

Lesões cervicais de baixo e alto grau em adolescentes soropositivas para o HIV

Low and high-grade cervical lesions among HIV-infected adolescents

Janette Rodrigues Campos¹
Gustavo Alvarenga Rocha²
Victor Hugo Melo³

Palavras-chave

Colo do útero
Neoplasia intra-epitelial cervical
HIV
Adolescente

Keywords

Cervix uteri
Cervical intraepithelial neoplasia
HIV
Adolescent

Resumo

Foi realizada uma revisão da literatura sobre a incidência de lesões intraepiteliais escamosas de baixo e de alto grau em adolescentes soropositivas para o HIV. Os estudos mostraram diferenças na incidência dessas lesões nas pacientes adultas soropositivas (13 a 30% de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau; 1 a 32,6% de alto grau), nas adolescentes com sorologia desconhecida para o HIV (5,7 a 20% de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau; 0 a 4,8% de alto grau) e nas adolescentes soropositivas para o HIV (19,5 a 55% de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau; 4,8 a 21,5% de alto grau). Comentou-se sobre as diferenças na positividade para o HPV em adolescentes HIV positivo e negativo. As recomendações atuais sobre o rastreamento do câncer cervical e a conduta nas alterações cervicais em adolescentes foram revistas.

Abstract

We performed a review of literature on the incidence of low-grade squamous intraepithelial lesion and high-grade squamous intraepithelial lesion in adolescents seropositive for the human immunodeficiency virus (HIV). The studies showed differences in the incidence of these lesions in seropositive adult patients (13 to 30% of low-grade squamous intraepithelial lesion; 1 to 32.6% of high-grade squamous intraepithelial lesion), in adolescents with unknown HIV serology (5.7 to 20% of low-grade squamous intraepithelial lesion; 0 to 4.8% of high-grade squamous intraepithelial lesion) and in adolescents seropositive for HIV (19.5 to 55% of low-grade squamous intraepithelial lesion; 4.8 to 21.5% of high-grade squamous intraepithelial lesion). We commented on the differences in positivity for the Human Papilloma Virus (HPV) in HIV positive and negative adolescents. Current recommendations on the screening of cervical cancer and management of cervical abnormalities in adolescents were reviewed.

¹ Mestre em Ginecologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Ginecologista da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Mestre em Medicina pela Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; Coordenador da Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia do Instituto de Pesquisa e Ensino Médico (Ipemed) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Professor-associado da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG); Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Janette Rodrigues Campos – Rua Tomaz Gonzaga, 802/404 – CEP: 30180140 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: janettercampos@gmail.com

Introdução

Estimativas para 2010 da *Joint United Nations Program on HIV/AIDS* (UNAIDS) sugeriram que mais de 1 milhão de novas infecções pelo HIV ocorrerão no grupo de 15 a 24 anos a cada ano, representando mais de 40% das novas infecções no mundo. As adolescentes representam uma parcela significativa dessas novas infecções. A África subsaariana contém quase dois terços dos jovens vivendo com o HIV/AIDS (6,2 milhões), com 76% deles sendo mulheres¹ (D).

No Brasil, a prevalência de mulheres entre 15 a 24 anos, infectadas pelo HIV, em 2006, foi de 0,28%, similar à de 2004. Uma análise dos casos de AIDS no Brasil, de acordo com o sexo, mostra incidência em 2008 de 22,3 casos por 100.000 habitantes em homens e 14,2 casos por 100.000 habitantes em mulheres. Entretanto, no grupo de 13 a 19 anos, o número de casos de AIDS é maior entre as mulheres, com uma proporção de 0,8:1 (mulheres:homens), em 2008² (D).

Diversos estudos mostraram incidência/prevalência aumentada de lesões intraepiteliais cervicais em pacientes positivas para o HIV, variando de 13 a 30% para lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e de 1 a 32,6% para lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)³⁻⁸ (C, B, C, C, C, C), como pode ser visto na Tabela 1. Um estudo africano recente, realizado por Koffi et al.⁸ (C), encontrou incidência 2,4 vezes maior dessas lesões entre mulheres soropositivas, comparadas às soronegativas (36,4% de lesões intraepiteliais cervicais em pacientes soropositivas e 14,8% em soronegativas). Essa diferença é atribuída ao impacto do HIV sobre o sistema imunológico, o que facilita o dano pelo HPV (papilomavírus humano). As mulheres jovens são mais suscetíveis à infecção cervical devido à imaturidade da cérvix, pois parece que o HPV tem mais acesso às células basais do epitélio em diferenciação. Moscicki et al.⁹ (B) concordam que a metaplasia escamosa cervical das adolescentes pode aumentar a vulnerabilidade ao desenvolvimento de infecção persistente pelo HPV e/ou doença.

Uma coorte acompanhada por Boardman et al.¹⁰ (B), no entanto, encontrou risco similar para neoplasia intraepitelial cervical grau 2 (NIC 2), ou pior, entre 72 mulheres soropositivas para

o HIV (15,2%) com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) ou LSIL comparadas a 360 mulheres soronegativas (13,3%) (OR=1,17; IC95% 0,58–2,39). Em uma análise subsequente das pacientes soropositivas com contagem de células CD4+ conhecida, a prevalência de NIC 2 ou lesão mais avançada à biópsia pareceu se intensificar com o aumento da imunossupressão, mas esse resultado não teve significância estatística pelo pequeno tamanho da amostra. Os autores sugerem que o status HIV isoladamente não confere risco significativo aumentado de doença e comentam sobre a necessidade de investigação adicional do papel do grau de imunossupressão no controle das mulheres infectadas pelo HIV.

Não existem muitas publicações sobre o comportamento do HPV em adolescentes positivas para o HIV, nem sobre a incidência de lesões intraepiteliais cervicais nesse grupo de pacientes. O objetivo desta revisão foi pesquisar a incidência/prevalência de lesões intraepiteliais cervicais em adolescentes infectadas pelo HIV, comparando-as com a incidência/prevalência dessas lesões em adolescentes de sorologia desconhecida e em mulheres soropositivas para o HIV, de qualquer idade. Ao mesmo tempo, propõe-se avaliar as recomendações atuais para rastreamento e tratamento dessas lesões entre as adolescentes em geral.

Métodos

Foram utilizados como bases de dados MEDLINE, LILACS e PubMed, inicialmente sem delimitação de período. As palavras-chaves para pesquisa foram, em inglês, *cervical lesion, cervical intraepithelial neoplasia, adolescent, HIV*, e, em português, colo do útero, neoplasia intraepitelial cervical, adolescente, HIV. Realizou-se uma busca por artigos nacionais e internacionais (nos idiomas inglês, francês, português e espanhol) das melhores evidências científicas disponíveis, tomando como base seus títulos e resumos e, quando relacionados ao assunto, buscou-se o texto completo, os quais foram classificados de acordo com seu nível e grau de recomendação.

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos foram: artigos publicados em inglês, francês, espanhol e português,

Tabela 1 - Incidência/prevalência de lesões intraepiteliais cervicais em mulheres infectadas pelo HIV

Autores, ano de publicação e grau de recomendação	Total de pacientes	Faixa etária (anos)	LSIL (%)	HSIL (%)
Parham et al., 2006 ³ (C)	150	23 a 49	23,3	32,6
Massad et al., 2008 ⁴ (B)	1931	-	13,0	1,0
Yamada et al., 2008 ⁵ (C)	155	16 a 61	21	5,8
Agaba et al., 2009 ⁶ (C)	369	21 a 60	15,18	13,8
Firnhaber et al., 2010 ⁷ (C)	1010	18 a 65	23,5	18,0
Koffi et al., 2010 ⁸ (C)	250	20 a 61	30,0	6,4

LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; HSIL: lesão intraepitelial escamosa de alto grau.

relacionados ao tema da presente revisão; estudos mostrando incidência/prevalência de lesões intraepiteliais cervicais em pacientes positivas para o HIV, independentemente da idade; estudos mostrando incidência/prevalência de lesões intraepiteliais cervicais em adolescentes, independentemente da sorologia para o HIV; estudos mostrando incidência/prevalência de lesões intraepiteliais cervicais em adolescentes positivas para o HIV e foram priorizados artigos com as melhores evidências científicas (metanálises, ensaios clínicos randomizados e coortes controladas). Os critérios de exclusão dos artigos foram: aqueles com conclusões ambíguas ou incoerentes; que não respondiam ao objetivo da revisão e que não puderam ser obtidos na sua íntegra.

Ao buscar com as palavras-chave *cervical intraepithelial neoplasia incidence e adolescent*, foram encontradas 635 referências. Após ser limitado aos últimos dez anos, encontrou-se 65 referências, sendo selecionadas 19 para análise. Após seleção inicial dos artigos, realizou-se nova busca, incluindo a palavra-chave HIV. Foram encontrados outros 79 artigos, dos quais foram selecionados 20 para análise. Ao final do processo, restaram 34 artigos, os quais foram incluídos na presente revisão. Deu-se prioridade, na medida do possível, aos artigos mais recentes, já que eles expõem aplicabilidades mais coerentes com a prática atual, aqueles com o melhor nível de evidência, e às revisões, narrativas e consensos de sociedades médicas baseadas em evidências.

Lesões intraepiteliais cervicais em adolescentes

Rosenfeld et al.¹¹ (C), em 1989, estudaram esfregaços cervicais de 241 adolescentes sexualmente ativas entre 13 e 21 anos, que buscaram atendimento ginecológico no Ambulatório de Adolescentes do *Montefiore Medical Center*, Bronx, Nova Iorque. Os autores encontraram 8,3% de esfregaços de Papanicolaou anormais com atipia, coilocitose ou LSIL. Não foram encontrados casos de HSIL. Dessas 241 adolescentes estudadas, 94 (39%) foram positivas para o HPV (tipos 6/11, 16 e 18) e 147 não estavam infectadas pelo HPV. Anormalidades citológicas foram detectadas em 17% das infectadas por HPV e em 2,7% das não infectadas pelo HPV. O HPV emergiu como um patógeno comum nas adolescentes, aumentando o risco para anormalidades epiteliais cervicais nas pacientes infectadas.

Jamison et al.¹² (C) estudaram uma população de 634 pacientes entre 12 e 18 anos, atendidas em três clínicas urbanas de Denver, no Colorado. A infecção por HPV foi a doença sexualmente transmissível (DST) mais comum nessa população, afetando 15,6% das pacientes. Os autores detectaram 10% de LSIL e também não acharam HSIL. As pacientes, nas quais o DNA do HPV foi

detectado, tiveram maiores taxas de LSIL do que as pacientes negativas para o HPV (24 *versus* 7%; $p < 0,0001$).

Edelman et al.¹³ (B) estudaram 271 adolescentes entre 13 e 22 anos de uma clínica urbana administrada pela Divisão de Medicina do Adolescente do *Montefiore Medical Center*, Bronx, Nova Iorque, e encontraram maior frequência de alterações entre elas, quando comparadas aos esfregaços citológicos de 29.295 mulheres adultas examinadas pelo Laboratório de Citologia do *Montefiore Medical Center*, em 1995. Detectou-se 20,7% de anormalidade nos esfregaços de Papanicolaou – 12,2% de ASCUS, 7,7% de LSIL e 0,7% de HSIL entre as adolescentes –, comparadas à 13,2% de anormalidade – 9,9% de ASCUS, 2,5% de LSIL, 0,6% de HSIL e 0,2% de carcinoma – nas mulheres adultas ($p < 0,0002$).

A coorte de Wright et al.¹⁴ (B) encontrou incidência de 5,7% de LSIL e de 0,7% de HSIL na avaliação de 10.090 resultados de Papanicolaou em adolescentes. A equipe acompanhou 477 adolescentes com anormalidades citológicas (422 com LSIL e 55 com HSIL). Após três anos, 31,3% das pacientes com LSIL e 31% das pacientes com HSIL tiveram progressão da lesão. Esse estudo mostrou que as adolescentes não só apresentaram alta incidência de NIC 2 ou mais, mas também que a história natural da sua doença foi similar à das adultas. Portanto, os autores não concordaram com a sugestão de minimizar o *screening* e o tratamento das anormalidades em adolescentes.

A Tabela 2 apresenta uma síntese dos resultados encontrados nesses estudos.

Lesões intraepiteliais cervicais em adolescentes infectadas pelo hiv

Estudo retrospectivo de 62 adolescentes (13 a 21 anos) de New Orleans, infectadas pelo HIV, encontrou 55% de LSIL e 8,06% de HSIL. Vinte e uma pacientes (33,4%) foram classificadas como progressoras, pois mudaram de um resultado de Papanicolaou normal para SIL ou de LSIL para HSIL¹⁵ (C).

Calore et al.¹⁶ (C) estudaram esfregaços cervicais de 82 adolescentes HIV positivas (13 a 21 anos), buscando evidência citológica de neoplasias intraepiteliais cervicais. Vinte e uma

Tabela 2 - Incidência/prevalência de lesões intraepiteliais cervicais em adolescentes

Autores, ano de publicação e grau de recomendação	Total de pacientes	LSIL (%)	HSIL (%)
Rosenfeld et al., 1989 ¹¹ (C)	241	8,3	0
Jamison et al., 1995 ¹² (C)	631	10,0	0
Edelman et al., 1999 ¹³ (B)	271	7,7	0,7
Wright et al., 2005 ¹⁴ (B)	10.090	5,7	0,7

LSIL: lesão escamosa intraepitelial de baixo grau; HSIL: lesão escamosa intraepitelial de alto grau.

(25,6%) delas mostraram infecção por HPV e SIL; 16 (19,5%) adolescentes tinham LSIL e 5 apresentaram HSIL (6,1%).

O estudo multicêntrico americano *Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health* (REACH) comparou 172 adolescentes HIV positivas a 84 HIV negativas (256 adolescentes) entre 13 a 18 anos. As HIV positivas apresentaram 21,5% de HSIL ao final do seguimento, comparadas a 4,8% de HSIL entre as com HIV negativo (HR=4,5; IC95% 1,61–12,64, p=0,0043). As pacientes com HPV apresentaram risco sete vezes maior de HSIL, em relação às sem HPV (HR=7,02; IC95% 2,48–19,91, p=0,0002). A terapia antirretroviral não foi um importante preditor de HSIL. Entretanto, somente 41% das adolescentes com prescrição de HAART (*Highly Active Antiretroviral Treatment*) foram completamente aderentes ao regime de tratamento. Das 125 pacientes com citologia normal ao início do estudo, 22,4% das HIV infectadas e 20,0% das HIV não infectadas desenvolveram LSIL durante o seguimento (p=0,75)¹⁷ (B).

Massad et al.¹⁸ (B) apresentaram os resultados de citologias e biópsias de 132 adolescentes (45 soropositivas e 87 soronegativas para o HIV), acompanhadas por três anos, em estudo multicêntrico prospectivo. A incidência de HSIL/NIC 2 ou 3 foi de 4,8% nas pacientes soropositivas e de 1,6% nas soronegativas, mas as diferenças entre os grupos não foram significantes (RR=3,1; IC95% 0,76–12,74; p=0,13). Nenhum caso de câncer foi encontrado nas adolescentes durante o estudo. As adolescentes soropositivas foram mais propensas a ter citologia anormal de qualquer grau (53% das soropositivas para o HIV *versus* 30% das soronegativas; p=0,01). Não houve diferença na prevalência de ASCUS, mas LSIL foi mais comum nas soropositivas (24 *versus* 6%; p=0,004).

A Tabela 3 apresenta uma síntese dos achados da literatura sobre a frequência das lesões intraepiteliais cervicais em adolescentes infectadas pelo HIV.

Diferenças na frequência de HPV

Yamada et al.⁵ (C) estudaram 488 mulheres em Nairobi, sendo 155 (32%) soropositivas para o HIV. O HPV foi detectado em 100% das mulheres HIV positivas, com idades entre 17 a

19 anos; em 58% das soropositivas entre 20 a 24 anos; e 43 a 56% das soropositivas com mais de 25 anos. Nas soronegativas, o HPV foi detectado em 44% das adolescentes entre 17 a 19 anos; em 25% das mulheres entre 20 a 24 anos e em 10 a 15% daquelas com mais de 25 anos. A infecção pelo HPV diminuiu significativamente de acordo com a idade nas soronegativas para o HIV (p=0,002), mas tal tendência não foi significativamente confirmada nas soropositivas. A infecção pelo HPV aumentou com as menores contagens de linfócitos T CD4+ e com os maiores níveis de carga viral do HIV. A HSIL foi fortemente associada com infecção pelos HPVs de alto risco e baixa contagem de células T CD4+. O *Odds Ratio* ajustado por idade para HSIL em mulheres HIV positivas *versus* HIV negativas foi de 16,6.

Dados de coorte do REACH mostraram que, de 133 adolescentes HIV positivas, 77,4% (103) comparadas a 54,5% (30) HIV negativas foram positivas para o HPV (RR=1,4; IC95% 1,1–1,8). O risco foi significativo para os tipos de HPV de alto risco (RR=1,8; IC95% 1,2–2,7), mas não para os de baixo (RR=1,2; IC95% 0,4–3,9). Entre as pacientes com HPV, 21 (70%) HIV negativas tiveram achados citológicos normais, comparadas a 29 (29,9%) HIV positivas (RR=0,4; IC95% 0,3–0,6; p<0,001). A análise multivariada mostrou que a infecção pelo HIV foi um risco significativo para a infecção pelo HPV (OR=3,3; IC5% 1,6–6,7) e SIL (OR=4,7; IC95% 1,8–14,8), mas a contagem de células T CD4+ e a carga viral não foram associadas significativamente com a infecção pelo HPV ou com lesões intraepiteliais escamosas. O estudo concluiu que a infecção pelo HIV pode aumentar a proliferação do HPV, por meio de mecanismos diversos da imunossupressão provocada pela depleção das células T CD4+, particularmente no início do curso da infecção do HIV⁹ (B).

Outra coorte do REACH analisou as taxas e os fatores de risco para a persistência dos tipos de HPV entre adolescentes infectadas e não infectadas pelo HIV. O Grupo HIV positivo tinha comportamento sexual de maior risco no início do estudo, incluindo coitarca mais precoce (p=0,051) e maior número de parceiros sexuais (p=0,002). À época do recrutamento, 125 pacientes não tinham infecção pelo HPV (61 HIV positivo e 64 HIV negativo) e a diferença no tempo médio para a primeira infecção pelo HPV entre esses grupos não era significativa (518 *versus* 517 dias). A incidência de infecção pelo HPV em dois anos para esses grupos combinados foi de 62% e a incidência no fim do seguimento foi de 67%. A alta incidência da infecção pelo HPV foi similar entre as adolescentes HIV positivas e HIV negativas, e foi semelhante à relatada para populações de adolescentes, condizendo com as altas taxas de novos parceiros sexuais. O *clearance* dos tipos de HPV iniciais ocorreu para 59% das pacientes HIV positivas e 75,9% das pacientes HIV nega-

Tabela 3 - Incidência/prevalência de lesões intraepiteliais cervicais em adolescentes infectadas pelo HIV

Autores, ano de publicação e grau de recomendação	Total de pacientes	LSIL (%)	HSIL (%)
Clark et al., 1996 ¹⁵ (C)	62	55,0	8,1
Calore et al., 1998 ¹⁶ (C)	82	19,5	6,1
Moscicki et al., 2004 ¹⁷ (B)	172	22,4	21,5
Massad et al., 2008 ¹⁸ (B)	45	24	4,8

LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; HSIL: lesão intraepitelial escamosa de alto grau.

tivas, até o final do seguimento. O tempo médio para *clearance* foi maior para as HIV positivas do que para as HIV negativas (689 dias *versus* 403 dias, $p < 0,0001$)¹⁹ (B).

O mesmo estudo analisou separadamente as pacientes HIV positivas com contagem de linfócitos T CD4+ normal (≥ 500 células/mm³), comparadas às soronegativas. A regressão multivariada mostrou que o *status* HIV negativo foi preditor independente do *clearance* do HPV (HR=1,60; IC95% 1,11–2,29; $p=0,012$). Isso sugere que o HIV pode interagir com o HPV não só por meio da imunossupressão pela baixa contagem de células T CD4+, como também por meio das respostas alteradas das citocinas¹⁹ (B).

Um estudo, que analisou as secreções cervicais de adolescentes, mostrou níveis de interleucinas (IL-10 e IL-12) significativamente mais elevados em pacientes HIV positivas, comparadas às HIV negativas. Os resultados encontrados para IL-10 (118,2 *versus* 34,5 pg/mL; $p=0,002$) e IL-12 (175,5 *versus* 85,1; $p=0,03$) puderam também prever a infecção mais frequente pelo HPV, entre as adolescentes HIV positivas, em relação às HIV negativas. Os achados mostraram que a história natural da infecção pelo HPV é influenciada pela presença do HIV, mesmo nos estágios precoces desta infecção. A persistência prolongada do HPV observada nas adolescentes infectadas pelo HIV, que são relativamente saudáveis, enfatiza a importância da prevenção da infecção pelo HPV. O estudo sugere que *trials* de vacinas para a prevenção do HPV deveriam ser direcionadas às adolescentes HIV positivo²⁰ (C).

O rastreamento do câncer cervical

A *American Cancer Society* (*guidelines* de 2011) recomenda o início do *screening* do câncer do colo uterino (Papanicolaou) após três anos do início da atividade sexual, aos 21 anos ou o que ocorrer primeiro. Também observa que as mulheres imunocomprometidas, como as portadoras do HIV, deveriam ser submetidas a duas citologias no primeiro ano após o diagnóstico da infecção e, anualmente, a partir do segundo ano²¹ (D).

Em novembro de 2009, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) modificou as recomendações para rastreamento de câncer cervical, recomendando o início do *screening* (Papanicolaou) aos 21 anos para todas as mulheres. A meta é minimizar a ansiedade e despesas relacionadas a testes desnecessários e adicionais em adolescentes com resultado anormal, pois essas pacientes usualmente mostram regressão espontânea da lesão e não requerem procedimentos adicionais²² (D). Dados da Vigilância Epidemiológica Americana, de 1975 a 2007, mostraram que mulheres entre 15 a 19 anos apresentaram in-

cidência de câncer cervical de um a dois casos por um milhão de adolescentes rastreadas²³ (D).

O ACOG não estabelece uma diferença na idade de início do *screening* citológico para mulheres HIV positivas, mas recomenda que o rastreamento nessas mulheres seja mais frequente do que o sugerido para a população geral, que seria a cada dois anos, entre 21 e 29 anos, e a cada três anos, entre 30 e 70 anos, após três resultados negativos consecutivos em citologia de base líquida²³ (D).

Conduta nas alterações cervicais em adolescentes

O ACOG recomendou que os médicos devem evitar procedimentos que possam afetar o colo e, potencialmente, causar problemas com a fertilidade das adolescentes. Uma metanálise publicada em 2006 encontrou associação entre conização por bisturi a frio ou cirurgia de alta frequência (CAF) e parto pré-termo, em mulheres em idade reprodutiva²⁴ (A).

Estudo longitudinal de Moscicki et al.²⁵ (B) em adolescentes de 13 a 22 anos, portadoras do HPV e de lesões intraepiteliais cervicais de baixo grau, demonstrou probabilidade de regressão das lesões de 61% (IC95% 53–70) em 12 meses e 91% de resolução das lesões (IC95% 84–99) com 36 meses de seguimento. Não foi encontrada nenhuma associação entre a regressão da lesão e o *status* inicial do HPV, comportamento sexual, uso de contraceptivo, tabagismo e/ou outras DSTs. A recomendação é evitar procedimentos em adolescentes que apresentem lesões cervicais de baixo grau.

Uma revisão da literatura de 2010 sobre a melhor conduta para adolescentes com ASCUS e LSIL concluiu que o mais adequado, nesses casos, é o acompanhamento da lesão, repetindo-se duas citologias com intervalos de 12 meses²⁶ (D). No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza um intervalo de seis meses e, caso o diagnóstico persista ou progrida, a paciente deve ser encaminhada à colposcopia²⁷ (D).

A regressão espontânea frequentemente ocorre também na presença de NIC 2. No estudo de Moore et al.²⁸ (C), 65% das adolescentes apresentando NIC 2, acompanhadas de forma conservadora, tiveram regressão da lesão após 18 meses de seguimento.

O estudo de Fuchs et al.²⁹ (B), envolvendo 2.996 adolescentes, mostrou regressão total de NIC 2 em 39% das 36 adolescentes submetidas à abordagem conservadora, após cerca de um ano. Após três anos, mais de 75% delas apresentaram regressão da lesão, sendo que as adolescentes mais jovens (com 16 anos ou menos) tiveram uma regressão mais rápida da lesão – mais de 75% regrediram em dois anos de seguimento. Entre as que

não tiveram cura da lesão, só 8% (n=3) tiveram NIC 2 ou pior, durante o seguimento.

Coorte de adolescentes brasileiras mostrou regressão histológica de 59,4% entre as que tinham NIC 1 e 71,4% entre as que tinham NIC 2 nas pacientes biopsiadas, corroborando a recomendação para tratamento conservador de pacientes nesta faixa etária³⁰ (B).

Uma revisão da literatura sobre a melhor conduta para adolescentes com resultado citopatológico de HSIL concluiu que o método “ver e tratar” não é recomendado, devendo ser realizada a biópsia do colo uterino orientada pela colposcopia³¹ (D). Se a biópsia revelar NIC 2 ou NIC 3, a recomendação é o tratamento excisional por meio de exérese da zona de transformação (EZT). No entanto, diretrizes do ACOG, de 2008, sugerem que adolescentes e mulheres jovens com NIC 2 e adesão ao seguimento podem ser conservadoramente acompanhadas com citologia e colposcopia semestrais³² (D).

Recidiva após tratamento das lesões cervicais

Após o tratamento das lesões intraepiteliais do colo por meio da conização por cirurgia de alta frequência (CAF), deve-se ter em vista o alto índice de recidiva das lesões. Um estudo de coorte realizado no nosso meio por Lima et al.³³ (B), incluindo 201 pacientes de todas as idades (94 portadoras do HIV e 107 não portadoras do vírus), mostrou recidiva das lesões após CAF por NIC em 40 pacientes (19,9%), 31 portadoras do HIV e 9 não portadoras. A frequência da recidiva na presença da infecção pelo HIV foi significativamente maior (RR=5,36; IC95% 2,26–13,05), com média de tempo para recidiva de 11 meses, sendo a média de tempo para recidiva de 15 meses entre as pacientes soronegativas.

Leituras suplementares

1. World Health Organization. AIDS epidemic update: November 2010. [cited 2011 Aug]. Available from: http://data.unaids.org/pub/Report/2009/jc1700_epi_update_2009_en.pdf
2. World Health Organization. National STD and AIDS Commission. Targets and Commitments made by Member-States at the United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS. Brazilian Response 2008-2009. Country Progress Report. Brazil, March 2010. [cited 2011 Aug]. Available from: http://data.unaids.org/pub/report/2010/brazil_2010_country_progress_report_en.pdf
3. Parham GP, Sahasrabudde VV, Mwanahamuntu MH, Shepherd BE, Hicks ML, Stringer EM, et al. Prevalence and predictors of squamous intraepithelial lesions of the cervix in HIV-infected women in Lusaka, Zambia. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):1017-22.
4. Massad LS, Seaberg EC, Wright RL, Darragh T, Lee Y-C, Colie C, et al. Squamous cervical lesions in women with human immunodeficiency virus – long term follow-up. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1388-93.
5. Yamada R, Sasagawa T, Kirumbi LW, Kingoro A, Karanja DK, Kiptoo M, et al. Human Papillomavirus infection and cervical abnormalities in Nairobi, Kenya, an area with a high prevalence of Human Immunodeficiency Virus infection. *J Med Virol*. 2008;80(5):847-55.
6. Agaba PA, Thacher TD, Ekwempu C, Idoko JA. Cervical dysplasia in nigerian women infected with HIV. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;107(2):99-102.
7. Firnhaber C, Van Le H, Pettifor A, Schulze D, Michelow P, Sanne IM, et al. Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa. *Cancer Causes Control*. 2010;21(3):433-43.
8. Koffi B, Serdouma E, Mbolissa-Nguérékoudou W, Ngadjou-Kouchou-Fondjo M, Pengoussou-Gbatoumba V, Sépou A, et al. Dysplasies cervicales chez les femmes séropositives pour le VIH en zone de forte prévalence de l'infection. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38(10):576-80.
9. Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T, Crowley-Nowick PA, et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(2):127-34.
10. Boardman LA, Cotter K, Raker C, Cu-Uvin S. Cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in human immunodeficiency virus-infected women with mildly abnormal cervical cytology. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2):238-43.
11. Rosenfeld WD, Vermund SH, Wentz SJ, Burk RD. High prevalence rate of human papillomavirus infection and association with abnormal Papanicolaou smears in sexually active adolescents. *Am J Dis Child*. 1989;143(12):1443-7.

No estudo de Case et al.³⁴ (B), em que 192 pacientes adolescentes foram submetidas à CAF por NIC 2/3, 54% tiveram citologia anormal no seguimento, sugerindo recorrência ou reinfecção. Onze por cento dessas pacientes apresentaram HSIL. Para aquelas pacientes adolescentes com NIC 2/3 que não se submeteram à CAF (n=31), uma porcentagem similar (13%) teve persistência de HSIL na citologia de seguimento. Os autores ponderam que a CAF pode representar uma agressividade terapêutica excessiva, já que a maioria das infecções por HPV na adolescência são transitórias, com altas taxas de regressão.

Comentários finais

A presente revisão da literatura mostra uma alta incidência de lesões intraepiteliais cervicais em adolescentes soropositivas para o HIV, mas encontrou-se grande variabilidade nos achados entre os autores. A incidência de LSIL variou de 19,5 a 55%, entre os estudos, enquanto a de HSIL variou de 4,8 a 21,5%. O comportamento do HPV nas adolescentes e suas interações com o HIV explicam essa maior incidência.

Por outro lado, ainda não existe um consenso no que diz respeito à idade inicial para iniciar o rastreamento do câncer cervical em adolescentes HIV positivas. Quanto ao tratamento das lesões, a tendência atual é adotar condutas mais conservadoras para as adolescentes, tendo em vista a extremamente baixa incidência de câncer cervical em mulheres adolescentes; os potenciais danos ao futuro reprodutivo destas pacientes, quando de conduta mais agressiva; e a alta taxa de recidiva das lesões após a cirurgia de alta frequência. Adolescentes portadoras do HIV merecem mais estudos para o estabelecimento de uma melhor conduta, tanto no que diz respeito ao rastreamento das lesões cervicais, quanto aos aspectos relacionados ao tratamento dessas lesões.

12. Jamison JH, Kaplan DK, Hannan R, Eagar R, Beach R, Douglas JM. Spectrum of genital human papillomavirus infection in a female adolescent population. *Sex Transm Dis.* 1995;22(4):236-46.
13. Edelman M, Fox As, Alderman EM, Neal W, Shapiro A, Silver EJ, et al. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in inner city bronx adolescents. *Cancer.* 1999;87(4):184-9.
14. Wright JD, Davila RM, Pinto KR, Merrit DF, Gibb RK, Rader JS, et al. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):115-20.
15. Clark R, Kissinger P, Fuller C, Abdalian, SE. Squamous intraepithelial lesions among adolescent women infected with human immunodeficiency virus. *J Adolesc Health.* 1996;19(4):246-7.
16. Calore EE, Cavaliere MJ, Calore NMP. Squamous intraepithelial lesions in cervical smears of human immunodeficiency virus-seropositive adolescents. *Diagn Cytopathol.* 1998;18(2):91-2.
17. Moscicki AB, Ellenberg JH, Crowley-Nowick P, Darragh TM, Xu J, Fahrat S. Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. *J Infect Dis.* 2004;190(8):1413-21.
18. Massad LS, Evans, CT, D'Souza G, Darragh T, Minkoff H, Henry D, et al. High-grade cervical disease in adolescents with HIV. *J Low Genit Tract Dis.* 2008;12(3):199-203.
19. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis.* 2004;190(1):37-45.
20. Crowley-Nowick PA, Ellenberg JH, Vermund SH, Douglas, SD, Holland CA, Moscicki A-B. Cytokine profile in genital tract secretions from female adolescents: impact of human immunodeficiency virus, human papillomavirus, and other sexually transmitted pathogens. *J Infect Dis.* 2000;181(3):939-45.
21. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Shah M, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2011: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(1):8-30.
22. Sirovich BE, Feldman S, Goodman A. Screening for cervical cancer. UpToDate Web site [subscription database]. [cited 2011 Aug]. Available at: <http://www.uptodate.com>
23. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2009. [cited 2010]. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/
24. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367(9509):489-98.
25. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low grade scamous intra epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364(9446):1678-83.
26. Costa Junior ACM, Dias GV, Cruz LR, Maciel RS, Monteiro DLM. Lesões intraepiteliais de baixo grau e atipias de significado indeterminado em células escamosas: conduta em adolescentes. *Femina.* 2010;38(6):307-10.
27. 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. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(8):486-504.
28. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(2):141.e1-6.
29. Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Philipps MG, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2007;20(5):269-74.
30. Monteiro DL, Trajano AJ, Russomano FB, Silva KS. Prognosis of intraepithelial cervical lesion during adolescence in up to two years of follow-up. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23(4):230-6.
31. Campos LRF, Marotta HMOM, Marski HS, Anjos IC, Andrade LZ, Monteiro DLM. Conduta conservadora em adolescentes com lesão intraepithelial cervical de alto grau. *Femina.* 2010;38(12):645-9.
32. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin N° 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol.* 2008;112(6):1419-44.
33. Lima MIM, Melo VH, Tafuri A, Labanca AC, Lima LM. Fatores de risco de recidiva de lesões intra-epiteliais cervicais após conização por cirurgia de alta frequência em mulheres portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(9):536-44.
34. Case AS, Rocconi RP, Straughn Jr JM, Wang W, Roark K, Waltman EE, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in adolescent women – incidence and treatment outcomes. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1369-74.