportional hazard regression model was adopted to calculate the non-adjusted and adjusted hazard ratios (HR) with 95% CI. Confounding factors were detected by risk factors associated with SIL in the bivariate analysis,

using a P value < 0.2. CD4 cell count, viral load, presence and duration of HAART treatment and age were also included in the analysis based on previous studies in the literature [4-8]. Formal education was included in the model as an important socioeconomic variable. Women treated for cervical lesions were censored at the time of treatment.

Results

Among 1,380 HIV-infected women visiting the reference center for sexually transmitted diseases/AIDS in Porto Alegre, 898 (65%) had at least one interpretable Pap test. During the study period, 388 out of 898 women (43%) received additional Pap smears, up to eight which was obtained for only two of the women. During the follow-up period, 183 women received three Pap tests. Some women, despite receiving AIDS treatment at the clinic, had their Pap smear collected elsewhere and were not included in the analysis. Among those who had a gynecological consultation at the clinic, none refused collection of Pap smears.

Prevalence rate and predictors of SIL

Table 1 shows that, at baseline, 82.5% of Pap smears were negative, 6.2% presented ASCUS, 8.7% had low-grade SIL, 2.4% had high-grade SIL and 0.1% had carcinoma. The overall prevalence of SIL during the study period was 18.8%. Among HIV-infected women, an abnormal SIL, but ASCUS, was associated with younger age and lower CD4 (Table 2), independently of confounding factors. There was also a trend for association between abnormal Pap smear and the duration of HAART prior to the first Pap test. The prevalence of SIL during follow-up showed significant reduction with rates from 15.5% between 1997-2002 to 7.2 % between 2003-2007 ($P < 0.001$). During these two periods, we also detected an increase in frequency of use (37.1-60.2%) and duration of HAART.

Incidence rate and predictors of SIL

Among 388 women with a negative Pap smear or ASCUS at baseline, 349 were followed for a median of 3 years (ranging from 3 months to 9 years). Pap smears were performed every 14 months, on average. Cytological abnormalities were detected in 34 women (low-grade: 29; high-grade: 3, carcinoma: 2). A cumulative incidence rate of SIL was 9.7% during the follow-up period, and 30 new abnormal Pap smears per 1,000 person-years were detected. Table 3 shows that the incidence of SIL was significantly associated with $CD4 \leq 200$ cells/mm³ and higher viral load counts at baseline, independently of confounding factors. The incidence of SIL per year in follow-up increased from 2.3% to 5.3% (Figure 1).

Evolution of ASCUS

Among 24 women presenting ASCUS at baseline, 6 women (25%) developed cytological abnormalities during follow-up: low-grade SIL (n=4), high-grade SIL (n=1) and carcinoma (n=1). During follow-up 28 (8.6%) out of 325 women with a negative Pap test at baseline developed cytological abnormalities: 25 low-grade SIL, 2 high-grade SIL and 1 carcinoma. These incidence rates differed significantly ($P=0.04$).

Progression and regression of SIL

Among 63 women presenting a Pap smear with low-grade SIL, some developed high-grade SIL (n=8), invasive carcinoma (n=2), or regression of SIL (n=39). The cumulative progression rate and cumulative regression rate were 15.9% and 62%, respectively. Progression to high-grade SIL or carcinoma occurred at median time of 24 months (range 5 to 72 months), after diagnosis of low-grade SIL. It was significantly associated with reduction in CD4 counts during the follow-up period ($P=0.01$). Among those women who experienced SIL progression, only one occurred despite an increase in CD4 counts, while the median CD4 was reduced in others (135 cells/mm³; range 78 to 235 cells/mm³) (data not shown).

Biopsy results and treatment

Cervical biopsies were performed in 25 of the 33 women (76%) diagnosed with high-grade SIL or carcinoma. The biopsies confirmed the cytological diagnosis in all cases, except one, in which the cytology

showed invasive carcinoma and the histological result was “in situ” carcinoma. Treatment information for high-grade SIL was only available for 19 women: 18 were submitted to excisional procedures and one to cryotherapy. Two patients experienced spontaneous regression of high-grade SIL that was detected in a subsequent Pap smear. Twenty one patients (64%) obtained two or more negative Pap smear results after treatment.

Discussion

To our knowledge, this is the first study in Brazil involving Pap smear evaluations in a concurrent cohort of HIV-positive women with a long-term follow-up period. Patient care and follow-up were performed in the public setting where antiretrovirals are provided free of charge for all patients that fulfill the treatment criteria according to Brazilian guidelines [10].

The prevalence of SIL, at baseline, was lower (11.1%) than that obtained among HIV-infected women from other Brazilian cities, such as Belo Horizonte (21.7%), Rio de Janeiro (35.5%), and São Paulo (15.2%) [14-16], and higher than 6.4% obtained among adolescents and young women from the city of Rio Branco, in northwestern Brazil [13].

The incidence of SIL (9.7%) was also lower than those obtained in Europe (29.5%) and New York (20%) [5, 17]. These different rates may be explained by the differences in demographic and clinical characteristics between these populations. Importantly, all of our patients were enrolled when HAART was available and HIV testing recommended to both pregnant and non-pregnant women, providing early diagnoses and consequently better immunological conditions.

The low progression and high regression rates of low-grade lesions obtained were consistent with previous reports [5, 7, 18]. One significant finding in our study was that SIL occurred throughout the follow-up period (Fig 1), suggesting that larger intervals between Pap smear tests, as usually recommended in non-HIV positive women, could be harmful to this population. Our clinic follows Brazilian guidelines for prevention of cervical cancer, which includes colposcopy for all high grade lesions and only for persistent ASCUS or low-grade SIL [19]. These guidelines were updated recently and included the recommendations that: Pap smears be

performed every year in HIV-positive women; all cytological abnormalities should be evaluated by colposcopy [20]. The prevalence of abnormalities in the Pap smears was high enough to suggest, in our opinion, the implementation of a baseline colposcopy, as recommended in British guidelines [21]. This low cost procedure in our country may provide earlier detection of cervical lesions.

In our study, SIL prevalence and incidence were related to the degree of immunodeficiency, assessed by CD4 count ≤ 200 cells/mm³. Viral load, at baseline, was associated with the incidence of SIL, which could be a surrogate marker of risk for progression of HIV disease or poor compliance with antiretroviral treatment. The observed decrease in SIL prevalence with increased age was consistent with reports by other studies [3, 16].

Human papilloma virus (HPV) DNA test is not recommended or available for regular care in the public setting in Brazil, and further studies are required to evaluate costs and potential benefits of its use. The Pap smear is a less expensive method of screening to prevent or provide early treatment for cervical carcinoma. This goal was partially achieved in our study once two patients developed cervical cancer during follow-up. One of our patients developed cancer three years after the diagnosis of ASCUS by Pap smear, while the other developed it one year after a diagnosis of low-grade SIL. These results support the findings of a previous study, indicating that the time to progression can be shorter in HIV-positive women with low-grade SIL [22].

Our data suggests that cytological diagnosis of ASCUS is frequent in HIV-positive women and that progression to a more severe lesion can occur. Immediately obtaining a colposcopy and biopsy could detect early progression especially with a positive colposcopy, as reported by others [23, 24]. All findings of ASCUS in the Pap smears in our study were reactive or ASCUS-US, according to the Bethesda classification, but the incidence of SIL among these women was three times higher than in women with negative Pap tests at baseline. These results suggest that more frequent follow-up visits should be provided to patients with ASCUS. Recently published international guidelines recommended intensive follow-up for any cytological abnormalities in a Pap smear, independently of HIV status, including a shorter interval between Pap tests, colposcopy, biopsy or using an HPV DNA test [21, 25, 26].

Regarding the potential effect of HAART on the occurrence of cervical lesions, our study shows only a trend to association of a longer use of HAART with a lower prevalence of SIL at baseline and a lower

prevalence of SIL in more recent years, when HAART use is much more frequent. This finding seems to be multifactorial and HAART may not be the only explanation.

Some limitations of this study should be acknowledged. The outcome was measured by cytology rather than histology. While the criteria for ASCUS detection in the smears are standardized, the readings may contain some uncertainty. However, the smears were reinterpreted for all positive samples for quality control purposes and the only final results were evaluated. Furthermore, several studies confirmed that the Pap test has high sensitivity in HIV-positive women (ranging from 63% to 94%) and a positive predictive value (from 64% to 94%), similar to those observed in HIV-negative women [27-29]. Another limitation was that only 83 women (21%) contributed with more than three Pap tests in our study during a relatively long period of time (1997-2007). Our study was able to detect cytological cure for only 20/33 (61%) of women presenting with cytological diagnosis of high-grade lesion or carcinoma. This partial result was obtained because some patients did not want to be submitted to diagnostic procedures and treatment as recommended or did not adhere to an adequate follow-up. This is an important problem also encountered by other studies, and new strategies must be designed to address it [30, 31].

Studies with HPV vaccines have been conducted only in HIV-negative women, and additional testing among HIV-positive women have not yet been accomplished. Whether these vaccines will be capable of augmenting an immune response to previous HPV infection or HPV-related diseases also remains unanswered. These issues are expected to be addressed in the coming years, with results of major importance to prevent HPV-related malignancies in HIV-positive individuals. Our study suggests that it is possible to identify a subgroup of HIV-positive women with a higher risk of occurrence and progression of SIL. Future studies should target these women to receive properly designed interventions in order to increase adherence to screening and treatment.

References

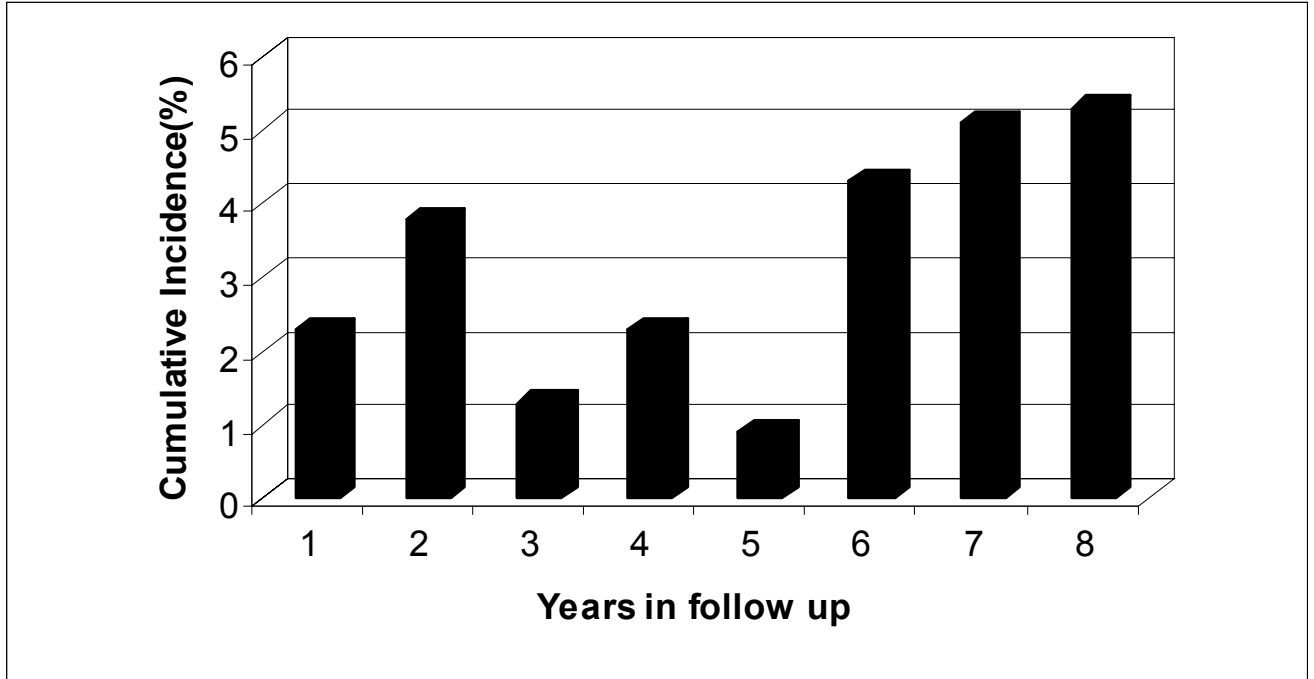
1. INCA/MS, *Estimativas de câncer no Brasil 2008*. p.<http://www.inca.gov.br>

2. Duerr A, et al. Human papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. 184(4): p. 584-90.
3. Palefsky JM, 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(3): p. 226-36.
4. Davis AT, et al. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. *Gynecol Oncol*, 2001. 80(3): p. 350-4.
5. Delmas MC, 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(12): p. 1775-84.
6. Heard I, et al. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids*, 1998. 12(12): p. 1459-64.
7. Minkoff H, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *Aids*, 2001. 15(16): p. 2157-64.
8. Lillo FB, et al. Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2001. 184(5): p. 547-51.
9. Schuman P, et al. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis*, 2003. 188(1): p. 128-36.
10. Ministerio da Saude do Brasil. Recomendações para terapia antiretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. 2007. p. <http://www.aids.gov.br>
11. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *Jama*, 1989. 262(7): p. 931-4.
12. Solomon D, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*, 2002. 287(16): p. 2114-9.

13. Leal EJ, Guimarães OSL, Vitoriano MH, Nascimento MN, et al. Lesões Precursoras do Câncer do Colo em Mulheres Adolescentes e adultas jovens do município de Rio Branco-Acre. *Rev Bras Ginecol Obste*, 2003. 25(2): p. 81-6.
14. Auge AP, Frade S, Paes AB, et al. Frequência de Neoplasia Intra-epitelial Cervical em Portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana. *Rev Bras Ginecol Obste*, 2000. 22(9): p. 573-77.
15. Melo V, et al. Problemas ginecológicos mais frequentes em mulheres soropositivas para o HIV. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2003. 25(9): p. 661-6.
16. Silva R, et al., Lesões Intra-epiteliais do colo uterino em pacientes infectadas pelo HIV. *DST- J bras Doenças Sex Transm*, 2003. 15(3): p. 16-20.
17. Ellerbrock TV, et al. *Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women*. *Jama*, 2000. 283(8): p. 1031-7.
18. Massad LS, et al. Natural history of grade 1 cervical intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*, 2004. 104(5 Pt 1): p. 1077-85.
19. INCA/MS. Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais e Condutas Clínicas Preconizadas. 2003. p. <http://www.inca.gov.br>
20. INCA/MS. Nomeclatura Brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas. 2006. p. <http://www.inca.gov.br>
21. BHIVA. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies. *HIV Medicine*, 2008. **9**: p. 336-338.
22. Nappi L, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence, persistence, and progression, in treated and untreated women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005. 121(2): p. 226-32.
23. Holcomb K, et al. The significance of ASCUS cytology in HIV-positive women. *Gynecol Oncol*, 1999. **75**(1): p. 118-21.
24. Duerr A, et al. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis*, 2006. 42(6): p. 855-61.

25. Wright TC, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis*, 2007. 11(4): p. 223-39.
26. Wright TC, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 197(4): p. 346-55.
27. Anderson JR, et al. Accuracy of Papanicolaou test among HIV-infected women. *Clin Infect Dis*, 2006. 42(4): p. 562-8.
28. Branca M, et al. Performance of cytology and colposcopy in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV-positive and HIV-negative women. *Cytopathology*, 2001. 12(2): p. 84-93.
29. Robinson WR, et al. The predictive value of cytologic testing in women with the human immunodeficiency virus who have low-grade squamous cervical lesions: a substudy of a randomized, phase III chemoprevention trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 188(4): p. 896-900.
30. Cejtin HE, et al. Adherence to colposcopy among women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1999. 22(3): p. 247-52.
31. Keiser O, et al. Frequency of gynecologic follow-up and cervical cancer screening in the Swiss HIV cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. 43(5): p. 550-5.

Fig 1. Squamous Intraepithelial Lesions Incidence rates during the follow period*



*Includes 2 Cervical Squamous Carcinoma

Table 1. Characteristics of the overall population at enrollment, 898 HIV-positive women with one interpretable Papanicolaou test and the subpopulation at risk, 388 of these HIV-positive women contributing with more than one Pap test at follow-up

Variables	Mean \pm SD, N (%), Median (min-max)	
	Overall population N=898	Population at risk N=388
Age (years)	32.4 \pm 9.4	31.4 \pm 9.1
White skin color	616 (68.7)	268 (68.8)
Years at school	6.6 \pm 3.2 ^a	6.6 \pm 3.2
Viral load (copies/ml)	1645 (50-3,2x10 ⁶) ^b	1700 (50-3,2 x10 ⁶)
CD4 (cel/mm ³)	419 (8-1843) ^c	436 (9-1571)
HAART treatment	345 (38.4)	148 (38.1)
Squamous intraepithelial neoplasia		
Negative	741 (82.5)	
ASCUS*	56 (6.2)	
Low grade SIL	78 (8.7)	
High grade SIL	22 (2.4)	
Invasive Carcinoma	1 (0.1)	

a- N=889

b- N=880

c- N=891

* ASCUS= Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

Table 2. Factors associated with detection of squamous intraepithelial lesions* (SIL) among 898 women with at least one interpretable cervical Pap test, univariate and multivariate analyses

Variables	HR (95% CI) ^a	HR(95% CI) ^b
Age (years)		
13-29	2.6 (1.3-5.4)	3.2 (1.5-6.8)
30-39	2.5 (1.2-5.1)	2.6 (1.2-5.7)
40-79	1.0	1.0
P value	0.03	0.01
White skin color		
P value	0.4	0.7
Years at school		
P value	0.11	0.4
Log viral load (copies/ml)		
P value	0.04	0.3
CD4 \leq 200 cel/mm³		
P value	<0.001	0.004
HAART treatment		
P value	0.15	0.13
HAART use (in years)		
P value	0.07	0.2

HR. Hazard ratio

CI. Confidence interval

^a. Not adjusted hazard ratio^b. HR adjusted for age, years at school, log viral load and CD4 counts

* Includes 1 Cervical Squamous Carcinoma

Table 3. Incidence of squamous intraepithelial lesion (SIL) among 349 HIV positive women* followed after initial normal /ASCUS Papanicolau test, univariate and multivariate analyses for potential predictors

Variables	HR (95% CI) ^a	HR(95% CI) ^b
Age (years)		
13-29	2.8 (0.8-9.4)	2.6 (0.8-8.7)
30-39	1.7 (0.5-6.6)	1.6 (0.4-5.9)
40-79	1.0	1.0
P value	0.16	0.2
White skin color	1.5 (0.7-2.9)	1.3 (0.7-2.7)
P value	0.3	0.4
Years at school	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.8-1.0)
P value	0.1	0.1
Log viral load (copies/ml)	1.5 (1.1-2.0)	1.4 (1.0-1.9)
P value	0.007	0.048
CD4 ≤ 200 cel/mm ³	2.9(1.3-6.7)	3.0 (1.2-7.2)
P value	0.01	0.01
HAART treatment	1.4 (0.7-2.8)	1.9 (0.9-4.0)
P value	0.3	0.1
HAART use (in years)	0.9 (0.5-1.4)	1.1 (0.6-1.9)
P value	0.6	0.7

HR. Hazard ratio

CI. Confidence interval

^a. Not adjusted hazard ratio^b. HR adjusted for age, years at school, log viral load and CD4 counts

* Includes 2 Cervical Squamous Carcinoma

6 ANEXO 1

Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas Recomendações para Profissionais de Saúde*

Brazilian nomenclature for cervical reports and advocated management Recommendations for health professionals

APRESENTAÇÃO

Os elevados índices de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil justificam a implementação das ações nacionais voltadas para a prevenção e o controle do câncer (promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos), com base nas diretrizes da Política Nacional de Atenção Oncológica.

O número de casos novos de câncer do colo do útero esperado para o Brasil, em 2006, é de 19.260, com risco estimado de 20 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não-melanomas, o câncer do colo do útero é o mais incidente na região Norte (22/100.000). Nas regiões Sul (28/100.000), Centro-Oeste (21/100.000) e Nordeste (17/100.000) representa o segundo tumor mais incidente. Na região Sudeste é o terceiro mais freqüente (20/100.000) (Ministério da Saúde, 2006)¹.

Considerando a necessidade de incorporar novas tecnologias e conhecimentos clínicos, morfológicos e moleculares, com a atualização da Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas, o Instituto Nacional de Câncer, em parceria com os diversos segmentos da sociedade científica, vem promovendo desde 2001, encontros, oficinas, seminários, grupos de trabalho e grupo focal, ampliando o fórum de discussão e reunindo as contribuições da sociedade para o seu aperfeiçoamento. Objetivando abrangência das discussões e contribuições dos diversos segmentos da sociedade, o Ministério da Saúde, por meio da Área Técnica da Saúde da Mulher e do Instituto Nacional de Câncer, submeteu à consulta pública o referido documento.

O texto final retrata o resultado desses encontros de trabalho e da consulta pública, buscando estabelecer, com base em evidências científicas, condutas destinadas ao Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, sabe-se que a incorporação de novas tecnologias ocorre de forma gradual e, basicamente, depende da adoção da nova terminologia na rotina diária dos profissionais de saúde, fonte de alimentação do conhecimento.

Essas diretrizes visam a orientar as condutas preconizadas em mulheres com alterações no exame citopatológico cervical. É importante ressaltar que essas diretrizes são o resultado do consenso entre as sociedades científicas e especialistas na área e não têm caráter limitante, mas devem ser encaradas como recomendações que, à luz do conhecimento científico atual, aplicam-se à maioria dos casos clínicos típicos. Apesar disso, cabe sempre ao médico a decisão da conduta a adotar, com base na sua experiência profissional e nas melhores evidências científicas, tendo o compromisso com a boa prática clínica. Portanto, a recomendação de diretrizes para a prática clínica não deve diminuir a capacidade global de decisão e a responsabilidade do médico. Tendo em vista os contínuos avanços da ciência, tornam-se necessárias constantes revisões e atualizações dessas diretrizes.

Agradecemos a todos os profissionais de saúde que contribuíram para essa publicação, nas várias etapas, e pelas valiosas contribuições técnicas que levaram à elaboração desse documento. Nosso reconhecimento especial aos colegas que, com as diferentes experiências profissionais, permitiram um amplo enfoque no seu conteúdo e uma seqüência didática na sua apresentação e à Fundação Oncocentro de São Paulo pela cessão de parte do conteúdo do documento.

Nota do Editor:

*Reprodução parcial do documento publicado por: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. Brasília (DF); Ministério da Saúde; 2006. ISBN 85-7318-109-5.

Publicado simultaneamente pela Rev Bras Cancerol. 2006;51(3):213-26. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_52/v03/pdf/normas_recomendacoes.pdf; Rev Bras Ginecol Obstet. 2006; 28(8): 486-504; Revista de APS - Atenção Primária à Saúde e Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.

1-Introdução

O Inquérito Domiciliar, realizado pelo Ministério da Saúde em 2002-2003, mostrou que para as 15 capitais analisadas e o Distrito Federal, a cobertura estimada do exame Papanicolaou variou de 74% a 93%. Entretanto, o percentual de realização desse exame pelo SUS variou de 33% a 64% do total, o que, em parte, explica o diagnóstico tardio e a manutenção das taxas de mortalidade, bem como as altas taxas de incidência observadas no Brasil.²

Ainda como reflexo deste quadro adverso, dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio (PNAD) Saúde 2003, divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2005, mostraram que, nos últimos três anos, a cobertura do exame citológico do colo do útero foi de 68,7% em mulheres acima de 24 anos de idade, sendo que 20,8% das mulheres nesta faixa etária nunca tinham sido submetidas ao exame preventivo³. Como a pesquisa se baseia na informação concedida pela própria entrevistada, pode-se admitir que parte dessas mulheres, segundo certas condições socioeconômicas, possa confundir a realização de um exame ginecológico com a coleta de material cérvico-uterino para exame laboratorial.

Embora o aumento de acesso ao exame preventivo tenha aumentado no país, isto não foi suficiente para reduzir a tendência de mortalidade por câncer do colo do útero e, em muitas regiões, o diagnóstico ainda é feito em estádios mais avançados da doença. O diagnóstico tardio pode estar relacionado com: (1) a dificuldade de acesso da população feminina aos serviços e programas de saúde; (2) a baixa capacitação dos recursos humanos envolvidos na atenção oncológica (principalmente em municípios de pequeno e médio porte); (3) a capacidade do Sistema Público de Saúde para absorver a demanda que chega às unidades de saúde e (4) as dificuldades dos gestores municipais e estaduais em definir e estabelecer um fluxo assistencial, orientado por critérios de hierarquização dos diferentes níveis de atenção, que permita o manejo e o encaminhamento adequado de casos suspeitos para investigação em outros níveis do sistema.

Na estruturação e organização da Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas, foram preservados conceitos consensuais com descrição minuciosa. Em formato mais específico, os diversos capítulos, abaixo sumarizados, sugerem orientações às ações a serem desenvolvidas a partir do ano de 2006, nos distintos níveis de atenção à saúde no âmbito do SUS.

Para que as estratégias, normas e procedimentos que orientam as ações de controle do câncer do

colo do útero, no país, estejam em consonância com o conhecimento científico atual, o Ministério da Saúde tem realizado parcerias com sociedades científicas e considerado a opinião de especialistas nacionais e internacionais. Finalizando o processo de trabalho, o Ministério da Saúde, por meio da Área Técnica da Saúde da Mulher e do Instituto Nacional de Câncer, submeteu à consulta pública o referido documento. Na Metodologia de Trabalho são apresentadas todas as etapas do trabalho realizadas ao longo dos anos.

Para o acompanhamento e a avaliação do impacto da implantação da Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas é necessário um Sistema de Informação que permita monitorar o processo de rastreamento, o diagnóstico, o tratamento e a qualidade dos exames realizados na rede SUS. Para tanto, houve o aprimoramento do Sistema Nacional de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO), tanto na vertente tecnológica como em decorrência da implantação da Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais.

Atualmente o SISCOLO ainda não permite a identificação do número de mulheres examinadas, mas apenas a quantidade de exames realizados, dificultando o conhecimento preciso das taxas de captação e cobertura, essenciais ao acompanhamento das ações planejadas. Portanto, é indispensável o desenvolvimento de estratégias para estimular/induzir estados e municípios quanto ao registro do número do Cartão SUS. É importante também melhorar o sistema de forma a desencadear o “módulo seguimento” do SISCOLO, o qual permitirá o acompanhamento das mulheres com exames alterados desde a sua entrada no sistema, pela coleta do exame até o seu desfecho, tratamento/cura.

Por fim, deve-se considerar o estímulo ao desenvolvimento de pesquisas na linha de prevenção e controle do câncer do colo do útero, uma vez que estas contribuem para a melhoria da efetividade, eficiência e qualidade de políticas, sistemas e programas.

2-Metodologia de trabalho

A revisão da nomenclatura foi realizada a partir de amplo debate com profissionais de saúde, gerentes, gestores das secretarias estaduais e municipais, sociedades científicas e especialistas reconhecidos nacional e internacionalmente. O processo de discussão teve início em 1988 e ocorreu na forma de Oficinas, Grupo de Trabalho, aplicação das condutas preconizadas em Grupo Focal para avaliação qualitativa e consulta pública do documento final, pelo Ministério da Saúde, por meio da Área Técnica da Saúde da Mulher e do Instituto Nacional do Câncer (dez/2005 a jan/2006).

O consenso sobre a nova nomenclatura foi baseado no Sistema de Bethesda desenvolvido no Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, atualizado em 2001, e além da participação das áreas técnicas do Ministério da Saúde (Instituto Nacional de Câncer, Área Técnica de Saúde da Mulher, Coordenação de DST/AIDS) e de representantes das secretarias estaduais e municipais de saúde, contou com a participação da Sociedade Brasileira de Citologia (SBC), Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (SBTGIC), Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), Hospital do Câncer A.C. Camargo, Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (CAISM/UNICAMP). Esta revisão atualiza o documento anterior de normatização (Ministério da Saúde, 2003) e incorpora as recentes evidências científicas com o objetivo de qualificar as ações voltadas à atenção integral à mulher.

3-Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais

A classificação citológica mais atual do esfregaço cervical é o Sistema de Bethesda, Maryland, Estados Unidos. Essa classificação incorporou vários conceitos e conhecimentos adquiridos que, resumidamente, são: o diagnóstico citológico deve ser diferenciado para as células escamosas e glandulares; inclusão do diagnóstico citomorfológico sugestivo da infecção por HPV, devido às fortes evidências do envolvimento desse vírus na carcinogênese dessas lesões, dividindo-as em lesões intra-epiteliais de baixo e alto grau, ressaltando o conceito de possibilidade de evolução para neoplasia invasora; e a introdução da análise da qualidade do esfregaço. Essa classificação foi revista em 1991 e 2001, porém sem mudanças estruturais.

3.1-Tipos da amostra

- Citologia: Convencional Em meio líquido

Nota explicativa: Com a recente introdução da citologia em meio líquido, em suas diferentes apresentações, é indispensável que seja informada a forma de preparo, uma vez que a adequabilidade do material é avaliada de forma diversa para cada meio. É, ainda, de fundamental importância que o

laboratório informe, em caso de citologia em meio líquido, qual sistema foi usado.

3.2-Avaliação pré-analítica

- amostra rejeitada por: ausência ou erro de identificação da lâmina e/ou do frasco;
- identificação da lâmina e/ou do frasco não coincidente com a do formulário;
- lâmina danificada ou ausente;
- causas alheias ao laboratório (especificar);
- outras causas (especificar).

Nota explicativa: Este conceito foi introduzido como uma inovação, visando estabelecer a diferença entre rejeição por causas alheias e anteriores à chegada ao laboratório e aquelas relacionadas à colheita, coloração ou análise microscópica. A causa da rejeição deverá ser identificada, de preferência, no momento da entrada da lâmina no laboratório e seu registro deverá ser feito. Contudo, é o profissional responsável pelo exame quem irá assinar o laudo contendo o motivo da rejeição.

3.3-Adequabilidade da amostra

- satisfatória
- insatisfatória para avaliação oncótica devido ao: Material acelular ou hipocelular (< 10% do esfregaço);
- leitura prejudicada (> 75% do esfregaço) por presença de: sangue;
- piócitos;
- artefatos de dessecação;
- contaminantes externos;
- intensa superposição celular;
- outros (especificar).

Epitélios representados na amostra:

- escamoso; glandular; metaplásico

Nota explicativa: A questão da Adequabilidade da Amostra vem, ao longo do tempo, suscitando inúmeros questionamentos e modificações, dado o seu caráter de matéria conflitante e de difícil conceituação, plenamente aceitável. A disposição, em um sistema binário (satisfatória x insatisfatória), melhor caracteriza a definição da visão microscópica da colheita. No atual Sistema de Bethesda (2001), a Adequabilidade da Amostra também está colocada nesses dois parâmetros. Contudo, nesse sistema, a caracterização da junção escamo-colunar faz parte dessa definição, o que não ocorre aqui. Deve-se considerar como satisfatória a amostra que apresente células em quantidade representativa, bem distribuídas, fixadas e coradas, de tal modo que sua

visualização permita uma conclusão diagnóstica. Observe-se que os aspectos de representatividade não constam desse item, mas deverão constar de caixa própria, para que seja dada a informação (obrigatória) dos epitélios que estão representados na amostra. A definição de Adequabilidade pela representatividade passa a ser da exclusiva competência do responsável pela paciente, que deverá levar em consideração as condições próprias de cada uma (idade, estado menstrual, limitações anatômicas, objetivo do exame etc). Insatisfatória é a amostra cuja leitura esteja prejudicada pelas razões expostas acima, todas de natureza técnica e não de amostragem celular.

3.4-Diagnóstico descritivo

- Dentro dos limites da normalidade, no material examinado;
- Alterações celulares benignas;
- Atipias celulares.

Nota explicativa: O acréscimo da expressão “no material examinado” visa a estabelecer, de forma clara e inequívoca, o aspecto do momento do exame. Aqui, também, ocorre diferença importante com o Sistema Bethesda 2001, no qual foi excluída a categoria das alterações celulares benignas. Tal manutenção deve-se ao entendimento de que os fatores que motivaram a exclusão não se aplicam à realidade brasileira.

3.4.1-Alterações celulares benignas

- Inflamação;
- Reparação;
- Metaplasia escamosa imatura;
- Atrofia com inflamação;
- Radiação; Outras (especificar).

Nota explicativa: Em relação à nomenclatura anterior, a única mudança ocorre pela introdução da palavra “imatura” em metaplasia escamosa, buscando caracterizar que é esta a apresentação que deve ser considerada como alteração. Assim sendo, a metaplasia madura, com sua diferenciação já definida, não deve ser considerada como inflamação e, eventualmente, nem necessita ser citada no laudo, exceto na indicação dos epitélios representados, para caracterizar o local de colheita.

3.4.2-Atipias celulares

Células atípicas de significado indeterminado:

- Escamosas: Possivelmente não-neoplásicas;
- Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau.

Glandulares:

- Possivelmente não-neoplásicas;
- Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau;

De origem indefinida:

- Possivelmente não-neoplásicas;
- Não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau.

Nota explicativa: Esta é mais uma inovação da nomenclatura brasileira, criando-se uma categoria separada para todas as atipias de significado indeterminado e, mais ainda, a categoria “de origem indefinida” destinada àquelas situações em que não se pode estabelecer com clareza a origem da célula atípica. Deve-se observar que foi excluída a expressão “provavelmente reativa”, a qual foi substituída pela “possivelmente não neoplásicas”, e introduzida a expressão “não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau”. Com isso pretende-se dar ênfase ao achado de lesões de natureza neoplásica, diminuindo assim o diagnóstico dúbio. Objetiva-se identificar as células imaturas, pequenas e que, por sua própria indiferenciação, podem representar maior risco de corresponder a lesões de alto grau. Sempre que o caso exigir, notas explicativas devem ser acrescentadas, visando a orientar o responsável pela paciente nos procedimentos adotados. Deve-se observar a exclusão total dos acrônimos (ASCUS e AGUS), cujo uso é desaconselhado, devendo sempre constar por extenso os diagnósticos.

Em células escamosas:

- Lesão intra-epitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I);
- Lesão intra-epitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III);
- Lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão;
- Carcinoma epidermóide invasor.

Nota explicativa: Foi adotada a terminologia lesão intra-epitelial em substituição ao termo neoplasia, além de estabelecer dois níveis (baixo e alto graus), separando as lesões com potencial morfológico de progressão para neoplasia daquelas mais relacionadas com o efeito citopático viral, com potencial regressivo ou de persistência. Foi ainda incluída a possibilidade diagnóstica de suspeição de microinvasão. Recomenda-se enfaticamente que seja evitado o uso de outras nomenclaturas e classificações, além das aqui já contempladas, evitando-se a perpetuação de termos eventualmente já abolidos ou em desuso, os quais nada contribuem para o esclarecimento diagnóstico.

Em células glandulares:

- Adenocarcinoma in situ;
- Adenocarcinoma invasor:
- Cervical;
- Endometrial;
- Sem outras especificações;
- Outras neoplasias malignas;
- Presença de células endometriais (na pós-menopausa ou acima de 40 anos, fora do período menstrual).

Nota explicativa: A introdução da categoria Adenocarcinoma in situ reconhece a capacidade de identificação morfológica desta entidade e acompanha a nomenclatura internacional. O item “sem outras especificações” refere-se exclusivamente a adenocarcinomas de origem uterina. Quando for identificada neoplasia de origem glandular extra-uterina, deve ser colocada no quadro das outras neoplasias malignas, especificando o tipo, em nota complementar. As células endometriais somente necessitam ser mencionadas quando a sua presença possa ter significado patológico. Assim sendo, seu achado nos primeiros doze dias que sucedem ao período menstrual, apenas deverá ser referido se houver importância para a identificação de algum processo patológico.

3.5-Microbiologia

- Lactobacillus sp*;
- Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de *Gardnerella/Mobiluncus*);
- Outros bacilos;
- Cocos;
- Candida sp*;
- Trichomonas vaginalis*;
- Sugestivo de *Chlamydia sp*;
- Actinomyces sp*;
- Efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes;
- Outros (especificar).

Nota explicativa: Foram mantidas as informações de *Chlamydia*, cocos e bacilos por considerar-se a oportunidade, por vezes única, em um país continental e com grandes dificuldades geográficas e econômicas, de estabelecer terapêutica antimicrobiana baseada exclusivamente no exame preventivo. A introdução da expressão “Bacilos supracitoplasmáticos” busca indicar a apresentação morfológica de agentes microbianos de difícil distinção pelo exame corado e fixado pela técnica citológica, mas que, de modo geral, respondem aos mesmos tratamentos.

4-Avaliação pré-analítica e adequabilidade da amostra

4.1-Laudo citopatológico

A nomenclatura brasileira utilizada para laudos citopatológicos tem sofrido constantes alterações. A adoção do Sistema de Bethesda, ainda que adaptado ao Brasil, facilita a comparação de resultados nacionais com os encontrados em publicações estrangeiras. É importante ressaltar que a introdução de novos conceitos estruturais e morfológicos contribui tanto para o desempenho do laboratório quanto para a relação entre a citologia e a clínica. Sabe-se, no entanto, que essas mudanças ocorrem de forma gradual e, basicamente, dependem da adoção da nova terminologia na rotina diária dos profissionais de saúde, fonte de alimentação de conhecimento para a mídia escrita ou falada e para a população em geral.

Atualmente não é razoável que alguns laboratórios ainda emitam laudos de citopatologia somente com a nomenclatura ultrapassada, uma vez que a proposta de novas categorias de resultados impede que se estabeleça correlação pertinente entre Bethesda 2001 e Papanicolaou. Em contrapartida, também é conveniente que médicos ginecologistas ou não, ao receberem os resultados de exames, compreendam o diagnóstico. Portanto, pretende-se explicar aqui o significado deles, com vistas a uniformizar o uso da nomenclatura no Brasil, estabelecida por consenso entre *peritos* no assunto. A seguir, será apresentada a possibilidade de associação de todos os resultados possíveis nos laudos dos exames e as respectivas condutas clínicas.

4.2-Nomenclatura brasileira e condutas preconizadas

4.1.2-Avaliação pré-analítica (que ocorre antes da análise microscópica da lâmina)

Este conceito foi introduzido como uma inovação, visando estabelecer a diferença entre a rejeição da lâmina por causas anteriores à sua entrada no laboratório de citopatologia e aquelas relacionadas à técnica de coleta, coloração ou análise microscópica. A causa da rejeição deverá ser identificada no momento da entrada da lâmina no laboratório e de seu registro. O profissional responsável pelo registro é quem irá apontar o motivo da rejeição.

Amostra rejeitada:

- Ausência ou erro de identificação da lâmina; Identificação da lâmina não coincidente com a do formulário;
- Lâmina danificada ou ausente.

Conduta Clínica: A paciente deverá ser convocada para repetir o exame, devendo ser explicado à mesma que o motivo é técnico e não por alteração patológica.

4.2.2-Adequabilidade da amostra

Na atual nomenclatura utilizada para definir a Adequabilidade da Amostra, estabelece-se o sistema binário: satisfatório e insatisfatório. Portanto, o termo anteriormente utilizado “satisfatório mas limitado” foi abolido.

Insatisfatória para Avaliação

É considerada insatisfatória, a amostra cuja leitura esteja prejudicada pelas razões expostas abaixo, algumas de natureza técnica e outras de amostragem celular, podendo ser assim classificada:

- Material acelular ou hipocelular (<10% do esfregaço)
- Leitura prejudicada (>75% do esfregaço) por presença de:
 - sangue;
 - piócitos; artefatos de dessecação;
 - contaminantes externos;
 - intensa superposição celular.

Conduta Clínica: A paciente deverá ser convocada para repetir o exame de imediato, devendo ser explicado à mesma que o motivo é técnico e não por alteração patológica.

Satisfatória

Designa amostra que apresente células em quantidade representativa, bem distribuídas, fixadas e coradas, de tal modo que sua visualização permita uma conclusão diagnóstica.

Epitélios representados na amostra:

- Escamoso;
- Glandular (não inclui o epitélio endometrial);
- Metaplásico.

Embora a indicação dos epitélios representados na amostra seja informação obrigatória nos laudos citopatológicos, seu significado deixa de

pertencer à esfera de responsabilidade dos profissionais que realizam a leitura do exame. Agora, eles respondem apenas pela indicação dos epitélios que estão representados. Todavia, deve-se alertar que a amostra adequada pode não ter a representação completa da junção escamo-colunar, o que deverá ser avaliado pelo ginecologista.

A presença de células metaplásicas ou células endocervicais, representativas da junção escamo-colunar (JEC), tem sido considerada como indicador da qualidade do exame, pelo fato de as mesmas se originarem do local onde se situa a quase totalidade dos cânceres do colo do útero.

A presença exclusiva de células escamosas deve ser avaliada pelo médico responsável. É muito oportuno que os profissionais de saúde atentem para a representatividade da JEC nos esfregaços cérvico-vaginais, sob pena de não propiciar à mulher todos os benefícios da prevenção do câncer do colo do útero.

4.2.3-Periodicidade de realização do exame citopatológico*

Em 1988, o Ministério da Saúde, por meio do Instituto Nacional de Câncer, realizou uma reunião de consenso, com a participação de diversos experts internacionais, representantes das sociedades científicas e das diversas instâncias ministeriais e definiu que, no Brasil, o exame colpocitopatológico deveria ser realizado em mulheres de 25 a 60 anos de idade, uma vez por ano e, após dois exames anuais consecutivos negativos, a cada três anos.

Com base nas evidências científicas disponíveis, a maioria dos países europeus e organismos norte-americanos vêm recomendando a realização do exame citopatológico do colo do útero, a cada 3 anos.

A periodicidade de realização do exame citopatológico do colo do útero, estabelecida pelo Ministério da Saúde do Brasil, em 1988, permanece atual e está em acordo com as recomendações dos principais programas internacionais.

5-Condutas preconizadas

5.1-Resultado normal, alterações benignas e queixas ginecológicas

5.1.1-Dentro dos limites da normalidade no material examinado

A inclusão da expressão “no material examinado” visa a estabelecer, de forma clara e inequívoca,

*Texto publicado na Revista Brasileira de Cancerologia n° 48, vol.1, 2002 (Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero: normas e recomendações do INCA)⁶.

aspectos do material submetido ao exame. **Conduta Clínica:** Seguir a rotina de rastreamento citológico.

5.1.2-Alterações celulares benignas (ativas ou reparativas)

Inflamação sem identificação de agente

Caracterizada pela presença de alterações celulares epiteliais, geralmente determinadas pela ação de agentes físicos, os quais podem ser radioativos, mecânicos ou térmicos e químicos como medicamentos abrasivos ou cáusticos, quimioterápicos e acidez vaginal sobre o epitélio glandular. Ocasionalmente, podem-se observar alterações, em decorrência do uso do dispositivo intra-uterino (DIU), em células endometriais. Casos especiais do tipo exsudato linfocitário ou reações alérgicas, representadas pela presença de eosinófilos, são observados. **Conduta Clínica:** Havendo queixa clínica de leucorréia, a paciente deverá ser encaminhada para exame ginecológico. Os achados comuns são ectopias, vaginites e cervicites. O tratamento deve seguir recomendação específica. Seguir a rotina de rastreamento citológico, independentemente do exame ginecológico.

Resultado indicando Metaplasia Escamosa Imatura

A palavra “imatura”, em metaplasia escamosa, foi incluída na Nomenclatura Brasileira buscando caracterizar que esta apresentação é considerada como do tipo inflamatório, entretanto, o epitélio nessa fase está vulnerável à ação de agentes microbianos e em especial do HPV. **Conduta Clínica:** Seguir a rotina de rastreamento citológico.

Resultado indicando reparação

Decorre de lesões da mucosa com exposição do estroma e pode ser determinado por quaisquer dos agentes que determinam inflamação. É, geralmente, a fase final do processo inflamatório, momento em que o epitélio está vulnerável à ação de agentes microbianos e em especial do HPV. **Conduta Clínica:** Seguir a rotina de rastreamento citológico.

Resultado indicando atrofia com inflamação

Conduta Clínica: Após avaliação da sintomatologia e do exame ginecológico, podem ser utilizados cremes vaginais contendo estrogênios. Seguir a rotina de rastreamento citológico.

Resultado indicando radiação

Nos casos de câncer do colo do útero, o exame citopatológico deve ser realizado para controle de possível persistência de neoplasia residual ou de recidiva da neoplasia após tratamento radioterápico. **Conduta Clínica:** Nos casos em que a citopatologia diagnosticar lesão intra-epitelial (LIE), previsível após tratamento radioterápico, a conduta deverá ser a mesma indicada para lesão intra-epitelial em pacientes submetidas a esse tratamento, devendo ser seguida de acordo com o grau da LIE. Ressaltamos a importância do preenchimento completo e adequado dos dados de anamnese constantes do formulário de “Requisição de Exame Citopatológico - Colo do Útero”.

Achados Microbiológicos:

Lactobacillus sp; Cocos; Outros Bacilos

São considerados achados normais. Fazem parte da flora vaginal e não caracterizam infecções que necessitem de tratamento. **Conduta Clínica:** A paciente com sintomatologia deve ser encaminhada para avaliação ginecológica. Seguir a rotina de rastreamento citológico.

As queixas ginecológicas não só devem ser valorizadas, mas solucionadas, considerando que os laudos do exame citológico, na maioria das vezes, mencionam agentes microbiológicos que, quando associados às queixas clínicas, merecem tratamento específico.

5.2-Alterações pré-malignas ou malignas no exame citopatológico

A discussão das condutas preconizadas, apresentadas a seguir, foi baseada, principalmente, no *Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities (2001)*⁷, embora inúmeras publicações tenham sido consultadas pelos grupos de trabalho.

5.2.1-Células escamosas atípicas de significado indeterminado

Atualmente, as atipias escamosas de significado indeterminado representam a atipia citológica mais comumente descrita nos resultados dos laudos citopatológicos do colo do útero. Este achado citológico é de difícil reprodutibilidade entre citopatologistas experientes e são consideradas aceitáveis taxas inferiores a 5% do total de exames realizados⁸.

A repetição do exame citopatológico possui sensibilidade entre 67% e 85%⁹⁻¹³. Não existem dados suficientes para definir o número e o intervalo entre as repetições das citologias, sendo definido pelo grupo de trabalho o intervalo de 6 meses.

As atipias escamosas de significado indeterminado foram divididas em: alterações escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não-neoplásicas (ASC-US de Bethesda) e em alterações escamosas atípicas de significado indeterminado em que não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H - Bethesda)⁴.

5.2.1.1-Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas

Cerca de 5% a 17% das mulheres com esta atipia apresentam diagnóstico de neoplasia intra-epitelial II e III^{8,9,14} e 0,1% a 0,2% de carcinoma invasor no exame histopatológico, demonstrando assim baixo risco de lesões mais avançadas^{15,16}.

A colposcopia apresenta alta sensibilidade (96%) e baixa especificidade (48%), as quais causam alta taxa de sobrediagnóstico e de sobretratamento. Estudos têm mostrado desaparecimento dessas alterações (células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas) em 70% a 90% das pacientes mantidas sob observação e tratamento das infecções preexistentes.¹⁵ A colposcopia é, portanto, método desfavorável como a primeira escolha na condução das pacientes que apresentam alterações escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásico. A conduta preconizada é a

repetição da citologia, em 6 meses, na Unidade da Atenção Básica.

Se dois exames citopatológicos subseqüentes semestrais, na Unidade da Atenção Básica, forem negativos, a paciente deverá retornar à rotina de rastreamento citológico. Porém, se o resultado de alguma citologia de repetição for sugestiva de lesão igual ou mais grave a células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas, a paciente deverá ser encaminhada à Unidade de Referência de Média Complexidade para colposcopia imediata. Apresentando lesão, deve-se proceder a biopsia, e recomendação específica a partir do laudo histopatológico. Caso a colposcopia não apresente lesão, deve-se repetir a citologia em 6 meses, na Unidade de Referência de Média Complexidade. Diante de duas citologias negativas consecutivas, a paciente deverá ser reencaminhada para a rotina de rastreamento citológico na Unidade da Atenção Básica. Se a citologia de repetição for sugestiva de células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas, a paciente deverá ser submetida a nova colposcopia. Essa rotina deve ser mantida, até que novo achado citológico diferente de atipias de células escamosas, de significado indeterminado possivelmente não-neoplásicas ou lesão colposcópica, venha a aparecer. No caso de citologia de repetição positiva sugestiva de lesão mais grave, deverá ser adotada conduta específica (Figura 1).

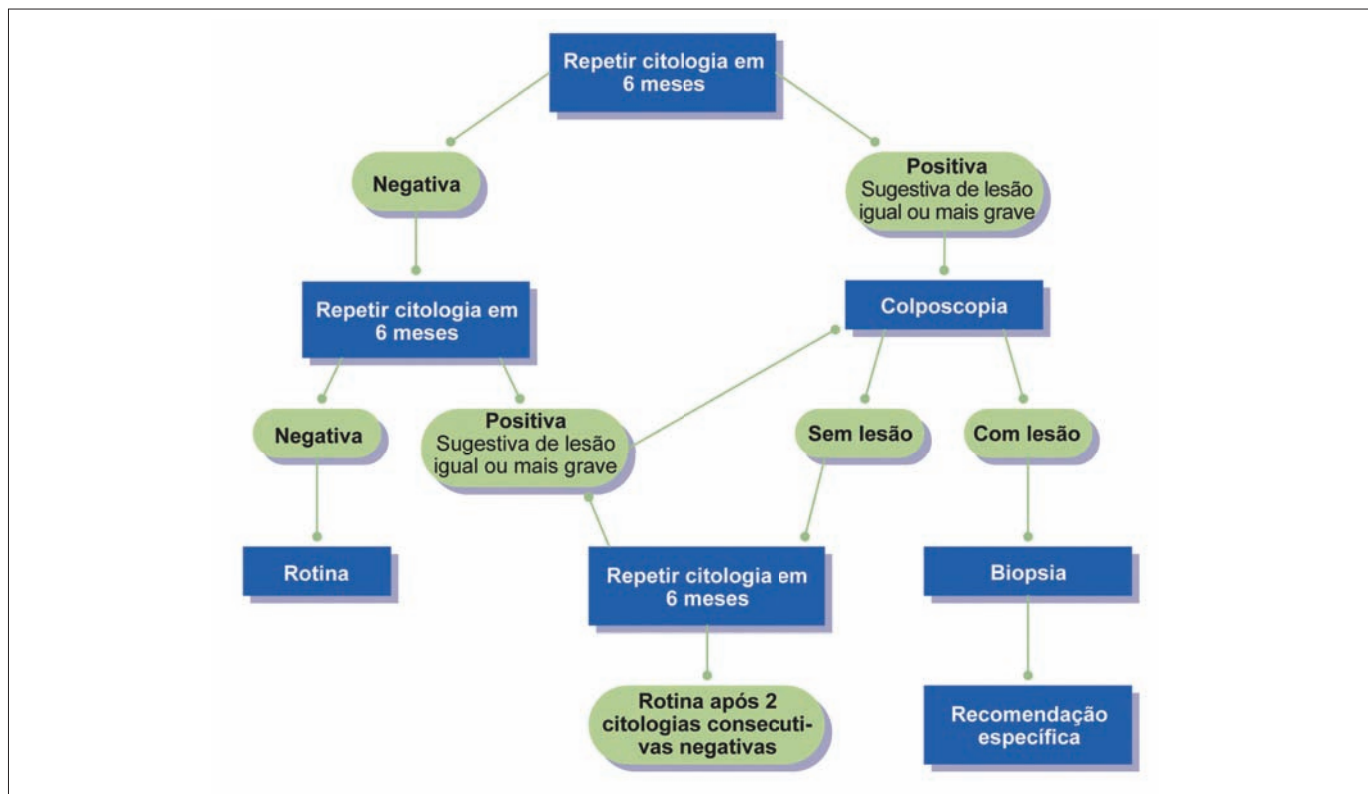


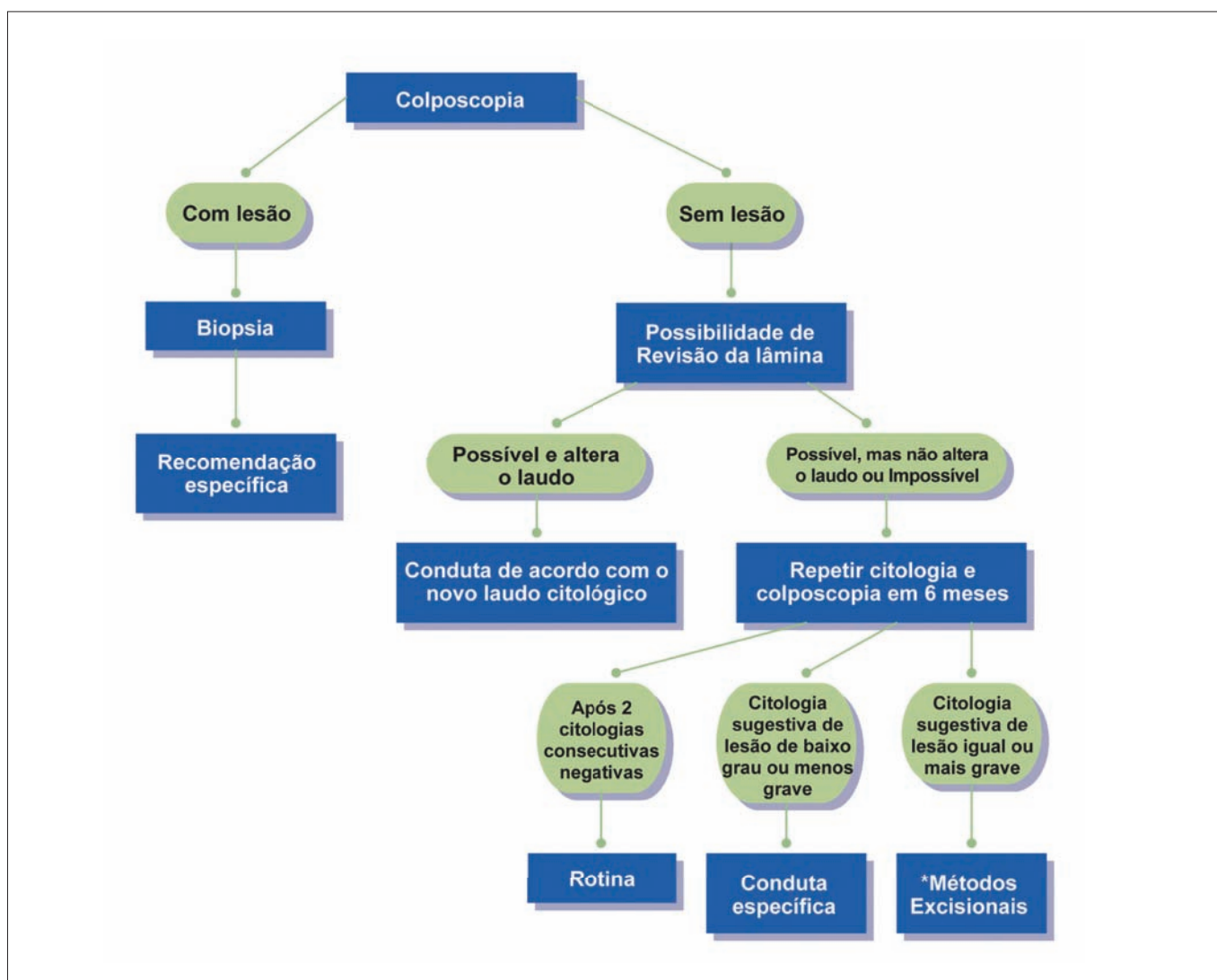
Figura 1 - Recomendações para condutas frente às pacientes com células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não-neoplásicas.

5.2.1.2-Células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau

Embora o diagnóstico de células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau seja menos comum que o de células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas, o risco de lesão de alto grau (NIC II e NIC III) subjacente é alto (24% a 94%)^{16,17}. Portanto, a conduta para todas as pacientes com esse laudo, na Unidade da Atenção Básica, é a de encaminhá-las à Unidade de Referência de Média Complexidade para colposcopia imediata. Caso a colposcopia mostre lesão, uma biopsia deve ser realizada com recomendação específica a partir do laudo histopatológico.

Não se detectando lesão à colposcopia, deve-se proceder, sempre que houver possibilidade, à revisão de lâmina: revisão de lâmina, “possível e altera o laudo”, a conduta a ser tomada será baseada no novo laudo; revisão de lâmina, “possível, mas não altera o laudo, ou impossível”, nova citologia e colposcopia devem ser realizadas em seis meses.

Duas citologias consecutivas negativas permitem que a paciente seja reencaminhada à Unidade da Atenção Básica para a rotina de rastreamento citológico. Se a citologia em seis meses for sugestiva de lesão de baixo grau ou menos grave com colposcopia negativa, deverá seguir conduta específica. Caso o resultado citopatológico seja igual ou sugestivo de lesão mais grave com colposcopia negativa, o procedimento excisional deve ser realizado. A biopsia se impõe, sempre que haja lesão colposcópica, independente do laudo citológico de repetição (Figura 2).



Nota Técnica: Na presença de lesão colposcópica sempre realizar biopsia.

* Neste caso, o método excisional deve pressupor a retirada da Zona de Transformação e do Canal Cervical.

Figura 2 - Recomendações para condutas frente às pacientes com células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau.

5.2.2-Células glandulares atípicas de significado indeterminado, tanto para as possivelmente não neoplásicas quanto para aquelas em que não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau

As pacientes com atipias glandulares apresentam em 9% a 54% dos casos NIC II e III, 0% a 8% adenocarcinoma in situ e 1% a 9% adenocarcinoma invasor no exame histopatológico^{16,18-24}. Portanto, a conduta preconizada é encaminhar a paciente à Unidade de Referência de Média Complexidade para a colposcopia imediata.

Até nova discussão, as condutas preconizadas para atipias glandulares são iguais, independente das suas subdivisões, possivelmente não neoplásicas em que não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau. As pacientes que apresentarem lesão visível à avaliação colposcópica devem ser submetidas à biópsia, e quando esta for positiva deverá seguir recomendação específica. No caso de resultado negativo e naquelas pacientes que não apresentem lesão visível na colposcopia, realizar-se-á coleta do canal cervical, imediata. O método recomendado para a

coleta endocervical é o da escovinha (*cytobrush*), que apresenta maior sensibilidade e especificidade que a curetagem endocervical. Além do mais, a curetagem endocervical pode ocasionar alterações no epitélio do canal cervical que dificultarão a avaliação histopatológica da peça de conização, caso esta venha a ser realizada.

A conduta subsequente depende da avaliação do material obtido do canal cervical: se for negativo ou apresentar apenas atipias em células escamosas, as pacientes seguirão conduta específica.

Quando a avaliação do material do canal endocervical resultar em atipias em células glandulares, a conização se impõe, recomendando-se a conização a frio, até que novos trabalhos constatem a eficácia de outros procedimentos.

Deve-se recomendar investigação endometrial e anexial, nas pacientes com mais de 40 anos mesmo sem irregularidade menstrual, assim como nas pacientes mais jovens com sangramento transvaginal anormal. As investigações endometrial e anexial devem ser feitas por amostragem endometrial e por exame de imagem (Figura 3).



Notas Técnicas: *A coleta de material do canal endocervical imediata com escova (citobrush) é a recomendada. Nas mulheres com mais de 40 anos ou nas mais jovens com sangramento transvaginal anormal, deve-se proceder à investigação endometrial e anexial. **Figura 3** - Recomendações para condutas frente às pacientes com laudo citopatológico de células glandulares atípicas de significado indeterminado.

5.2.3-Células atípicas de origem indefinida, possivelmente não neoplásicas e que não se pode afastar lesão de alto grau

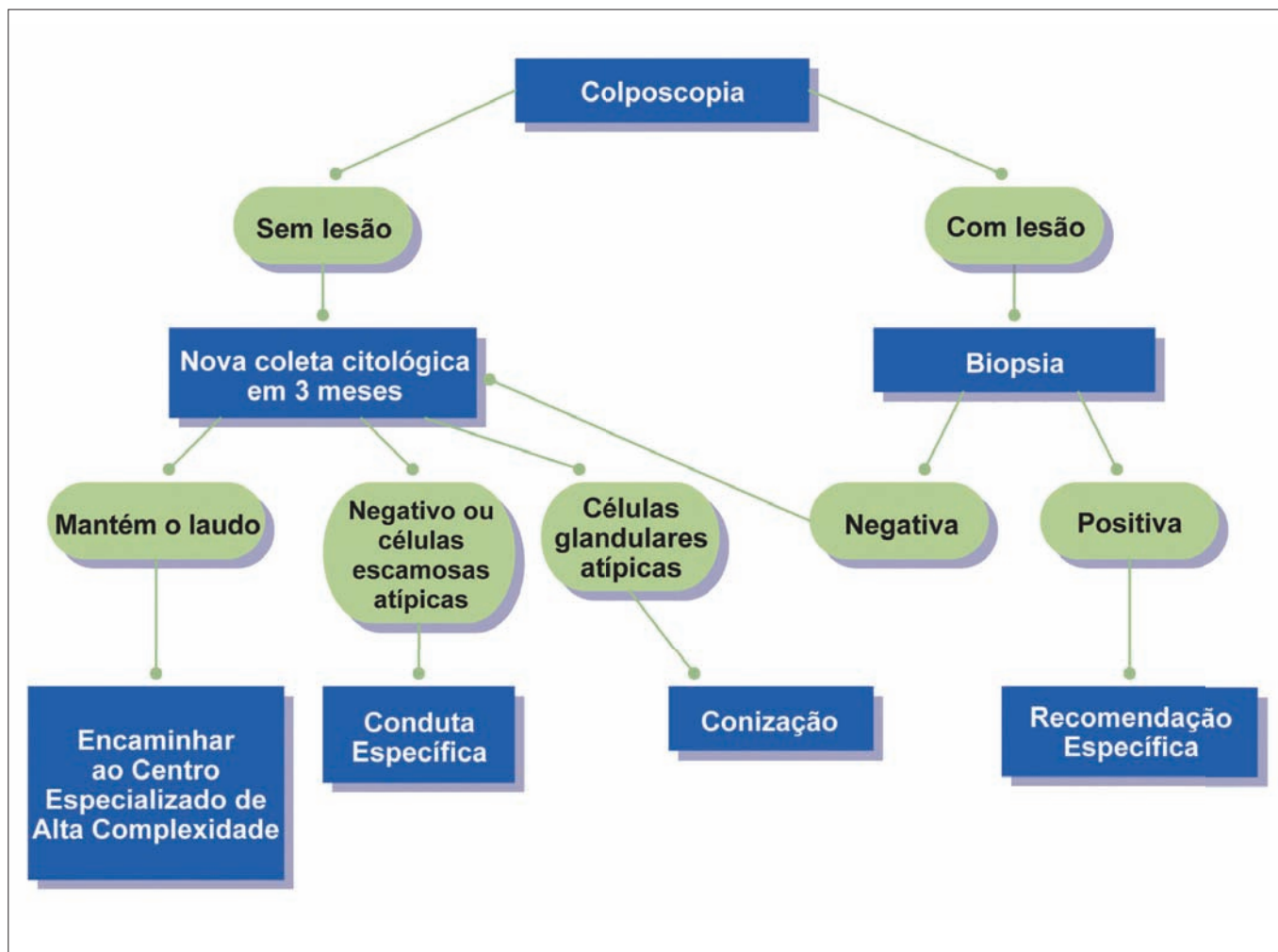
A categoria origem indefinida é mais uma inovação da Nomenclatura Brasileira destinada àquelas situações em que não se pode estabelecer com clareza a origem da célula atípica. Essa categoria é rara, caracterizando-se como uma exceção e sua abordagem deve ser direcionada, inicialmente, ora para a conduta das células escamosas atípicas, ora para a conduta das células glandulares atípicas, de acordo com os resultados dos exames citopatológicos e colposcópicos subsequentes.

Como a colposcopia pode ser um direcionador de condutas, tanto para as escamosas atípicas como para as glandulares atípicas, a paciente que apresentar esta alteração citopatológica na Unidade da Atenção Básica deve ser encaminhada à Unidade de Referência de Média Complexidade para colposcopia imediata.

Caso haja lesão colposcópica, a biópsia é imperiosa. Se positiva, adotar recomendação específica. Se negativa ou a colposcopia não mostrar lesão, deverá ser realizada nova citologia em 3 meses a contar da data da última coleta.

Se o resultado da nova citologia for negativo ou sugerir atípias em células escamosas, será adotada conduta específica. Se sugerir células glandulares atípicas, a paciente deverá ser submetida à conização. Entretanto, se o resultado citopatológico mantiver laudo de células atípicas de origem indefinida uma investigação em Centro Especializado de Alta Complexidade deve ser realizada.

Recomenda-se investigação endometrial e anexial nas pacientes com mais de 40 anos mesmo sem irregularidade menstrual, assim como nas pacientes mais jovens com sangramento transvaginal anormal, toda vez que apresentarem citologia com atipia de origem indefinida. As investigações endometrial e anexial devem ser feitas por amostragem endometrial ou por exame de imagem (Figura 4).



Nota Técnica: Nas mulheres com mais de 40 anos ou nas mais jovens com sangramento transvaginal anormal, deve-se proceder à investigação endometrial e anexial.

Figura 4 - Recomendações para condutas frente às pacientes com laudo citopatológico de células atípicas de origem indefinida, possivelmente não-neoplásicas ou não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau.

5.2.4-Lesão intra-epitelial de baixo grau

A interpretação citológica de lesão intra-epitelial de baixo grau é mais reprodutível do que a de células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não-neoplásica, e apresenta 15% a 30% de chance de biopsia compatível com NIC II e NIC III^{16,17}. A conduta preconizada é a repetição do exame citopatológico em seis meses na Unidade da Atenção Básica, já que os estudos demonstram que na maioria das pacientes portadoras de lesão de baixo grau há regressão espontânea.

A colposcopia como apresenta alta sensibilidade (96%), baixa especificidade (48%), alta taxa de sobrediagnóstico e de sobretratamento¹⁵, torna-se desfavorável como primeira escolha na condução das pacientes.

Se a citologia de repetição for negativa em dois exames consecutivos na Unidade da Atenção Básica, a paciente deve retornar à rotina de rastreamento citológico. Se a citologia de repetição for positiva, com qualquer atipia celular, encaminhar

à Unidade de Referência de Média Complexidade para colposcopia imediata.

Se a colposcopia mostrar lesão, realizar biopsia e recomendação específica a partir do laudo histopatológico. Se a colposcopia não mostrar lesão, a repetição da citologia em seis meses se impõe. Duas citologias consecutivas negativas permitem reencaminhar a paciente à Unidade da Atenção Básica para a rotina de rastreamento citológico.

Se algum resultado citopatológico for sugestivo de células escamosas atípicas e/ou glandulares, novamente a paciente deverá ser avaliada pela colposcopia. Se a colposcopia de repetição não mostrar lesão e a citologia de repetição mantiver laudo sugestivo de lesão de baixo grau ou de células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásico, a paciente deve continuar em controle citológico e colposcópico semestrais, até que o achado citopatológico diferente do anterior ou a lesão colposcópica venha a aparecer. Outros achados citopatológicos sem lesão colposcópica deverão ser conduzidos de acordo com as condutas padronizadas para cada caso (Figura 5).

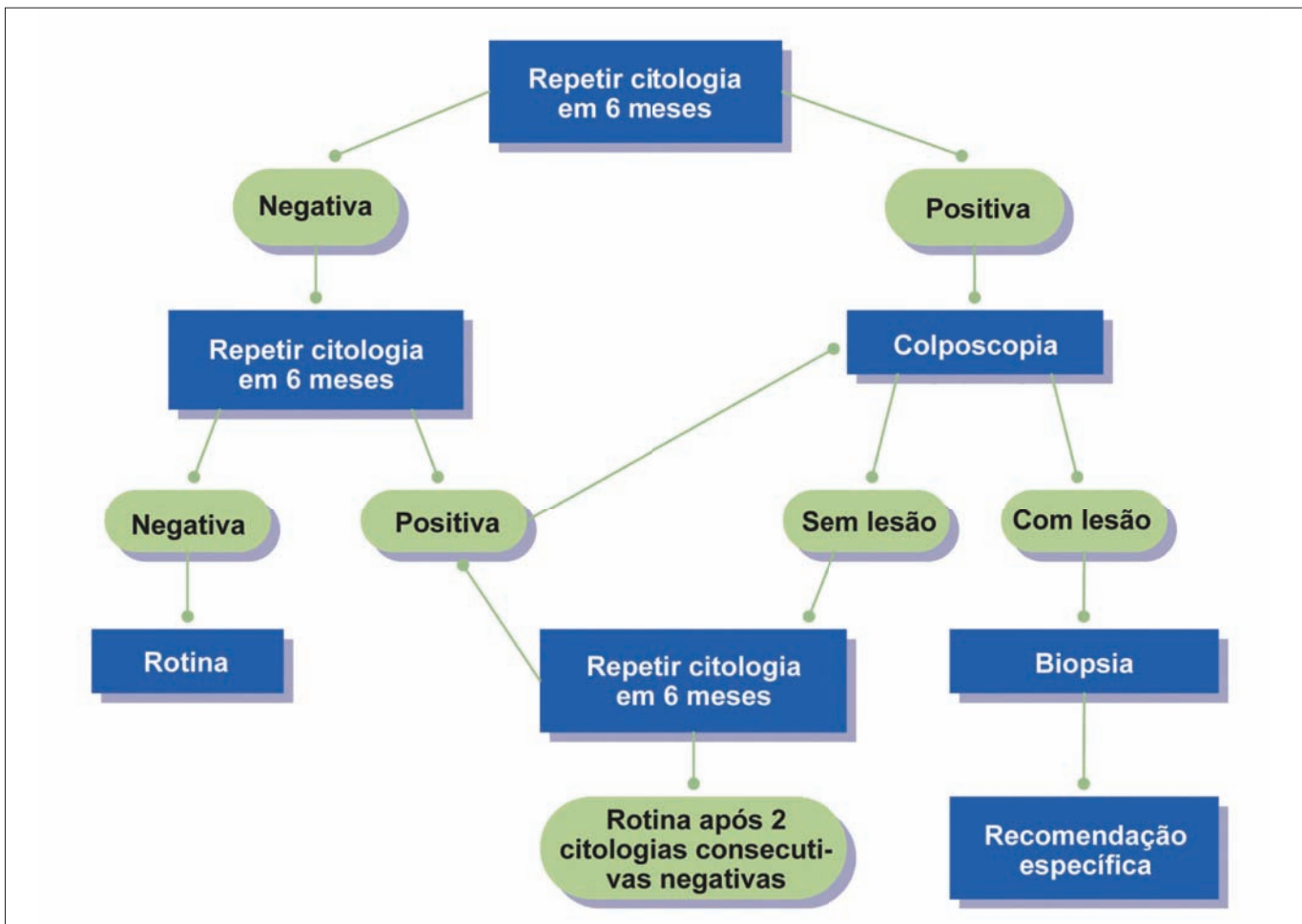


Figura 5 - Recomendações para condutas frente às pacientes com lesão intra-epitelial de baixo grau.

5.2.5-Lesão intra-epitelial de alto grau

Cerca de 70% a 75% das pacientes com laudo citológico de lesão intra-epitelial de alto grau apresentam confirmação diagnóstica histopatológica e 1 a 2% terão diagnóstico histopatológico de carcinoma invasor²⁵⁻²⁷. Sendo assim, todas as pacientes que apresentarem citologia sugestiva de lesão de alto grau, na Unidade da Atenção Básica, deverão ser encaminhadas imediatamente para a Unidade de Referência de Média Complexidade, para colposcopia como conduta inicial.

Quando a colposcopia for satisfatória e mostrar lesão totalmente visualizada e compatível com a citopatologia sugestiva de lesão intra-epitelial de alto grau, a conduta recomendada é a excisão ampla da zona de transformação do colo do útero, por Cirurgia de Alta Frequência (CAF), procedimento “Ver e Tratar” que permite realizar o diagnóstico e tratamento simultâneo. Esse método elimina a necessidade de biopsia prévia e de consultas adicionais - pré-tratamento, já que todo o procedimento é realizado em uma única consulta.

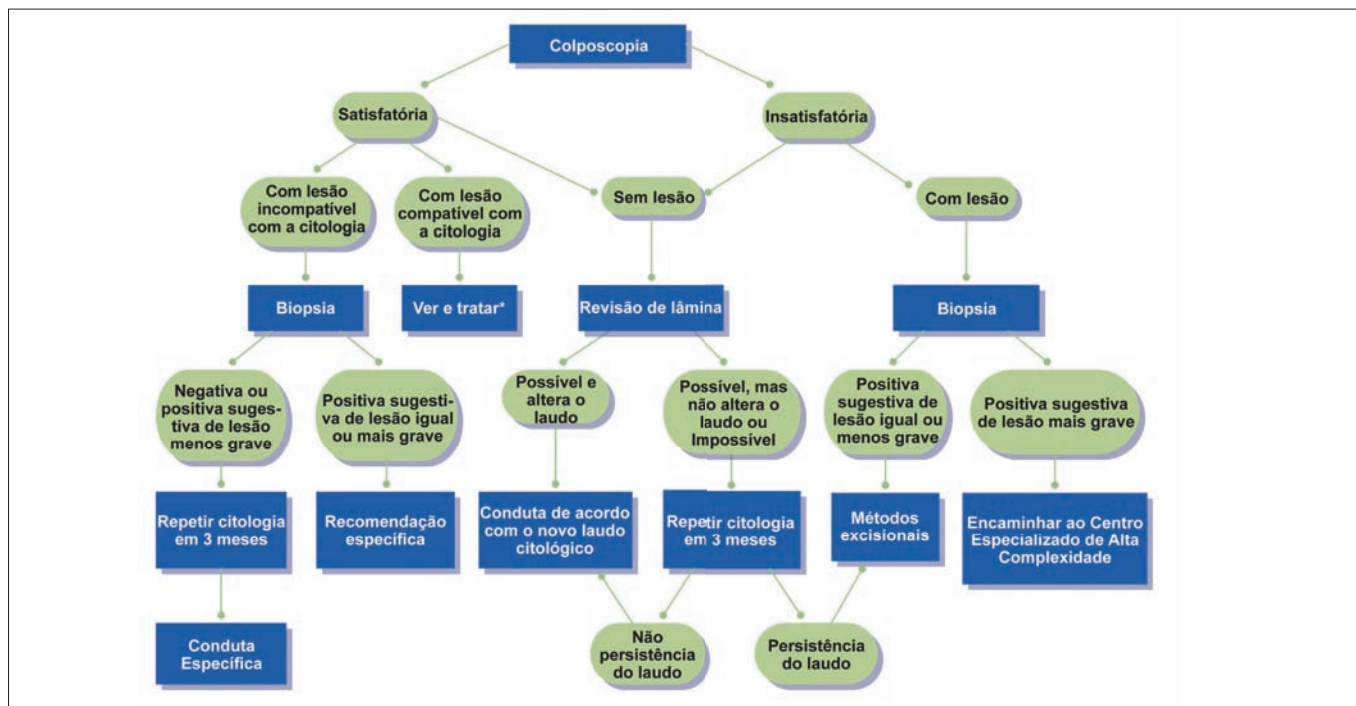
As condições para a realização do “Ver e Tratar” são uma colposcopia satisfatória com lesão totalmente visualizada, não ultrapassando os limites do colo do útero e concordante com a citopatologia sugestiva de lesão intra-epitelial de alto grau.

Caso a colposcopia seja satisfatória e não contemple o “Ver e Tratar” ou mostre lesão não concordante com a citopatologia, uma biopsia deve ser realizada. Se a biopsia for negativa ou apresentar

diagnóstico de menor gravidade, deve-se repetir a citologia em três meses a contar do dia da realização da biopsia e, adotar conduta específica de acordo com esse novo laudo citopatológico. Quando o resultado da biopsia for positivo com diagnóstico igual ou de maior gravidade, deve-se seguir recomendação específica.

Se a colposcopia for insatisfatória ou satisfatória e não mostrar nenhuma lesão, recomenda-se, sempre que houver possibilidade, a revisão de lâmina. No caso da revisão ser possível e alterar o laudo, a conduta será baseada nesse novo laudo citopatológico. Porém, diante de revisão possível, mas não alterando o laudo ou impossível, uma nova citologia deve ser realizada após três meses a contar da data da coleta da citologia anterior. Se a citologia de repetição apresentar o mesmo resultado (lesão de alto grau), o procedimento excisional deve ser realizado. Se o resultado de repetição do exame citopatológico for diferente de lesão de alto grau, seguir conduta de acordo com o novo laudo.

Quando a colposcopia for insatisfatória e mostrar lesão, uma biopsia deve ser realizada. Se o resultado da biopsia for de lesão de alto grau ou de lesão de menor gravidade, a recomendação é a exereses por métodos excisionais, seja por cirurgia de alta frequência ou conização a bisturi a frio. Se a biopsia demonstrar diagnóstico maior que lesão de alto grau, então a paciente deve ser referenciada para Centro Especializado de Alta Complexidade para procedimento específico (Figura 6).



Nota Técnica: *O procedimento “Ver e Tratar” só poderá ser realizado quando a colposcopia for satisfatória, a lesão totalmente visualizada não ultrapassando os limites do colo do útero e quando houver concordância cito-coloscópica de lesão intra-epitelial de alto grau.

Figura 6 - Recomendações para condutas frente às pacientes com lesão intra-epitelial de alto grau.

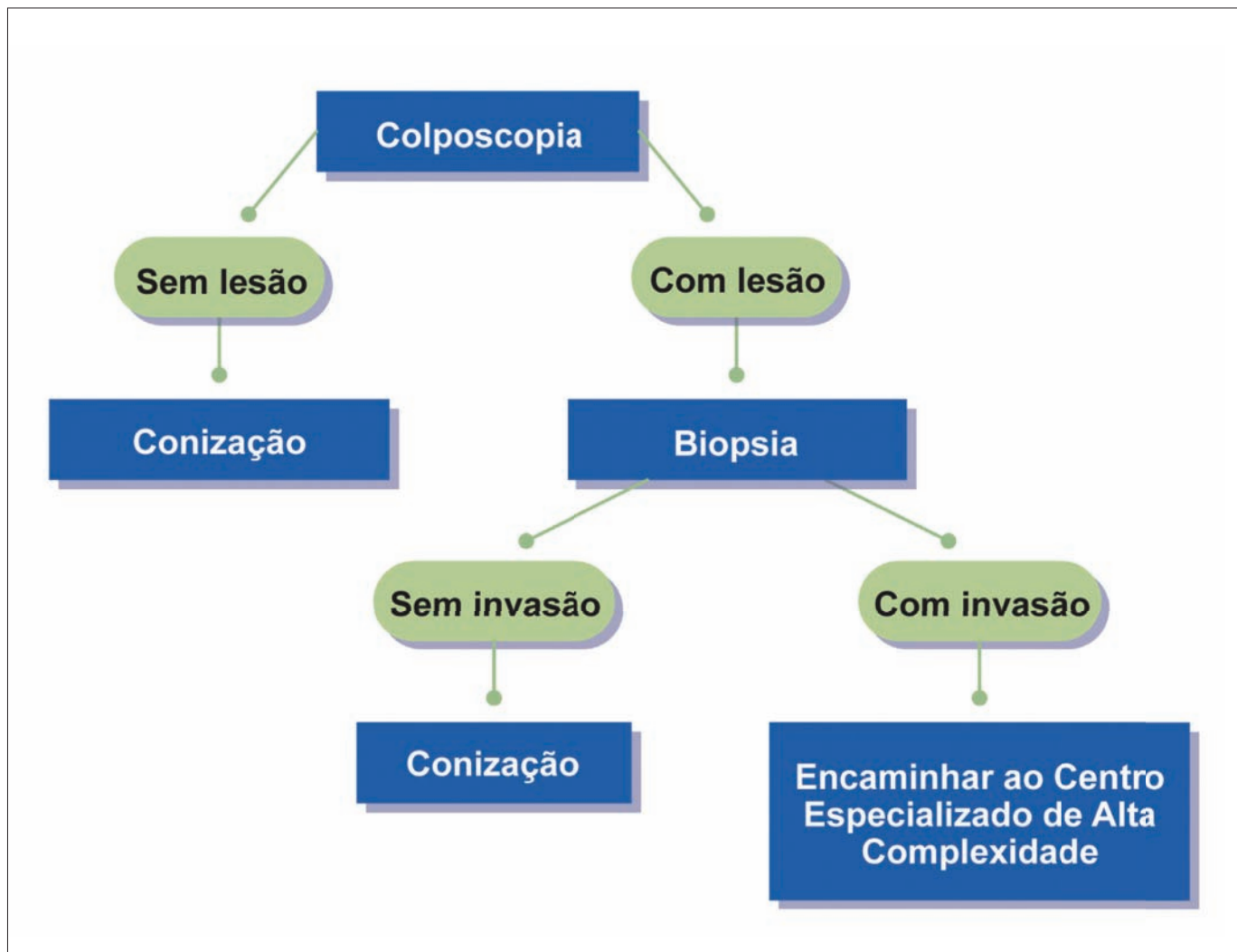
5.2.6-Adenocarcinoma in situ/invasor

Cerca de 48 a 69% das mulheres com laudo citopatológico sugestivo de adenocarcinoma in situ apresentam confirmação da lesão à histopatologia e, dessas, 38% apresentam laudo de adenocarcinoma invasor^{28,29}. Portanto, todas as pacientes com citologia sugestiva de adenocarcinoma in situ, encontrada na Unidade da Atenção Básica, deverão ser encaminhadas para a Unidade de Referência de Média Complexidade para colposcopia imediata, assim como as portadoras de laudo citopatológico sugestivo de adenocarcinoma invasor.

Se a colposcopia mostrar lesão, a biópsia deve ser realizada apenas para excluir invasão. Se o resultado histopatológico da biópsia não demonstrar lesão invasora, realizar conização. Caso seja confirmada a invasão, a paciente deve

ser encaminhada para o Centro Especializado de Alta Complexidade. Se a colposcopia não mostrar lesão, indica-se a conização, preferencialmente com bisturi a frio.

Aproximadamente 58% das pacientes com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma in situ apresentam concomitantemente lesão de alto grau³⁰, fato que não altera a conduta a ser tomada, ou seja, mantém-se a indicação da conização. Recomenda-se a investigação endometrial e anexial nas pacientes com mais de 40 anos mesmo sem irregularidade menstrual, assim como nas pacientes mais jovens com sangramento transvaginal anormal, toda vez que apresentarem citologia com atipia glandular de significado indeterminado. As investigações endometrial e anexial devem ser feitas por amostragem endometrial ou por exame de imagem (Figura 7).



Notas Técnicas:

1. Nas mulheres com mais de 40 anos deve-se proceder à investigação endometrial e anexial, assim como nas mulheres mais jovens com sangramento transvaginal anormal.
2. A recomendação da realização de conização, como conduta para as colposcopias sem lesão, baseia-se na literatura científica que revela uma grande correlação cito-histopatológica e com o fato de grande parte das colposcopias realmente não apresentarem lesão.

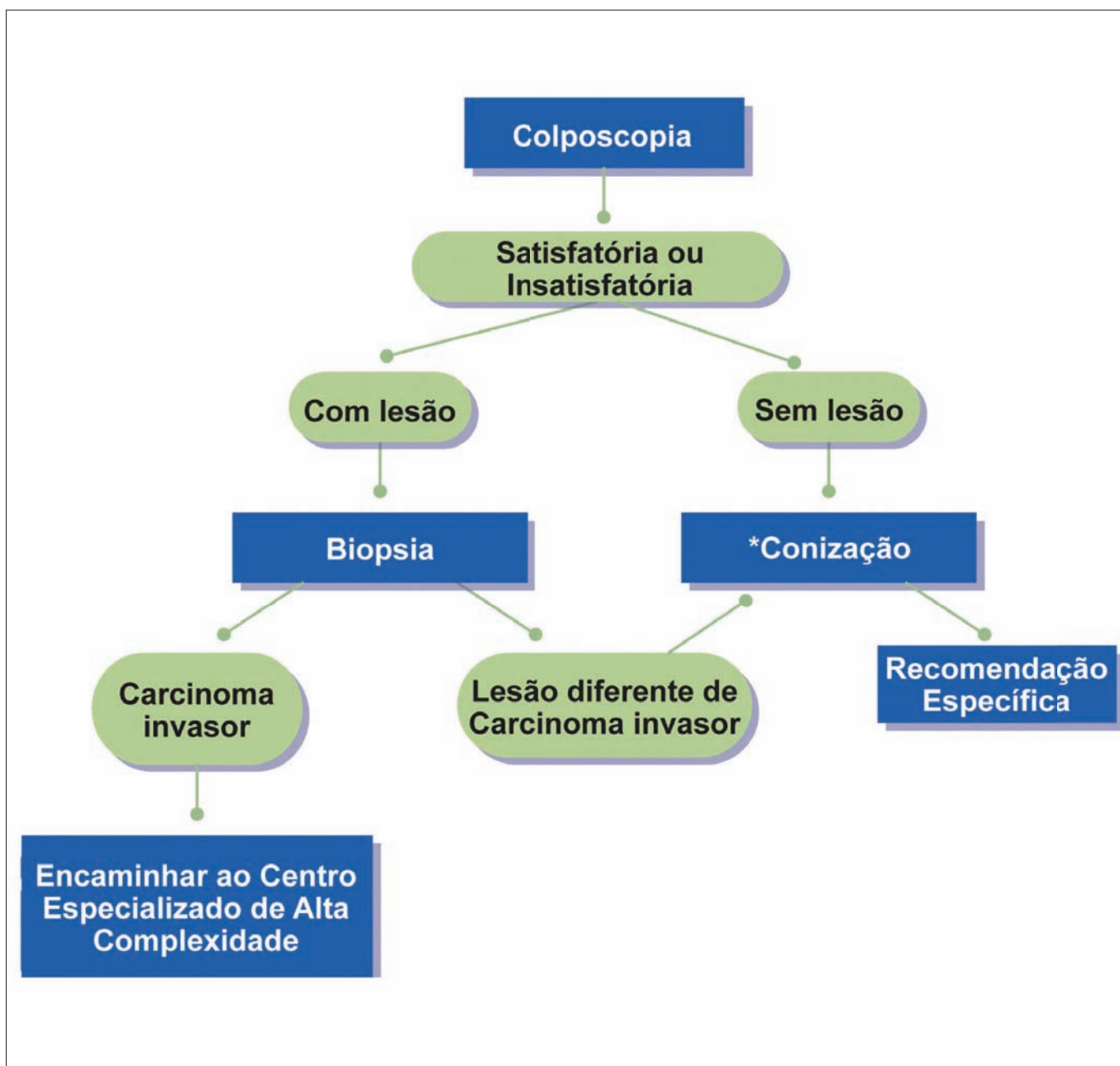
Figura 7 - Recomendações para condutas frente às pacientes com adenocarcinoma in situ / invasor.

5.2.7-Lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermóide invasor

Todas as pacientes que apresentem citopatologia sugestiva de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermóide invasor, na Unidade da Atenção Básica, devem ser encaminhadas imediatamente à Unidade de Referência de Média Complexidade para colposcopia como conduta inicial. A definição histopatológica de invasão se impõe na Unidade de Referência de Média Complexidade.

Quando a colposcopia for satisfatória ou insatisfatória e não mostrar lesão, a conduta recomendada é a biopsia. Se o resultado da biopsia for de carcinoma invasor, a paciente deverá ser encaminhada para o Centro Especializado de Alta Complexidade. Se o resultado de biopsia não confirmar carcinoma invasor, realizar conização, desde que não haja indícios clínicos de invasão, situação na qual a paciente deverá ser encaminhada ao Centro Especializado de Alta Complexidade.

Quando a colposcopia for satisfatória ou insatisfatória e não mostrar lesão, indicar conização e recomendação específica (Figura 8).



Nota Técnica:*Exceto nos casos com indícios clínicos sugestivos de invasão, os quais serão encaminhados ao Centro Especializado de Alta Complexidade.
Figura 8 - Recomendações para condutas frente às pacientes com lesão de alto grau, não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermóide invasor.

5.2.8-Recomendações específicas de acordo com o laudo histopatológico

Considerando-se os laudos histopatológicos obtidos através dos métodos incisionais e/ou excisionais, realizados na Unidade de Referência de Média Complexidade, as recomendações específicas a serem adotadas são apresentadas na Figura 9.

5.3-Situações especiais

5.3.1-Mulheres na pós-menopausa

A conduta a ser adotada na Unidade da Atenção Básica não se altera para as pacientes em pós-menopausa, exceto nas atípias celulares de significado indeterminado e neoplasia intra-epitelial de baixo grau, quando associada à atrofia genital constatada pelo exame clínico e/ou citológico, já que nesses casos há uma incidência maior de citologia falso-positiva. Nessa situação, a estrogenização, caso não haja contra-indicação, e a repetição citológica, se impõem, na Unidade da Atenção Básica.

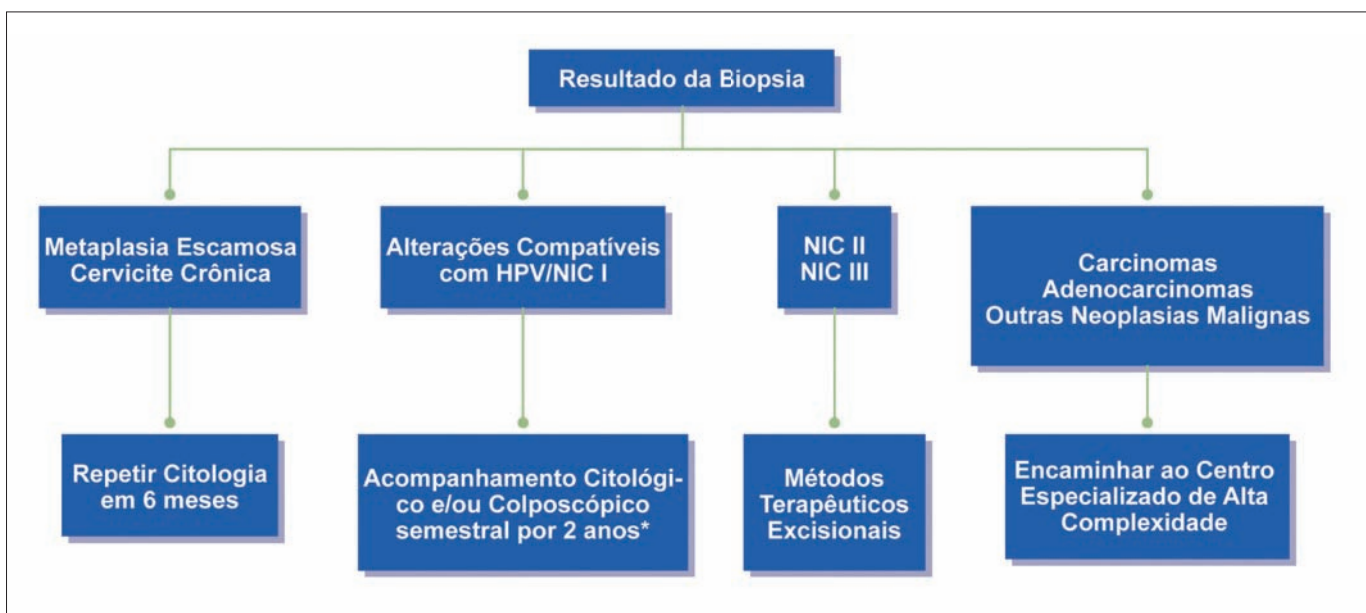
A estrogenização pode ser feita mediante a administração oral de estrogênios conjugados por sete dias, com a realização do exame citopatológico em até uma semana após o término do esquema ou a administração tópica de estrogênio creme por sete dias, com realização do exame citopatológico entre o 3º e o 7º dia após o término do esquema. As pacientes que apresentarem anormalidade citológica, após estrogenização, deverão ser encaminhadas

à Unidade de Referência de Média Complexidade para colposcopia imediata e conduta. Naquelas que apresentarem resultado negativo, nova citologia deverá ser realizada em 6 meses, na Unidade da Atenção Básica. Depois de duas citologias consecutivas negativas a paciente deverá retornar à rotina de rastreamento. As pacientes em pós-menopausa, uma vez na Unidade de Referência de Média Complexidade, serão submetidas às condutas anteriormente apresentadas nesse documento.

5.3.2-Mulheres imunodeprimidas

As mulheres imunodeprimidas, com resultado citológico alterado, têm risco aumentado de apresentarem lesão histopatológica mais grave, ou progressão da lesão, incluindo a evolução para o câncer do colo do útero. Recomenda-se, portanto, encaminhar à Unidade de Referência de Média Complexidade, para colposcopia imediata. Considera-se paciente imunodeprimida àquela portadora do HIV, usuária de corticóides, transplantada, entre outras.

Nas mulheres portadoras do HIV, as lesões precursoras apresentam envolvimento cervical mais extenso e com mais frequência envolvem outros órgãos do trato genital inferior, tais como, a vagina, a vulva e a região perianal. A investigação da paciente com citologia sugestiva de lesões de baixo e alto graus e o respectivo tratamento devem ser acompanhados de introdução de terapia anti-retroviral eficaz. Isso reduz o risco de recorrências, de progressão de lesões existentes e de persistência pós-tratamento.



Nota Técnica: *Caso haja persistência das alterações citológicas e/ou colposcópicas, está indicado exeresse da Zona de Transformação.

Figura 9 - Recomendações específicas de acordo com o laudo histopatológico.

As pacientes imunodeprimidas, uma vez na Unidade de Referência de Média Complexidade, serão submetidas às condutas anteriormente apresentadas nesse documento. Quando de retorno à Unidade da Atenção Básica, deverão ser rastreadas anualmente por toda a vida, em decorrência de maior risco de recidiva.

5.3.3-Gestantes

Estudos mostram que o risco de progressão de uma lesão de alto grau para carcinoma invasor, durante o período gestacional, é extremamente baixo e a regressão espontânea após o parto é relativamente frequente³¹⁻³⁴. Gestantes com o laudo citopatológico alterado devem seguir a conduta recomendada para as pacientes não grávidas, na Unidade da Atenção Básica.

Na Unidade de Referência de Média Complexidade, o objetivo principal é afastar a possibilidade de lesão invasora; portanto, diante de colposcopia satisfatória ou insatisfatória mostrando lesão sugestiva de invasão, a biopsia se impõe. Caso contrário, isto é, na presença de lesão colposcópica sugestiva de lesão de alto grau ou de menor gravidade, a paciente permanecerá em controle colposcópico e citológico na Unidade de Referência de Média Complexidade, trimestralmente, até o parto. Confirmada a invasão pela biopsia, a paciente deverá ser encaminhada ao Centro Especializado de Alta Complexidade. Se a colposcopia for insatisfatória não mostrando lesão, uma nova colposcopia deve ser realizada em três meses, pela possibilidade de a colposcopia se tornar satisfatória na evolução da gravidez. Toda lesão colposcópica associada à citologia de invasão deve ser biopsiada. A conduta obstétrica, em princípio, para a resolução da gravidez, não deve ser modificada em decorrência dos resultados colposcópicos, citopatológicos e histopatológicos, exceto nos casos de franca invasão ou obstrução do canal do parto. Após o parto, as reavaliações colposcópica e citopatológica deverão ser realizadas, entre seis e oito semanas, na Unidade de Referência de Média Complexidade.

5.3.4-Adolescentes

De acordo com a Lei nº 8069, de 13/7/1990, que dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente, considera-se criança, a pessoa até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquela entre doze e dezoito anos de idade.

Os achados de anormalidades citopatológicas em adolescentes sexualmente ativas têm aumentado progressivamente, alterando-se de 3% na década de 70 para 20% na década de 90^{35,36}. Nessa

faixa etária, freqüentemente, observam-se fatores de risco, como a sexarca precoce, multiplicidade de parceiros e fatores de risco biológicos, que geram uma maior vulnerabilidade^{35,36}.

A conduta na Unidade da Atenção Básica não se altera na adolescente, devendo, portanto, seguir as recomendações anteriormente apresentadas nesse documento.

Na Unidade de Referência de Média Complexidade, a adolescente deverá seguir as mesmas condutas recomendadas para as pacientes em pré-menopausa, exceto se o laudo histopatológico for de NIC I, em que a conduta deverá ser conservadora, não cabendo, portanto, a indicação de métodos excisionais na persistência citopatológica e/ou colposcópica. No caso de piora da lesão colposcópica e/ou da citologia de repetição, está indicada nova biopsia. Resultado histopatológico maior que NIC I, seguir recomendações específicas de acordo com o laudo.

O método “Ver e Tratar” não foi recomendado para as pacientes adolescentes e, mesmo quando houver concordância cito-colposcópica, a biopsia se impõe.

Organização e redação final

Fátima Meirelles Pereira Gomes – MS/INCA/CONPREV/Divisão de Atenção Oncológica; Giani Silvana Schwengber Cezimbra – MS/ Área Técnica de Saúde da Mulher; José Antonio Marques – Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP); Jurandy Moreira de Andrade – USP- Ribeirão Preto e Federação Brasileira da Associação de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); Lucília Maria Gama Zardo – MS/INCA/DIPAT/SITEC; Luiz Carlos Zeferino – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (CAISM/UNICAMP); Marco Antonio Teixeira Porto – MS/INCA/Coordenação de Ações Estratégicas; Maria Fátima de Abreu – MS/INCA/CONPREV/Divisão de Atenção Oncológica; Neil Chaves de Souza – SMS-RJ – PAM Manoel Guilherme da Silveira; Olímpio Ferreira Neto – MS/INCA/Hospital do Câncer II.

Lista dos participantes nas diferentes etapas do trabalho: Afrânio Coelho, Alexandre José Peixoto Donato, Alvaro Piazzetta Pinto, Ana Cristina Lima Pinheiro, Ana Maria Castro Morillo, Andreia Xavier Polastro, Antonio Luiz Almada Horta, Carlos Alberto Fernandes Ramos, Carlos Alberto Ribeiro, Carlos Alberto Temes de Quadros, Carlos Eduardo Polastri Claro, Celso di Loreto, Claudia Jacinto, Claudia Marcia Pereira Passos, Claudio Aldila Oliveira da Costa, Claudio Bernardo H. Pereira Oliveira, Cleide Regina da Silva Carvalho, Clovis dos Santos Andrade, Deise de Carvalho Dias, Delia Maria Rabelo,

Delly Cristina Martins, Denise Barbosa, Denise José Pereira, Élbio Cândido de Paula, Elias Fernando Miziara, Elizabeth Cristina de Souza Mendes, Elsio Barony de Oliveira, Elza Baia de Brito, Elza Gay Pereyra, Estefania Mota Araripe Pereira, Ethel Cristina Souza Santos, Euridice Figueiredo, Fabio Russomano, Fatima Edilza Xavier de Andrade, Fatima Meirelles Pereira Gomes, Fatima Regina Gomes Pinto, Fernando Azeredo, Francisco de Assis Leite Filho, Francisco José Batista da Silva, Gerson Botacini das Dores, Giani Silvana Schwengber Cezimbra, Gleyce Juventelles de Oliveira Anunciação, Gulnar Azevedo e Silva Mendonça, Gutemberg Leão de Almeida Filho, Henrique de Oliveira Costa, Hercílio Fronza Júnior, Ilsa Prudente, Ilzia Doraci Lins Scapulatempo, Isa Maria Mello, Isabel Cristina Chuvalis Doval, Ivana Porto Ribeiro, João Batista da Silva, Joel Takashi Totsugui, Jorge Henrique Gomes de Mattos, Jose Anselmo Cordeiro Lopes, José Antonio Marques, José Eluf Neto, José Guilherme Berenguer Flores, José Helvécio Kalil, José Mauro Secco, Josefina de Andrade Monteiro de Barro, Jucelei Escandela, Jupira Mesquita, Jurandyr Moreira de Andrade, Katia Regina Santos Lima, Laudycéia de S. Oliveira, Leda Pereira de Barcelos, Leonel Ricardo Curcio Junior, Letícia Katz, Liana Ariza, Luciane Maria Oliveira Brito, Lucilia Maria Gama Zardo, Luiz Cálice Cintra, Luiz Carlos de Lima Ferreira, Luiz Carlos Zeferino, Luiz Claudio Santos Thuler, Luiz Fernando Bleggi Torres, Luiz Martins Collaço, Manoel Afonso Guimarães Gonçalves, Marco Antônio Oliveira Apolinário, Marco Antonio Teixeira Porto, Marcos André Félix da Silva, Marcus Valério Frohe de Oliveira, Maria Beatriz Kneipp Dias, Maria da Conceição Aguiar Lyra, Maria Diva Lima, Maria do Carmo Esteves da Costa, Maria Fátima de Abreu, Maria Isabel do Nascimento, Maria José Camargo, Maria José de Souza Ferreira, Maria Lúcia Prest Martelli, Maria Midori Piragibe, Maria Odete Abrantes Correia Lopes, Maria Raymunda de Albuquerque Maranhão, Marieta Maldonado, Marilene Filgueiras Nascimento, Marina Andrade Amaral, Marina Lang Dias Rego, Maristela V. Peixoto, Maura Raquel Ferreira Sousa Vidal, Midori Piragibe, Mônica de Assis, Morgana Martins dos Santos, Nabiha Taha, Neil Chaves de Souza, Nelson Cardoso de Almeida, Nelson Valente Martins, Ney da Silva Pereira, Nilza Maria Sobral Rebelo Horta, Norma Império Meyrelles, Olimpio F. de Almeida Neto, Paula Fernandes de Brito, Paula Maldonado, Paulo Giraldo, Paulo Sergio Peres Fonseca, Renata Aranha, Risoleide Marques de Figueiredo, Roberto Junqueira de Alvarenga, Ronaldo Correa F. da Silva, Ronaldo L. Rangel Costa, Roseli Monteiro da Silva, Rui Luzzaito, Sergio M. Bicalho, Sérgio Tavoraro Pereira, Sheila Rochelin,

Sônia Maria Lima S. Marcena, Sueli Aparecida Maeda, Tânia Maria Cruz Werton Veras, Terezinha Castelo Branco Carvalho, Therezinha Sanfim Cardoso, Valeria de Andrade, Valeria Hora de Mello, Vânia Reis Girianelli, Vera Lucia Motta da Fonseca, Virgílio Augusto G. Parreira, Virginia Borges Nassralla, Wanuzia Queila de Miranda, Wilhermo Torres, Wilna Krepke Leiros Dias.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2005.
2. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2004.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. PNAD 2005: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. IBGE. 2005.
4. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002 Apr 24;287(16):2114-9.
5. Koss GL, Melamed RM. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
6. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero: normas e recomendações do INCA. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(1):13-5.
7. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002 Apr 24;287(16):2120-9.
8. Solomon D, Frable WJ, Vooijs GP, Wilbur DC, Amma NS, Collins RJ, et al. ASCUS and AGUS criteria. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial*. *Acta Cytol*. 1998;42(1):16-24.
9. Solomon D, Schiffman M, Tarone R; ALTS Study Group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Feb 21;93(4):293-9.
10. Ferris DG, Wright TC Jr, Litaker MS, Richart RM, Lorincz AT, Sun XW, et al. Triage of women with ASCUS and LSIL on Pap smear reports: management by repeat Pap smear, HPV DNA testing, or colposcopy? *J Fam Pract*. 1998;46(2):125-34.

11. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. Identifying women with cervical neoplasia. *JAMA*. 1999;28(17):1605-10. Comment in: *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1645-7.
12. Bergeron C, Jeannel D, Poveda J, Cassonnet P, Orth G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol*. 2000 Jun;95(6 Pt 1):821-7.
13. Wright TC Jr, Lorincz A, Ferris DG, Richart RM, Ferenczy A, Mielzynska I, et al. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):962-6.
14. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesion: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998;91(4):626-31.
15. Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a college of American pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(5):665-71.
16. Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW, Petitti D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;18(3)1:560-6.
17. Ronnett BM, Manos MM, Ransley JE, Fetterman BJ, Kinney WK, Hurley LB, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): cytopathologic features, histopathologic results, and human papillomavirus DNA detection. *Hum Pathol*. 1999;30(7):816-25.
18. Kennedy AW, Salmieri SS, Wirth SL, Biscotti CV, Tuason LJ, Travarca MJ. Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) detected on cervical cytology screening. *Gynecol Oncol*. 1996;63(1):14-8.
19. Valdini A, Vaccaro C, Pechinsky G, Abernathy V. Incidence and evaluation of an AGUS Papanicolaou smear in primary care. *J Am Board Fam Pract*. 2001;14(3):172-7.
20. Duska LR, Flynn CF, Chen A, Whall-Strojwas D, Goodman A. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Obstet Gynecol*. 1998 Feb;91(2):278-82.
21. Taylor RR, Guerrieri JP, Nash JD, Henry MR, O'Connor DM. Atypical cervical cytology: colposcopic follow-up using the Bethesda System. *J Reprod Med*. 1993;38(6):443-7.
22. Goff BA, Atanasoff P, Brown E, Muntz HG, Bell DA, Rice LW. Endocervical glandular atypia in Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol*. 1992;79(1):101-4.
23. Zweizig S, Noller, Reale F, Collis S, Resseguie L. Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Gynecol Oncol*. 1997;65(2):314-8.
24. Jones BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 May;124(5):672-81.
25. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol*. 1998 Jun;91(6):973-6.
26. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda System. *Gynecol Oncol*. 2001 Sep;82(3):516-22.
27. Laverty CR, Farnsworth A, Thurloe J, Bowditch R. The reliability of a cytological prediction of cervical adenocarcinoma in situ. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1988;28(4):307-12.
28. Lee KR, Manna EA, St John T. Atypical endocervical glandular cells: accuracy of cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol*. 1995 Oct;13(3):202-8.
29. van Aspert-van Erp AJ, Smedts FM, Vooijs GP. Severe cervical glandular cell lesions and severe cervical combined lesions: predictive value of the Papanicolaou smear. *Cancer*. 2004 Aug 25;102(4):210-7.
30. Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, Tewari DS, Kurasaki T, DiSaia PJ, et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jun;178(6):1116-20.
31. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol*. 1999 Mar;93(3):359-62.
32. Parakevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Aug 5;104(1):67-9.
33. Siristatidis Ch, Vitoratos N, Michailidis E, Syciotis C, Panagiotopoulos N, Kassanos D, et al. The role of the mode of delivery in the alteration of intrapartum pathological cervical cytologic findings during the postpartum period. *Eur J Gynecol Oncol*. 2002;23(4):358-60.
34. Commonwealth of Australia. Screening to prevent cervical cancer: guidelines for the management of asymptomatic women with screen detected abnormalities. 2005.
35. Mount SL, Papillo JL. A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in northern New England. *Pediatrics*. 1999 Mar;103(3):539-45.
36. Wright JD, Davila RM, Pinto KR, Merritt DF, Gibb RK, Rader JS, et al. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol*. 2005;106(1):115-20.