

MINISTÉRIO DA SAÚDE



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO - FIOCRUZ
CURSO TÉCNICO DE NÍVEL MÉDIO EM CITOPATOLOGIA

AMANDA SOARES CARDOSO

Infecção por HPV em mulheres HIV-positivas

Rio de Janeiro

2017

AMANDA SOARES CARDOSO

Infecção por HPV em mulheres HIV-positivas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva e à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para a conclusão do curso de Citotécnico.

Orientadora: Daniela Alves Santana.

Rio de Janeiro

2017

AMANDA SOARES CARDOSO

Infecção por HPV em mulheres HIV-positivas

Avaliado e Aprovado por:

Daniela Alves Santana

Ass. _____

Simone Maia Evaristo

Ass. _____

Flávia Coelho Ribeiro

Ass. _____

Maria Teresa Xavier Martins

Ass. _____

Data: ___/___/___

Rio de Janeiro

2017

Aos meus irmãos, Allan e Anna Elise.

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

A Deus;

À minha família, que sempre me apoiou em tudo;

À minha orientadora, por ter sido minha guia, sanando cada dúvida;

À banca, por ter tido a boa vontade de aceitar avaliar o presente trabalho;

Ao professores Iris e Neimar de Paula Silva, pela ajuda com o resumo e sua versão em inglês;

A todos os professores do Dipat-INCA, por serem excelentes profissionais;

Aos meus colegas de curso, os quais enfrentaram as mesmas dificuldades que eu, contando sempre com cooperação mútua;

Ao INCA e à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, por oferecerem este curso e por me darem a oportunidade de desenvolver este trabalho;

*O mais importante da vida não é a
situação em que estamos, mas a direção
para a qual nos movemos.*

Oliver Wendell Holmes

CARDOSO, Amanda Soares. **Infecção por HPV em mulheres HIV-positivas**. Rio de Janeiro: INCA, 2016. 29 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Educação Profissional Técnica de Nível Médio em Citopatologia) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, 2016.

RESUMO

Este trabalho constitui-se em uma revisão bibliográfica. Objetiva discorrer sobre as infecções causadas pelo HPV na cérvix uterina das mulheres brasileiras soropositivas para o HIV. Está organizado de modo a descrever ambos os vírus: suas estruturas, seus genótipos, suas patogenias e seus históricos. Além disso, este trabalho traz também um breve histórico do rastreamento citopatológico com destaque para o Sistema Bethesda e para a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas. Por fim, descreve as condutas clínicas para as pacientes imunodeprimidas. Relaciona artigos que possuem como objeto de estudo a infecção por HPV em mulheres HIV-positivas. Reafirma a importância da realização do teste de Papanicolaou como forma de rastreamento das lesões precursoras do câncer de cérvix.

Descritores: Papillomaviridae; HIV; Neoplasias do colo do útero; Teste de Papanicolaou; Técnicas Citológicas; Citodiagnóstico;

CARDOSO, Amanda Soares. **HPV infection in HIV-positive women**. Rio de Janeiro: INCA, 2016. 29 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Educação Profissional Técnica de Nível Médio em Citopatologia) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, 2016.

ABSTRACT

This paper presents a review. It aims to discuss the infections caused by HPV in the uterine cervix of HIV-positive Brazilian women. It is organized to describe both viruses: their structures, their genotypes, their pathogens and their histories. In addition, it also brings a brief history of the cytopathological screening, with emphasis on the Bethesda System and the Brazilian Nomenclature for Cervical Reports and Recommended Procedures. Finally, it describes the clinical conducts for immunodepressed patients. Relates articles that study HPV infection in HIV-positive women. Reaffirms the importance of the Papanicolaou test of screening the precursor lesions of cervical cancer.

Descriptors: Papillomaviridae; HIV; Uterine Cervical Neoplasms; Papanicolaou Test; Cytological Techniques; Cytodiagnosis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	HIV E AIDS	10
2.1	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV).....	10
2.2	SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (AIDS).....	12
3	HPV E CÂNCER DA CÉRVIX UTERINA	14
3.1	PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)	14
3.2	CÂNCER DA CÉRVIX UTERINA.....	15
4	RASTREIO E DIAGNÓSTICO.....	18
4.1	CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS DA INFECÇÃO POR HIV	19
4.2	CONDUTAS CLÍNICAS	20
4.3	HPV EM MULHERES HIV POSITIVAS	22
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
	REFERÊNCIAS.....	26

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS), doença causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), têm se tornado uma questão de saúde pública desde seu surgimento, já nas últimas décadas do século passado (SANTOS, 2015; BRASIL, 2016). Devido à preferência do vírus pelos linfócitos T CD4⁺, a doença tem um caráter imunodepressor (DUTRA, 2012). Isto acarreta na suscetibilidade do organismo a outras infecções, inclusive a ocasionada pelo Papilomavírus Humano (HPV).

O HPV possui tropismo por pele e mucosas, estando associado ao condiloma acuminado e a diversos tipos de câncer, dentre eles, o câncer de colo de útero (KOSS e GOMPEL, 2006; ROSA *et al.*, 2009; IRIA, 2011; RAMOS, 2013). Este vírus é muito frequente, de tal forma que a grande maioria das mulheres sexualmente ativas entrará em contato com ele em algum momento da vida (IRIA, 2011). O câncer da cérvix é o segundo câncer que mais mata mulheres no mundo e o terceiro no Brasil, sendo o primeiro na Região Norte (SILVA, 2015; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA- INCA, 2015). Por outro lado, ao contrário da maioria dos tumores, o câncer de colo pode ser prevenido através do rastreamento citológico, o qual está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) (INCA, 2006; KOSS e GOMPEL, 2006; TEIXEIRA e PUMAR, 2014; NAYAR e WILBUR, 2014).

As mulheres imunodeprimidas apresentam um maior risco de desenvolver o carcinoma da cérvix, possuindo também uma maior chance de recidivas e de comprometimento das demais regiões do sistema reprodutor feminino (INCA, 2006).

Desta forma, o presente trabalho se propõe a discorrer, através de uma revisão bibliográfica, sobre as infecções causadas pelo HPV na cérvix uterina das mulheres brasileiras soropositivas para o HIV. Para isto, são revisadas as características de ambos os vírus, assim como as particularidades da patogenia de cada um. Os diagnósticos e condutas para estas pacientes também são descritos, de modo a particularizar as atenções da saúde pública a estas mulheres.

2 HIV E AIDS

2.1 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um vírus envelopado, da família *Retroviridae*, de capsídeo cilíndrico, com um diâmetro entre 100 e 120 µm. Seu genoma é representado por duas cópias de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, associadas à enzima transcriptase reversa, e envoltas por um núcleo-capsídeo (DUTRA, 2012; MOTTA, 2016).

O genoma é dividido em seis genes regulatórios e três genes estruturais, um destes últimos (*pol*) estando relacionado à síntese de algumas enzimas virais, entre elas a transcriptase reversa (MOTTA, 2016).

Existem dois tipos de HIV: o HIV-1 e o HIV-2 (DUTRA, 2012; MOTTA, 2016). O HIV-1 foi o primeiro a ser descoberto, e é também o mais frequente, sendo subdividido nos grupos M, N, O e P. O grupo M, o maior, é ainda dividido em nove subtipos. Esta especificidade de classificação é importante, tendo em vista as formas recombinantes, ou seja, a possível transferência de material genético entre diferentes formas do vírus infectando um mesmo indivíduo. As modificações genéticas resultantes desta transferência podem alterar toda a patogenia da infecção (MOTTA, 2016).

A transmissão do vírus se dá principalmente por via sexual, podendo também ocorrer de forma vertical (de mãe para filho) e pelo sangue, seja por transfusão ou pelo contato com objetos perfuro-cortantes contaminados (MOTTA, 2016). Sendo assim, os principais grupos de risco são: usuários de drogas injetáveis que possuam o costume de compartilhar agulhas; crianças nascidas de gestantes HIV positivas que não receberam acompanhamento durante a gravidez; pessoas que receberam transfusões sanguíneas e produtos coagulantes entre os anos de 1977 e 1985; pessoas que têm relações sexuais sem proteção, principalmente com outras pessoas de alto risco ou que sejam HIV positivos (FREITAS, 2014).

O HIV tem tropismo pelos linfócitos T CD4+, e é este fator que causa a imunodepressão, uma vez que estas células têm um papel fundamental no sistema imune (TEVA, FERNANDEZ e SILVA, 2010; DUTRA, 2012). Após adsorver na membrana celular dos primeiros linfócitos enviados à zona de infecção pela resposta imune inata, o vírus expõe seu genoma para a transcriptase reversa sintetizar DNA complementar (cDNA) ao seu RNA. O cDNA segue para o núcleo celular, onde pode se integrar ao genoma do hospedeiro ou não (DUTRA, 2012; MOTTA, 2016). Logo no início da infecção há a chamada fase aguda, a qual dura cerca de 2 meses. Nesta fase há uma alta carga viral no sangue e queda de linfócitos CD4+. Os linfócitos infectados seguem no plasma e se disseminam. Esta fase pode ser assintomática (STEPHENS *et al.*, 2010; MOTTA, 2016). Quando surgem sintomas, estes não são muito característicos. Neste caso, surgem, “principalmente, febre, dor de gargante e dor de cabeça” (STEPHENS *et al.*, 2010, p. 198).

Ainda no princípio da infecção, por volta de 2 a 4 semanas após seu início, há uma queda das taxas virais e estabilização dos linfócitos T CD4+. Isso ocorre devido à produção de anticorpos por parte dos linfócitos T CD8+. Tais anticorpos podem ser detectados (MOTTA, 2016).

O tempo de progressão da infecção até o estado de AIDS¹ geralmente varia de oito a dez anos, ainda que ocorra alguns casos chamados “proressores rápidos”, que desenvolvem a síndrome em menos de três anos (MOTTA, 2016).

¹ Segundo Motta (2016), a AIDS é “caracterizada por redução significativa de células TCD4+, altos níveis virais e aparecimento de manifestações clínicas características e infecções oportunistas”, ou seja, estar infectado por HIV não significa ter AIDS.

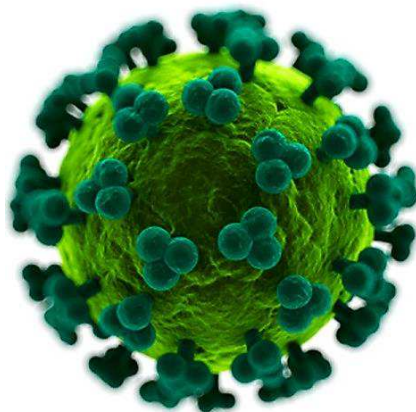


Imagem 1: Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

Fonte: G1. <http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2014/07/cientistas-conseguem-desalojar-hiv-para-combate-lo-fora-de-refugio.html>

2.2 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (AIDS)

A AIDS foi descoberta e tornou-se preocupação mundial no início da década de 1980, permeada por muitos mitos. Primeiro acreditava-se que a infecção por HIV estava relacionada aos países desenvolvidos, uma vez que a doença ganhou visibilidade ao atingir os EUA e a França, ainda que casos na África Central já houvessem sido descritos. Depois, devido às vias de transmissão, estigmatizou-se a AIDS como estando restrita a homossexuais, prostitutas, usuários de drogas e haitianos, estes últimos devido aos rituais vodus que utilizam sangue (SANTOS, 2015; BRASIL, 2016).

Hoje, com o maior conhecimento sobre a epidemiologia da doença e a propagação da mesma, não só conhecemos outros grupos de risco, tais como crianças nascidas de gestantes soropositivas e pessoas que receberam hemoderivados (FREITAS, 2014), como também percebemos sua “democratização”. A infecção por HIV e a AIDS afetam os mais diversos grupos da sociedade, incluindo homens heterossexuais, mulheres em relações estáveis e idosos (GUERRIERO, AYRES e HEARST, 2002; SALDANHA, 2003; GOMES e SILVA, 2008).

Até junho de 2015, haviam sido registrados no Brasil 798.366 casos de AIDS. Na imagem 2, observa-se a distribuição dos casos pelas regiões brasileiras, com uma incidência maior no Sudeste (BRASIL, 2015).

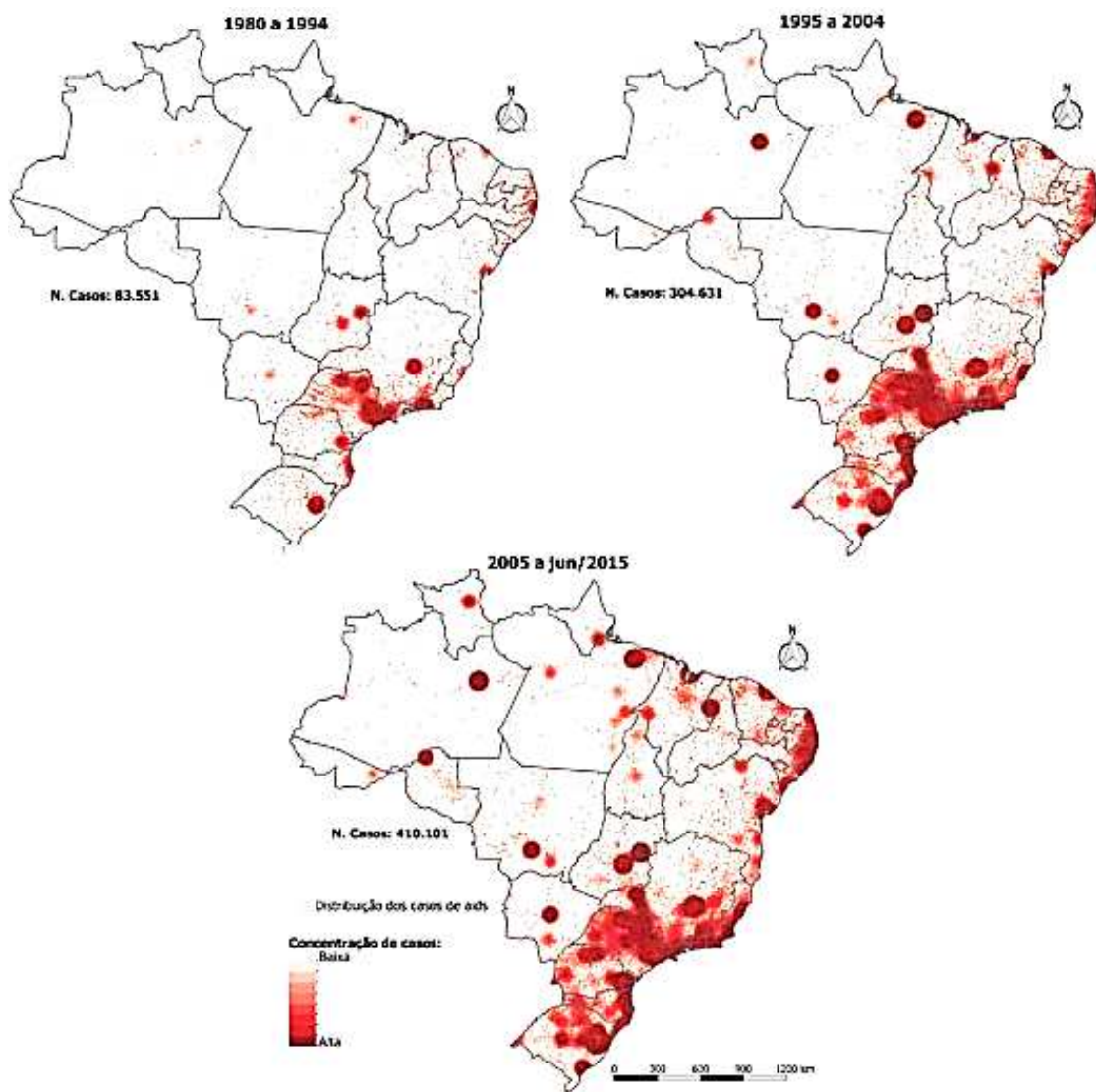


Imagem 2: Distribuição dos casos de AIDS no Brasil.

Fonte: Brasil, 2015.

3 HPV E CÂNCER DA CÉRVICE UTERINA

3.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus não-envelopado da família *Papillomaviridae*, de capsídeo icosaédrico, possuindo um diâmetro entre 50 a 60 nm (ROSA *et al.*, 2009; IRIA, 2011). Seu genoma é circular e de dupla-hélice, com cerca de 8.000 pares de base em cada fita (KOSS e GOMPEL, 2006; ROSA *et al.*, 2009; IRIA, 2011; BRASIL, 2012b).

O genoma do HPV se divide em três regiões: a zona larga de controle (*long control region* ou, ainda, *upstream regulatory region*) e as regiões codificadoras precoce (*early*) e tardia (*late*). A zona larga de controle contém a origem de replicação viral e atua na regulação da transcrição dos genes, representando 15% do genoma. Já as regiões codificadoras possuem os moldes de leitura aberta (*open reading frames* – *ORFs* – ou genes), os quais estão envolvidos na síntese proteica. São oito *ORFs*: seis na região precoce (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) e dois na região tardia (L1 e L2), representando 45% e 40% do genoma, respectivamente. Os primeiros *ORFs* atuam na replicação viral, enquanto os últimos formam as proteínas do capsídeo. As proteínas E6 e E7 dos HPV oncogênicos formam complexos com os genes p53 e p105Rb das células hospedeiras, o que parece explicar sua atuação no aumento da proliferação celular e no processo de carcinogênese (KOSS e GOMPEL, 2006; ROSA *et al.*, 2009; BRASIL, 2012b). Por outro lado, a descoberta de que a proteína L1 é capaz de produzir partículas semelhantes ao vírus e sem o genoma deste (*virus-like particle*) permitiu o desenvolvimento de vacinas (ROSA *et al.*, 2009).

Mais de 200 tipos de HPV já foram identificados. Um novo tipo de HPV é descrito quando apresenta menos de 90% de homologia com os demais tipos nas regiões E6, E7 e L1 (RAMOS, 2013). Cerca de 40 tipos distintos acometem o trato ano-genital, sendo comumente classificados como de alto ou de baixo risco oncogênico. Por exemplo: os tipos 6, 11, 42, 43 e 44 são de baixo risco; já os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 são classificados como de alto risco (KOSS e GOMPEL, 2006;

ROSA *et al.*, 2009; IRIA, 2011; RAMOS, 2013). Os tipos 16 e 18 sozinhos são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer cervical, sendo que pelo menos 95% do total de casos deste tipo de câncer está relacionado com a infecção por HPV (IRIA, 2011; RAMOS, 2013).

A transmissão ocorre através do contato com pele ou mucosa não íntegras, uma vez que o vírus possui preferência pelo epitélio escamoso. A via sexual é a mais comum, sendo a responsável por aproximadamente 95% das infecções. Mas outras vias também são possíveis, tais como o contato com mãos, tecidos e objetos infectados por vírions, ou a transmissão vertical, ou seja, de mãe para filho (KOSS e GOMPEL, 2006; IRIA, 2011; RAMOS, 2013). Cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas entraram ou entrarão em contato com este vírus até os 50 anos de idade (IRIA, 2011).



Imagem 3: Papilomavírus Humano (HPV).

Fonte: Covilhã – Laboratório de Análises Clínicas.
<https://www.covilha.labco.eu/Laboratorio/Noticias/>

3.2 CÂNCER DA CÉRVICE UTERINA

O câncer da cérvix uterina é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo, o terceiro entre as brasileiras (SILVA, 2015). Excetuando-se os

tumores de pele não-melanoma, é o mais incidente na Região Norte, o segundo nas Regiões Nordeste e Centro-Oeste, o terceiro no Sudeste e o quarto no Sul. Segundo estimativas, são esperados 16.340 novos casos no país em 2016 (INCA, 2015).

Em 1842, Rigoni-Stern percebeu, a partir dos dados de mortalidade da cidade de Verona, que o câncer de útero era menos frequente nas freiras e mulheres virgens do que nas casadas e viúvas. Tal observação foi corroborada por diversos estudos subsequentes, entre eles o de Gagnon em 1950, que verificou que as freiras canadenses não desenvolviam câncer do colo do útero (KOSS e GOMPEL, 2006). Mais de vinte anos depois, em 1977, Harold zur Hausen estudou a hipótese de que o HPV estaria relacionado ao câncer cervical, em lugar do *Herpes simplex* e da *Chlamydia trachomatis*. Hausen veio a descobrir, em 1983, o HPV-16, um dos mais frequentes em lesões malignas. Anos depois, diversos estudos epidemiológicos confirmaram a relação do Papilomavírus com os tumores cervicais (HAMMES, NAUD e MATOS, 2008; IRIA, 2011). Devido à alta associação ao Papilomavírus, hoje este é considerado “condição necessária para o desenvolvimento de câncer do colo do útero” (RAMOS, 2013, p.18). Segundo Brasil (2012, p. 121-122), os casos em que o HPV não é detectado podem ser explicados pelo “desaparecimento do vírus após a lesão celular ou pela participação de outro tipo de HPV não identificado pelos testes moleculares de rotina.”.

Juntamente à infecção por HPV, outros fatores de risco também predis põem uma mulher ao câncer cervical. Dentre estes, estão: início da atividade sexual na adolescência, numerosos parceiros sexuais ou parceiros sexuais com numerosas parceiras, maior número de gestações, infecção por outras doenças sexualmente transmissíveis, tabagismo e imunossupressão (KOSS e GOMPEL, 2006; INCA, 2015).

Após a entrada do vírus nas microlesões do epitélio do colo, principalmente na zona de transformação, o genoma viral é direcionado para o núcleo celular, de onde coordenará a síntese de proteínas necessárias para a sua replicação (KOSS e GOMPEL, 2006; IRIA, 2011; RAMOS, 2013). No núcleo, o DNA viral permanece, pelo menos em um primeiro momento, na forma epissomal. O DNA epissomal é aquele que possui forma circular e não está integrado ao DNA nuclear (ROSA *et al.*, 2009; BRASIL, 2012b; RAMOS, 2013). Este corpo epissomal está relacionado às lesões benignas, como o condiloma acuminado e as lesões de baixo grau, e aos HPV de baixo risco (KOSS e GOMPEL, 2006; ROSA *et al.*, 2009; RAMOS, 2013).

Na infecção por HPV de alto risco, o DNA episomal pode se integrar ao genoma da célula hospedeira, interferindo no processo de maturação das células basais, gerando as lesões malignas (ROSA *et al.*, 2009; RAMOS, 2013). Entretanto, este quadro não faz parte da história natural da infecção, afinal:

[...] entre aquelas infectadas com o HPV de alto risco, pelo menos 75% nunca desenvolverão lesões. Há fatores imunológicos e moleculares que interferem na evolução de uma lesão. Aproximadamente um terço de todas as lesões intraepiteliais escamosas regridem, 41% persistem, e 25% progridem. Das lesões progressivas, 10% evoluem para carcinoma *in situ* e 1% para câncer invasivo. Dessa forma, três quartos das lesões intraepiteliais escamosas de todos os graus não progridem. Estudos mostram que muitas das infecções pelo HPV são transitórias, a maioria desaparecendo dentro de um ou dois anos. Há uma tendência de persistência das infecções por HPVs de alto risco (BRASIL, 2012b, p. 121).

4 RASTREIO E DIAGNÓSTICO

No início do rastreamento do câncer cervical no Brasil, entre as décadas de 1940 e 1950, o método mais utilizado era a combinação entre os diagnósticos citológico e colposcópico como exames de triagem, e a biópsia como meio de analisar os exames alterados. A partir dos anos 1960, surgiu um novo protocolo, concomitante ao existente, segundo o qual o preventivo de Papanicolaou tomou o papel de destaque e os outros dois exames foram considerados complementares. Na mesma época, motivado pelo aumento do volume de exames, surge a figura do citotécnico, responsável pela primeira leitura e triagem das lâminas de preventivo. Até então, tal leitura era realizada principalmente por médicos residentes e citopatologistas (TEIXEIRA e PUMAR, 2014).

Apenas a partir da criação do Sistema Único de Saúde (SUS), em 1988, pôde-se realizar programas nacionais para a prevenção de câncer, o que ficou a cargo do INCA (TEIXEIRA e PUMAR, 2014). Ainda neste ano, foi estabelecido que o rastreamento do câncer cervical seria realizado em mulheres de 25 a 60 anos, de forma que, após dois exames anuais consecutivos negativos, ele se realizaria a cada 3 anos (INCA, 2006). Com base na VI Conferência Internacional da Mulher de 1995, o Instituto criou o Programa Viva Mulher para o rastreamento de lesões, o qual foi transferido ao Ministério da Saúde em 1998 (TEIXEIRA e PUMAR, 2014). A partir do Programa,

o controle do câncer do colo do útero foi considerado prioridade na Política Nacional de Atenção Oncológica [...] e no Pacto pela Saúde [...]; sendo reafirmado como prioridade do governo em 2011, por meio do Plano Nacional de Fortalecimento da Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer do Colo do Útero, que contempla, em um dos seus eixos, a garantia de qualidade do exame citopatológico (INCA, 2016, p.21).²

O exame citopatológico consiste no preparo de lâminas através da distensão de células esfoliadas. Tal material é obtido pela raspagem da região da ectocérvice pela espátula de Ayre e pelo escovado do canal endocervical. Após a distensão, a lâmina é imediatamente fixada em álcool 95% ou revestida com spray de solução de polietilenoglicol e álcool, a fim de se interromper o processo de autólise. Seguem,

² A Política Nacional de Atenção Oncológica é do ano de 2005, e o Pacto da Saúde, de 2006 (INCA, 2016).

então, para a bateria de coloração de Papanicolaou, sendo posteriormente analisadas ao microscópio óptico (CAPUTO, MOTA e GITIRANA, 2010; BRASIL, 2012).

No ano de 1988, a fim de se unificar as diversas nomenclaturas existentes para o laudo citopatológico, foi organizado um simpósio pelo Instituto Nacional do Câncer dos EUA, na cidade de Bethesda, em Maryland. Esta nova nomenclatura ficou conhecida como o Sistema de Bethesda (*The Bethesda System*) (CARVALHO e QUEIROZ, 2010; NAYAR e WILBUR, 2014).

O Sistema classificou as lesões intraepiteliais escamosas³ em baixo e alto grau (LSIL e HSIL, respectivamente), além de apresentar as atípias de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) e as atípias glandulares de significado indeterminado (AGUS), diagnósticos de incerteza que representaram uma novidade em relação às nomenclaturas pré-existentes. Em uma revisão posterior, a categoria ASCUS foi subdividida em atípias de células escamosas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásico (ASC-US) e atípias em células escamosas de significado indeterminado, em que não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H); por sua vez, a AGUS se dividiu em células glandulares endocervicais atípicas sem outra especificação (AGC-SOE) e células glandulares atípicas provavelmente neoplásicas (AGC-NEO) (CARVALHO e QUEIROZ, 2010; BRASIL, 2012a; ÁZARA, 2014; NAYAR e WILBUR, 2014).

Em 2006, o INCA lançou a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas. Houveram mudanças mínimas entre esta nomenclatura e o Sistema de Bethesda. Dentre estas, é possível citar a mudança de terminologia do AGC-SOE para células epiteliais glandulares endocervicais atípicas de significado indeterminado, provavelmente não neoplásicas; assim como o AGC-NEO, que virou células epiteliais glandulares endocervicais atípicas de significado indeterminado, provavelmente neoplásicas (INCA, 2006; BRASIL, 2012a).

4.1 CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS DA INFECÇÃO POR HIV

³ Lesões precursoras.

Carvalho (2009) afirma que algumas características citológicas da infecção por HIV podem ser visualizadas no exame colpocitológico. Ele descreve a visualização de corpos esféricos muito escuros, esféricos e de contornos regulares, cujo diâmetro varia entre 0,3 e 0,6 micron. O autor os denomina de corpúsculos de AIDS ou corpúsculos G (imagem 4), os quais poderiam ser encontrados tanto fora das células escamosas cianofílicas ou pouco metacromáticas, quanto em qualquer região destas, inclusive junto à suas membranas celular e nuclear. Entretanto, tais corpúsculos se posicionariam como se tendessem a uma invasão do núcleo, no qual aumentariam de tamanho se fragmentariam. Entretanto, há pouquíssima literatura sobre tais critérios, os quais não são reconhecidos pelo Sistema Bethesda (NAYAR e WILBUR, 2014).

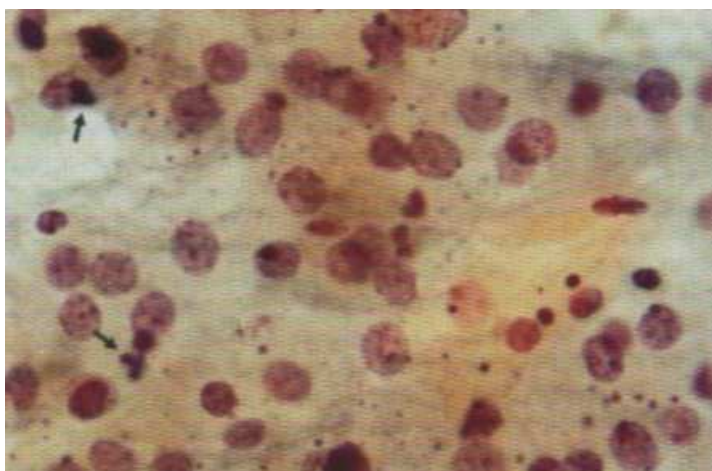


Imagem 4: Corpúsculos de AIDS.

FONTE: CARVALHO (2009).

4.2 CONDUTAS CLÍNICAS

O quadro 1 sintetiza as condutas recomendadas de acordo com o tipo de lesão apresentada no laudo citopatológico. Entretanto, segundo INCA (2006), as atipias celulares em mulheres soropositivas apresentam maior risco de evoluir para quadros

mais graves. Portanto, estas devem ser imediatamente encaminhadas à colposcopia, e a rotina de rastreio se torna anual e vitalícia. Nestas mulheres,

[...] 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 grau 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 (INCA, 2006, p.42).

Quadro 1: Condutas recomendadas para os laudos citopatológicos com lesões.

ASC-US	Repetir a citologia em 6 meses. Em caso de resultado negativo, repetir novamente em 6 meses e seguir a rotina. Em caso de resultado positivo, seguir para a colposcopia e, quando necessário, biópsia.
ASC-H	Realizar a colposcopia. Se houver lesão, fazer a biópsia. Caso a lesão não se apresente, realizar a revisão da lâmina, para a possibilidade de alteração do laudo. Quando este se mantiver, repetir a citologia e a colposcopia em 6 meses. Após duas citologias negativas, seguir a rotina.
AGC-SOE e AGC-NEO	Realizar a colposcopia. Se houver lesão, fazer a biópsia. Caso a lesão não se apresente, realizar imediata coleta do canal endocervical com a escova. Caso seja confirmada as atípicas em células glandulares, realizar a conização.
Células atípicas de origem indefinida	Realizar a colposcopia. Se houver lesão, fazer a biópsia. Se não houver, realizar nova citologia em 3 meses, e seguir a conduta específica para o novo laudo.
LSIL	Repetir citologia em 6 meses. Em caso de resultado negativo, repetir novamente em 6 meses e seguir a rotina. Em caso de resultado positivo, seguir para a colposcopia e, quando necessário, biópsia.
HSIL	Realizar a colposcopia. Realizar a revisão da lâmina quando não houver lesão, repetindo a citologia em 3 meses quando o laudo se mantém. Caso haja lesão, realizar a biópsia ou a excisão ampla da

	zona de transformação, através da Cirurgia de Alta Frequência, de acordo com o caso apresentado.
Adenocarcinoma <i>in situ</i> ou Adenocarcinoma invasor	Realizar a colposcopia. Se houver lesão, fazer a biópsia. Caso não haja, fazer a conização.
HSIL, não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermóide invasor	Realizar a colposcopia. Se houver lesão, fazer a biópsia. Caso não haja, fazer a conização ou, no caso de indícios de invasão, encaminhar a um Centro Especializado de Alta Complexidade.

FONTE: INCA (2006).

4.3 HPV EM MULHERES HIV POSITIVAS

Melo *et al.* (2003), analisaram as doenças mais frequentes no trato genital de 300 mulheres soropositivas para HIV. Dentre as pacientes que se submeteram ao teste de Schiller, 47,4% apresentaram resultado positivo, o que é um sugestivo de lesão cervical. Quanto à citologia, 14,6% das mulheres foram diagnosticadas com neoplasia intraepitelial cervical, somadas aos 12% que apresentaram alguma alteração celular compatível com HPV. Dentre outras anormalidades no quadro citológico, 69% foram diagnosticadas com inflamação, 58% exibiram metaplasia escamosa, um quadro de reparação do epitélio, e 29,6% estavam colonizadas por *Candida sp.*, *Trichomonas vaginalis* ou *Gardnerella vaginalis*.

Ceccato Junior *et al.*(2015), em seu estudo sobre a prevalência da infecção por HPV em mulheres soropositivas ou não para HIV, sendo estudadas 202 e 171 pacientes, respectivamente, relataram que as primeiras possuíam a maior taxa tanto de infecção cervical (55,5% contra 37,1%) quanto de desenvolvimento de lesões intraepiteliais (15,3% contra 2,4%). Verificaram, também, que era mais frequente em tais pacientes a presença dos HPV de alto risco (especialmente o 16, em 11,3% das pacientes HIV-positivas), assim como a ocorrência de múltiplos tipos (6,2%). Para além da análise da sorologia para HIV, foi percebido um menor risco para mulheres de acordo com o avanço da idade, assim como para as casadas e viúvas. Por outro lado, para aquelas com múltiplos parceiros sexuais, o risco elevou-se.

Entiauspe *et al.* (2010), em seu estudo no Rio Grande do Sul com um grupo de 38 mulheres soropositivas para HIV e um com 60 pacientes soronegativas para este vírus, também encontraram maior prevalência do genótipo 16 em ambos os grupos (13,2% nas HIV-positivas e 6,7% nas HIV-negativas). O trabalho também destaca a maior frequência da infecção por tipos oncogênicos dentre as soropositivas (65,2% contra 28,6% das HIV-negativas).

Campos *et al.* (2005) tentaram relacionar os genótipos de HPV à presença ou não do HIV, utilizando um grupo de 41 mulheres infectadas por HIV e um grupo controle de 38 mulheres não infectadas por este vírus, mas não obtiveram relação significativa. Contudo, reforçam os dados dos estudos citados anteriormente, quanto a maior prevalência do tipo 16 em ambos os grupos (10,0% nas HIV-positivas e 44,4% nas HIV-negativas) e quanto à multiplicidade de genótipos dentre as HIV-positivas (50%), evidenciando a frequência entre os tipos 6, 11, e 16 (13%).

Zimmermann *et al.* (2006) relacionaram a contagem de linfócitos T CD4⁺ com o grau das lesões por HPV em laudos histológicos de 87 pacientes positivas para HIV. Entretanto, não encontraram qualquer associação, uma vez que “apesar de o grau de imunossupressão poder contribuir para o desenvolvimento da neoplasia intraepitelial nas pacientes soropositivas, ele não interfere na gravidade, quando a neoplasia já encontra-se instalada” (ZIMMERMMANN *et al.*, 2006, p. 348).

Gaspar *et al.* (2015) elencaram fatores sociodemográficos e clínicos dentre as pacientes HIV-positivas apresentando lesões de alto e baixo grau por HPV ou condiloma. Em seu estudo haviam 152 mulheres soropositivas para o HIV e 672 não-soropositivas. Verificou-se que pacientes não-brancas e de baixa escolaridade eram mais frequentes. Isto condiz com a desigualdade social histórica ligada às questões étnicas em nosso país, assim como a dificuldade no acesso à informações sobre saúde por esta população. Quanto ao estado civil, a frequência de viúvas dentre as soropositivas foi alta, uma vez que a maioria delas possuíram parceiros que desenvolveram a AIDS. O uso de drogas lícitas e ilícitas também foi significativo, o que foi explicado pela recorrência da iniciação sexual precoce, da rejeição aos preservativos, da utilização do pagamento por relações sexuais e da prostituição dentre esta população. Tais fatores se associam aos relatos dos usuários de drogas sobre o efeito destas no aumento do desejo e do desempenho sexual. O risco também foi maior ente mulheres com múltiplos parceiros ou profissionais do sexo, devido à possível maior exposição a

diferentes agentes pela via sexual. Dentre mulheres coinfetadas com o vírus da hepatite C, por fim, a probabilidade foi mais de 10 vezes maior, por este patógeno possuir vias de infecção semelhantes.

Faria *et al.*(2008) compararam a detecção do HPV pela reação em cadeia da polimerase (PCR) com o resultado de laudos citológicos, a fim de avaliar a acuidade da citologia. Seu objeto de estudo foram 109 mulheres soropositivas para HIV. Segundo eles, a citologia é confiável para os resultados positivos, uma vez que foram obtidos 100% de especificidade. Todavia, a sensibilidade foi baixa (15,8%), ou seja, há um maior risco de laudos falso-negativos. Desta forma, os autores sugerem que este exame não é o ideal para o rastreio do HPV dentre estas pacientes. Apesar de tal afirmação, deve-se ter em vista que a presença do HPV (detectável por PCR) é causa necessária para o desenvolvimento de lesões intraepiteliais, mas nem sempre o quadro clínico evolui desta forma. Em um estudo anterior, Souza, Melo e Castro (2001) chegaram a uma conclusão semelhante, a partir de 49 mulheres soropositivas, em relação à histologia, ao compará-la com a PCR. A histopatologia obteve 100% de especificidade, contudo, das 42 pacientes positivas pela PCR, apenas 26 foram diagnosticadas pelo outro método.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante salientar o combate aos estigmas em relação aos indivíduos HIV-positivos. Muito do preconceito que permeou a epidemia em seu surgimento permanece em nossa sociedade, o que é realmente lamentável.

Quanto ao rastreamento citopatológico, é necessária uma maior conscientização das mulheres em geral e, em particular, das imunodeprimidas, a fim de diminuirmos os números de casos de câncer do colo do útero. Tanto o governo pode atuar com uma divulgação mais forte e contínua pelas mídias e com a ampliação do programa de vacinação, como também profissionais da saúde e da educação devem se engajar para expor o risco da infecção por HPV à população em geral.

Para que tal quadro se concretize, também é fundamental a instrução em massa de profissionais capacitados. Isto inclui desde profissionais bem-treinados na confecção das lâminas até à formação de citotécnicos e médicos patologistas, todos com papéis cruciais na saúde pública. É trágico que um câncer que se pode prevenir e com um diagnóstico relativamente barato ainda seja o que mais mata mulheres em uma das regiões do Brasil.

REFERÊNCIAS

ÁZARA, C. Z. S. **Impacto da educação continuada realizada pelo laboratório de monitoramento externo da qualidade na acuidade dos resultados dos exames citopatológicos do colo do útero.** Tese (Doutorado em Ciências da Saúde). Jataí. UFG, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atlas de citopatologia ginecológica. In: **Coleção Técnico em Citopatologia.** Brasília, 2012a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Caderno de referência 1: citopatologia ginecológica. In: **Coleção Técnico em Citopatologia.** Brasília, 2012b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico HIV/AIDS.** Brasília, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **História da AIDS.** Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pagina/2010/257>> Acesso em: 28/09/2016. 2016.

CAMPOS, R. R. *et al.* Prevalência do Papilomavírus Humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.** v.27 , nº 5, 20. p.248 - 256.

CAPUTO, L. F. G.; MOTA, E. M.; GITIRANA, L. B. Técnicas citológicas. In: MOLINARO, E. M.; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde.** Rio de Janeiro. EPSJV; IOC, 2010. p. 189-213. v.2.

CARVALHO, G. **Citologia do trato genital feminino.** 5 ed. Rio de Janeiro. Revinter, 2009. p. 92-93.

CARVALHO, M. C. M. P.; QUEIROZ, A. B. A. Lesões precursoras do câncer cervicouterino: evolução histórica e subsídios para a consulta de enfermagem ginecológica. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem.** v.14, nº 3, jul-set, 2010. p. 617-624.

CECCATO JUNIOR, B. P. *et al.* Prevalência de infecção cervical por Papilomavírus Humano e neoplasia intraepitelial cervical em mulheres HIV-positivas e negativas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v. 37, nº 4, 2015. p. 178-185.

COVILHÃ – Laboratório de Análises Clínicas. **HPV OncoTect**. Disponível em: <<https://www.covilha.labco.eu/Laboratorio/Noticias/>>. Acesso em: 13/11/2016.

DUTRA, C. D. T. **Avaliação do polimorfismo genético das apolipoproteínas A1 e A5 em pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica no Estado do Pará**. Tese (Doutorado em doenças tropicais). Belém. UFPA, 2012.

ENTIAUSPE, L. G. *et al.* Papilomavírus humano: prevalência e genótipos encontrados em mulheres HIV positivas e negativas, em um centro de referência no extremo Sul do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 43, nº 3, maio-jun, 2010. p. 260–263.

FARIA, I. M. *et al.* Acuidade da citologia oncótica para o diagnóstico da infecção pelo HPV no colo uterino de mulheres portadoras do HIV. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v. 30, nº 9, 2008. p. 437- 444.

FREITAS, A. M. M. **Estado da vitamina D e sua relação com doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS em tratamento com antirretrovirais: uma revisão sistemática**. Dissertação (Pós-graduação em nutrição em saúde pública). São Paulo. USP, 2014.

G1. Bem Estar. **Cientistas conseguem ‘desalojar’ HIV para combatê-lo fora do ‘refúgio’**. Disponível em: <<http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2014/07/cientistas-conseguem-desalojar-hiv-para-combate-lo-fora-de-refugio.html>>. Acesso em: 13/11/2016.

GASPAR, J. *et al.* Fatores sociodemográficos e clínicos de mulheres com Papilomavírus Humano e sua associação com o Vírus da Imunodeficiência Humana. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. v. 23, nº1, jan-fev, 2015. p. 74-81.

GOMES, S. F.; SILVA, C. M. Perfil dos idosos infectados pelo HIV/AIDS: uma revisão. **Vitalle – Revista de Ciências da Saúde**. nº. 20.1. Rio Grande, 2008. p. 107-122.

GUERRIERO, I.; AYRES, J. R. C. M.; HEARST, N. Masculinidade e vulnerabilidade ao HIV de homens heterossexuais, São Paulo, SP. **Revista de Saúde Pública**. n°. 36.4, 2002. p. 50-60.

HAMMES, L. S.; NAUD, P. V.; MATOS, J. C. Reconhecimento pela descoberta do Papilomavírus Humano (HPV). **Revista Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. v.28, n°3, 2008. p. 202-204.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas**: recomendações para profissionais de saúde. Rio de Janeiro, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia**. Segunda edição revista e ampliada. Rio de Janeiro, 2016.

IRIA, R.Y. **Papilomavírus Humano e neoplasia cervical uterina**: uma proposta de material educativo. Monografia (Especialização em saúde coletiva e saúde da família). Londrina. Unifil, 2011.

KOSS, L. G.; GOMPEL, C.. **Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas**. Traduzido por: Temístocles Pie de Lima. Rio de Janeiro. Rocca, 2006.

MELO, V. H. *et al.* Problemas ginecológicos mais frequentes em mulheres soropositivas para o HIV. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v.25 , n° 9, 2005. p.661 - 666.

MOTTA, R. S. **Ampliação e confecção do painel sorológico positivo de HIV, destinado ao controle de qualidade de kits para o diagnóstico sorológico do HIV**. Monografia (Pós-graduação em vigilância sanitária). Rio de Janeiro. INCQS/FIOCRUZ, 2016.

NAYAR, R.; WILBUR, D. C. **The Bethesda System for reporting cervical cytology**: definitions, criteria and explanatory notes. 3ed. New York. Springer, 2014.

RAMOS, E. **A importância do teste de captura híbrida 2 no acompanhamento de pacientes tratadas por lesão intraepitelial cervical de alto grau.** Dissertação (Pós-graduação em patologia humana). UFBA; FIOCRUZ, 2013.

ROSA, M. I. *et al.* Papilomavírus Humano e neoplasia cervical. **Cadernos de Saúde Pública.** Rio de Janeiro, 2009. p. 953-964.

SALDANHA, A. A. W. **Vulnerabilidade e construções de enfrentamento da soropositividade ao HIV por mulheres infectadas em relacionamento estável.** Tese (Doutorado em Ciências). Ribeirão Preto. USP, 2008.

SANTOS, O. C. **A invenção de uma epidemia: AIDS, direitos humanos e os grupos mais atingidos.** Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). São Paulo. USP, 2015.

SILVA, E. P. *et al.* Frequência e genotipagem do Papilomavírus Humano em mulheres submetidas à citologia oncológica. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis.** v. 27, nº 1-2, 2015. p. 22-28.

SOUZA, N. S. T.; MELO, V. H.; CASTRO, L. P. F. Diagnóstico pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV⁺: acuidade da histopatologia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.** v. 23, nº 6, 2001. p. 355-361.

STEPHENS, P. R. S. *et al.* Virologia. In: MOLINARO, E. M.; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde.** Rio de Janeiro. EPSJV; IOC, 2010. p. 125-220. v.4.

TEIXEIRA, L. A.; PUMAR, L. Tecnologia e campos disciplinares: os citotécnicos e a implementação do teste de Papanicolaou no Brasil. **Dynamis – Acta Hispanica ad Medicinae Scientiarumque Historiam Illustrandam.** v. 34, nº1. Granada, 2014. p 49-72.

TEVA, A.; FERNANDEZ, J.C.C.; SILVA, V.L. Imunologia. In: MOLINARO, E. M.; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde.** Rio de Janeiro. EPSJV; IOC, 2010. p. 19-124. v.4.

ZIMMERMMANN, J. B. *et al.* Associação entre a contagem de linfócitos T CD4⁺ e a gravidade da neoplasia intra-epitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em

mulheres infectadas pelo HIV. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v. 28, nº 6, 2006. p. 345-351.