

ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS EM MULHERES SEROPOSITIVAS PARA O VIH

Relação com Carga Vírica e Linfócitos T CD4+

ANA PAULA MACHADO, MARINA MOUCHO, JOSÉ MARTINEZ OLIVEIRA, RUI MARQUES, ANTÓNIO MOTA MIRANDA, CONCEIÇÃO SALDANHA, FERNANDO ARAÚJO

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Serviços de Doenças Infecciosas, de Anatomia Patológica e de Imuno-Hemoterapia. Hospital de S. João. Porto

RESUMO

Pretendemos avaliar a carga vírica e contagem de linfócitos T CD4+ em mulheres seropositivas para o VIH, com resultado de citologia normal ou com lesões intraepiteliais cervicais. Foram estudadas 87 mulheres, 26 com citologias normais, 46 com LIEBG e 15 com LIEAG. Em caso de alterações citológicas determinou-se a carga vírica e procedeu-se à contagem de linfócitos T CD4+. As mulheres com citologia normal apresentavam as cargas víricas em circulação mais baixas e as portadoras de LIEAG as mais elevadas. Não foram encontradas diferenças quanto à contagem de linfócitos T CD4+ e o resultado da citologia cérvico-vaginal.

Palavras chave: VIH, carga vírica, linfócitos T CD4+, citologia cérvico-vaginal

SUMMARY

CERVICAL SMEAR, VIRAL LOAD AND T CELL COUNTING IN SEROPOSITIVE HIV WOMEN

The aim of this study was to compare the T cell counting and viral load in seropositive women for HIV with normal cervical smear and intraepithelial lesions. 87 women were studied, 26 with normal smear, 46 with low grade intraepithelial lesions and 15 with high grade intraepithelial lesions. Women with normal smears showed the lowest viral load and high grade lesions the highest. There were no differences between cervical smear result and T cell counting.

Key word: HIV, viral load, T cell CD4+ counting, cervical smear

INTRODUÇÃO

Na vigilância ginecológica das mulheres seropositivas para o vírus da imunodeficiência humana (VIH), a detecção de patologia do colo uterino, nomeadamente lesões intraepiteliais cervicais, é de crucial importância na prevenção de patologia do tracto genital inferior.

Os principais factores de risco conhecidos para lesão intraepitelial cervical são a história de doenças de transmissão sexual, nomeadamente infecção pelo papilomavírus humano (HPV), múltiplos parceiros sexuais e infecção pelo VIH¹. As mulheres seropositivas para o VIH têm risco de desenvolver lesões intraepiteliais cervicais e condilomas

acuminados vulvo-vaginais cinco vezes superior ao das mulheres seronegativas^{2,3}. Para além da infecção pelo VIH, estas mulheres têm muitas vezes comportamentos sexuais de risco e elevada prevalência de infecção pelo HPV⁴⁻⁶. Estes dados sugerem que a infecção pelo VIH, a imunodepressão associada ao VIH ou ambas, aumentam a susceptibilidade à infecção pelo HPV ou alteram a história natural de uma infecção HPV pré-existente.

Estudos efectuados, mostram que a sensibilidade e a especificidade da citologia cérvico-vaginal é similar nas mulheres seropositivas e nas seronegativas^{7,8}, podendo este método ser utilizado da mesma forma para o rastreio de neoplasia intraepitelial cervical nos dois grupos. Na presença de lesão do colo uterino, a orientação terapêutica não deve ser diferente pelo facto de se estar face a seropositividade para o VIH. No entanto, a persistência e a progressão das lesões intraepiteliais após o tratamento é comum nas seropositivas⁹, especialmente na presença de imunodepressão. A incidência de carcinoma invasor do colo uterino é também mais elevada nestas mulheres¹⁰.

Dois dos principais meios de vigilância laboratorial das mulheres seropositivas para o VIH são a contagem de linfócitos T CD4+ e da carga vírica em circulação. A primeira fornece orientações para o diagnóstico diferencial de complicações médicas, é critério de decisão para o início de profilaxia das infecções oportunistas, constitui um factor de prognóstico de progressão da doença e é importante para a decisão do tratamento anti-retrovírico. Em situações de imunodepressão grave encontra-se francamente diminuída. A segunda é factor de prognóstico da progressão da doença, é decisiva para a instituição da terapêutica anti-retrovírica e permite avaliar a resposta ao tratamento¹¹.

Com este estudo pretendemos avaliar carga vírica e a contagem de linfócitos T CD4+ nas mulheres seropositivas para o VIH, frequentadoras da consulta de Ginecologia, e com resultado de citologia normal ou citologia com lesões intraepiteliais cervicais de baixo e alto grau (LIEBG e LIEAG).

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Foram observadas 215 pacientes seropositivas para o VIH, frequentadoras da consulta de Ginecologia do Hospital de S. João do Porto, no período compreendido entre Janeiro de 1995 e Fevereiro de 2001.

Estas pacientes foram orientadas para a consulta de Ginecologia pelo Serviço de Doenças Infecciosas, onde se encontram em vigilância clínica.

Foram recolhidas informações relativas a idade da mulher, tipo de vírus, forma de transmissão, resultado de citologia cérvico-vaginal, carga vírica em circulação e contagem de linfócitos T CD4+.

A forma de transmissão foi classificada como parentérica nos casos de consumo de drogas ilícitas por via endovenosa e sexual nas situações de contacto com parceiro sexual seropositivo ou nas mulheres com múltiplos parceiros sexuais sem outra forma aparente de contágio.

Foi considerada alteração citológica o resultado da citologia cérvico-vaginal mais grave que cada doente apresentou no período considerado. Neste estudo só foram avaliados os resultados normais, LIEBG e LIEAG. Foram determinadas a carga vírica e a contagem de linfócitos T CD4+ na data da alteração citológica.

As mulheres portadoras de um resultado citológico normal, foram as que apresentaram este resultado sistematicamente em todas as colheitas. A determinação da sua carga vírica e contagem de linfócitos T CD4+ foi efectuada na data da última colheita para citologia cérvico-vaginal.

A carga vírica em circulação foi determinada pela técnica de reacção em cadeia da polimerase (PCR – ARN VIH).

Os dados foram informatizados e analisados usando o programa Epi Info, versão 6.02¹². Compararam-se proporções com o teste de Qui-quadrado e variáveis contínuas por análise de variância ou pelo teste Kruskal-Wallis, de acordo com as características da distribuição. Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão (DP).

RESULTADOS

Foram observadas 215 pacientes em consulta, com a média de idade de 34,0 anos (\pm 10,7), com amplitude de variação entre 14 e 65 anos. 192 eram seropositivas para o VIH1 (89,7%) e 22 (10,3%) para o VIH2. A transmissão do vírus foi efectuada por via parentérica em 72 mulheres (34,1%), por via sexual em 134 (63,5%), por transfusão sanguínea em 3 (1,4%), por transmissão vertical em 1 (0,4%) e por procedimento invasivo em 1 (0,4%).

Das 215 pacientes frequentadoras da consulta, foram analisados os dados referentes a 87 casos, 26 que apresentavam citologias normais e 61 com alterações citológicas intraepiteliais cervicais (46 LIEBG e 15 LIEAG) (Quadro I).

Quadro I – Distribuição dos resultados das citologias cérvico-vaginais

Citologia	n	%
Normal	26	14,9
ASCUS	15	8,6
LIEBG	46	26,3
LIEAG	15	8,6
Inflamação	34	19,4
Infecções	16	9,2
Para/hiperqueratose	23	13,1

Foram encontradas diferenças significativas na média de idade por resultado citológico, sendo as mulheres mais novas as portadoras de citologia com LIEBG com 29,8 anos ($\pm 9,8$) e as mais velhas as portadoras de citologia normal com 40,3 anos ($\pm 12,3$) ($p=0,0006$) (Quadro II). Os resultados das citologias foram significativamente diferentes para os dois tipos de vírus, sendo o VIH1 mais prevalente nas portadoras de LIEBG e LIEAG e o VIH2 nas mulheres com citologias normais ($p=0,01$). Não foram encontradas diferenças entre a forma de transmissão do vírus e os resultados da citologia cérvico-vaginal (Quadro II).

Quadro II - Distribuição de idade e forma de transmissão do VIH por resultado da citologia cérvico-vaginal

Citologia	Idade (anos)		Transmissão (%)	
	Média (\pm DP)	Ampl. variação	Parentérica	Sexual
Normal	40,3 (12,3)	21 - 60	17,2	36,4
LIEBG	29,8 (9,8)	14 - 62	58,6	49,1
LIEAG	36,3 (10,2)	21 - 57	24,1	14,5
		$p=0,0006$		$p=0,2$

As mulheres seropositivas para o VIH1 tinham uma carga vírica média em circulação de 123295 cópias/ml, significativamente mais elevada que as portadoras do VIH2 com 2517 cópias/ml ($p=0,000007$). Sete mulheres seropositivas para o VIH2 não apresentavam vírus em circulação.

No Quadro III podem ser observadas as cargas víricas médias por resultado citológico. As pacientes portadoras de citologia normal apresentam a menor carga vírica em circulação e as pacientes com LIEAG têm a carga vírica mais elevada ($p=0,03$). Estratificando para o tipo de vírus, não se encontraram diferenças significativas entre a carga vírica média e o resultado citológico nem nas portadoras do VIH1 nem nas portadoras do VIH2. Avaliando a forma de transmissão, verificamos que nas mulheres com transmissão do vírus por via parentérica não existem diferenças significativas na carga vírica em circulação por resultado citológico, enquanto que nas mulheres cuja transmissão foi a via sexual, as portadoras de citologia normal têm a carga vírica média mais baixa e as mulheres com LIEAG a mais elevada ($p=0,04$) (Figura 1).

Quadro III - Distribuição da carga vírica média e concentração média de linfócitos T CD4+ por resultado da citologia cérvico-vaginal

Citologia	Carga vírica (cópias/ml) (\pm DP)	Linfócitos T CD4+/mm ³ (\pm DP)
Normal	102923 (242929)	342,6 (255,6)
LIEBG	133021 (244270)	404,4 (279,4)
LIEAG	158041 (243503)	273,9 (319,8)
	$p=0,03$	$p=0,1$

A contagem média de linfócitos T CD4+ não foi significativamente diferente para os dois tipos de vírus, com 376,1/mm³ ($\pm 282,8$) para o VIH1 e 372,2/mm³ ($\pm 275,0$) para

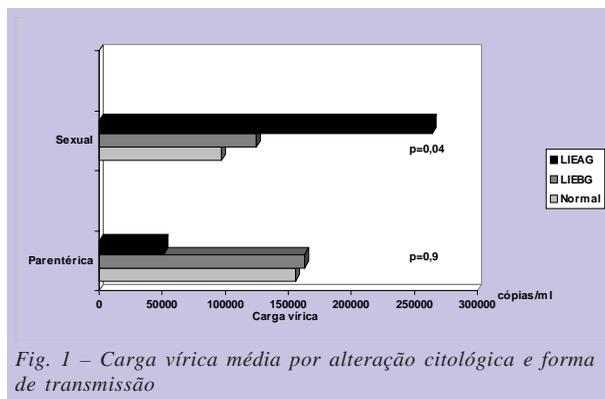


Fig. 1 - Carga vírica média por alteração citológica e forma de transmissão

o VIH2. Não foram encontradas diferenças entre a contagem média de linfócitos T CD4+ e o resultado citológico (Quadro III). Estratificando quer para o tipo de vírus quer para a forma de transmissão, as diferenças encontradas mantiveram-se não significativas (Figura 2).

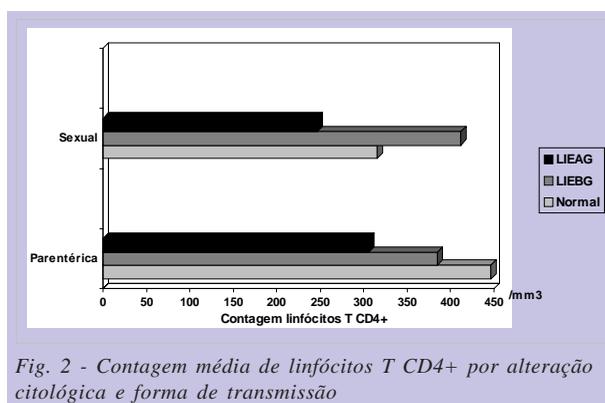


Fig. 2 - Contagem média de linfócitos T CD4+ por alteração citológica e forma de transmissão

DISCUSSÃO

As alterações citológicas intraepiteliais cervicais encontram-se com uma prevalência elevada nas mulheres seropositivas para o VIH. Neste estudo a prevalência de LIEBG foi de 26,3% e de LIEAG de 8,6%, valores muito superiores aos habitualmente encontrados¹³. A presença deste tipo de alterações na citologia cérvico-vaginal, pelo risco de progressão para lesões mais graves, tem importância prognóstica na doença subjacente. O carcinoma invasor do colo uterino é, desde 1993, considerado pelo Centers for Disease Control and Prevention como doença definidora de SIDA, nas mulheres seropositivas.

As mulheres portadoras do VIH1 tinham significativamente mais alterações citológicas do que as seropositivas para o VIH2, o que pode estar de acordo com o comportamento de maior agressividade do primeiro vírus e com sua interação, potencialmente grave, com a infecção por HPV ao nível do colo uterino. A infecção cervical pelo HPV é considerada a principal causa de carcinoma invasor e suas

lesões precursoras^{14,15}. A prevalência de infecção pelo HPV é mais comum nas mulheres seropositivas, particularmente nas imunodeprimidas, com contagens baixas de linfócitos T CD4+ e cargas víricas elevadas em circulação¹⁶.

Neste estudo não encontramos diferença entre a forma de transmissão do vírus e os resultados citológicos. Este facto pode ser parcialmente explicado pela classificação da forma de transmissão. As mulheres incluídas no grupo de transmissão por via parentérica foram as consumidoras de drogas ilícitas por via endovenosa. Nestas situações em que o ambiente social é francamente desfavorável, a promiscuidade sexual, nomeadamente a prostituição, encontra-se com uma frequência elevada. A aquisição de doenças de transmissão sexual e do próprio VIH por esta via é frequente, pelo que nestas circunstâncias poderemos ter um viés de má classificação, se a aquisição da infecção pelo vírus foi por via sexual e não parentérica. Por este motivo, o número de mulheres com transmissão por via sexual parece-nos poder estar subvalorizado. No entanto há autores que defendem que a forma de transmissão do VIH não é influenciadora da aquisição ou progressão da doença do tracto genital inferior¹.

Quando avaliamos a carga vírica média em circulação, verificamos que ela foi mais elevada nas mulheres com lesões citológicas mais graves, nomeadamente LIEAG. Este achado pode estar de acordo com uma fase mais avançada da doença.

As portadoras do VIH1 apresentavam também uma maior viremia relativamente às seropositivas VIH2, o que pode ser explicado pelo diferente comportamento e repercussão imunológica dos dois vírus.

Pelo facto da técnica de PCR para determinação da carga vírica só ter estado disponível a partir de 1996, houve perda de informação quanto à viremia para os casos de 1995 e alguns de 1996. Esta situação conjuntamente com a diminuição da amostra, quando foi efectuada a estratificação da carga vírica média de acordo com o resultado citológico e o tipo de vírus, pode explicar as diferenças não significativas. É necessário aumentar o número de casos para avaliarmos o comportamento a quando do ajustamento para estas variáveis.

Ao contrário do que vem referido na literatura¹ não encontramos diferenças entre a contagem média de linfócitos T CD4+ e as alterações citológicas. Acreditamos que com o aumento da casuística o efeito da imunodepressão tenha repercussões numéricas mais marcadas.

A elevada prevalência de lesões do colo uterino nestas pacientes torna fundamental a implementação de um rastreio citológico cérvico-vaginal periódico, com inter-

valos curtos, independentemente do estado imunológico, com o objectivo de detectar precocemente a patologia do tracto genital inferior.

BIBLIOGRAFIA

1. LaGUARDIA KD: HIV infection in women – other sexually transmitted disease: cervical intraepithelial neoplasia. Churchill Livingstone 1993
2. SUN X-W, KUHN L, ELLERBROCK TV et al: Human Papillomavirus infection in women infected with the Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med* 1997;337:1343-9
3. MANDELBLATT JS, FAHS M, GARIBALDI K et al: Association between HIV infection and cervical neoplasia: Implications for clinical care of women at risk for both conditions. *AIDS* 1992;6:173-178
4. PALEFSKY JM, MINKOFF H, KALISH LA et al: Cervical human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:226-36
5. SUN XW, KUHN L, ELLERBROCK TV et al: Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:1343-9
6. WILLIAMS AB, DARRAGH TM, VRANIZAN K et al: Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1994;83:205-11
7. WRIGHT TC, KOULOS J, SCHNOLL F 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;84:591-597
8. KORN AP, AUTRY M, DEREMER PA et al: Sensivity of Papanicolaou smear in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1994;83:401-404
9. HEARD I et al: Papanicolaou smear in human immunodeficiency virus-seropositive women during follow-up. *Obstet Gynecol* 1995;84:749-753
10. LIPPINCOTT and WILKINS: HIV and pregnancy- Gynecologic care of Women infected with HIV. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44(2)
11. MARQUES R, MOUCHO M, GOMES H, MIRANDA AM. Guia prático de acompanhamento da grávida infectada pelo VIH. *Permanyer Portugal* 2001
12. DEAN AG, DEAN JA, COULOMBIER D et al: Epi Info, Version 6: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Center of Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, U.S.A. 1994
13. JONES BA, DAVEY DD: Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:672-681
14. KOUTSKY LA, HOLMES KK, CRITCHLOW CW, STEVENS CE, PAAVONEN J, BECKMANN AM et al: A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992;327:1272-8
15. MUNOZ N, BOSH FX, DE SANJOSE S, TAFUR L et al: The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:743-9
16. JAMIESON DJ, DUERR A, BURK R 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;186:21-27