

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

TRATAMENTO DAS LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS DE
ALTO GRAU COM CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA EM
MULHERES PORTADORAS OU NÃO DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Patrícia Pereira dos Santos Melli

Ribeirão Preto
2005

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

TRATAMENTO DAS LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS DE
ALTO GRAU COM CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA EM
MULHERES PORTADORAS OU NÃO DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Patrícia Pereira dos Santos Melli

Dissertação de Mestrado apresentada
à Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre na
área de Ginecologia e Obstetrícia

Ribeirão Preto
2005

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

TRATAMENTO DAS LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS DE
ALTO GRAU COM CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA EM
MULHERES PORTADORAS OU NÃO DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Patrícia Pereira dos Santos Melli

Dissertação de Mestrado apresentada
à Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre na
área de Ginecologia e Obstetrícia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Duarte

Ribeirão Preto
2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Melli, Patrícia Pereira dos Santos

Tratamento das lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau com cirurgia de alta frequência em mulheres portadoras ou não do vírus da imunodeficiência humana / Patrícia Pereira dos Santos Melli.
Ribeirão Preto – São Paulo, 2005.

94 p.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ USP – Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Duarte

1.HPV. 2.HIV. 3.CAF. 4.LIEAG. 5.Estenose endocervical

Folha de Aprovação

Patrícia Pereira dos Santos Melli

Tratamento das lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau com cirurgia de alta frequência em mulheres portadoras ou não do vírus da imunodeficiência humana

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre na área de Ginecologia e Obstetrícia

Aprovado em:

Banca examinadora

Professor Doutor Geraldo Duarte

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Assinatura: _____

Professora Doutora Silvana Maria Quintana

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Assinatura: _____

Professor Doutor Paulo César Giraldo

Instituição: Faculdade de Medicina de Campinas- São Paulo

Assinatura: _____

LISTA DE ABREVIACÕES

- aids- síndrome da imunodeficiência humana adquirida
- CAF- cirurgia de alta frequência
- CCI- cervicite crônica inespecífica
- CDC- *Centers for Diseases Control and Prevention*
- CV- carga viral
- FMRP-USP- Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
- HAART- *Highly active antiretroviral therapy*
- HCFMRP-USP- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
- HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana
- HPV- Papiloma Vírus Humano
- IL- interleucina
- JEC- junção escamo-colunar
- LIE- lesão intra-epitelial
- LIEBG- lesão intra-epitelial de baixo grau
- LIEAG- lesão intra-epitelial de alto grau
- LLETZ- large loop excision transformation zone (exérese ampla da zona de transformação)
- MAC- método anticoncepcional
- NIC- neoplasia intra-epitelial cervical
- OMS- Organização Mundial de Saúde

- SEMIGO- Setor de Moléstias Infecto-Contagiosas em Ginecologia e Obstetrícia
- TGI- trato genital inferior
- X^2 teste do Qui-Quadrado
- ZT- zona de transformação

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição numérica de 95 pacientes portadoras de LIEAG de acordo com a avaliação da taxa de efetividade da CAF para os grupos tratados e a condição de infecção ou não pelo HIV.....	39
Tabela 2. Taxa de complicação tardia após a CAF para os grupos de pacientes portadoras ou não do HIV.....	40
Tabela 3. Distribuição numérica de 95 pacientes portadoras de LIEAG de acordo com o comprometimento da margem endocervical e/ ou ectocervical da peça cirúrgica e a condição de portadora da infecção pelo HIV.....	41
Tabela 4. Distribuição numérica de 21 pacientes portadoras de LIEAG de acordo com o comprometimento da margem endocervical, ectocervical ou de ambas na peça cirúrgica excisada e a condição de portadora da infecção pelo HIV.....	43
Tabela 5. Distribuição numérica de 94 pacientes portadoras de LIEAG de acordo com a necessidade de novo tratamento com a CAF durante o primeiro ano de seguimento.....	44
Tabela 6. Distribuição das pacientes submetidas a novo tratamento com a CAF de acordo com o estado da margem do espécime cirúrgico e a condição de portadora da infecção pelo HIV.....	45

De tudo, ficaram três coisas:

A certeza de que estava sempre começando...

A certeza de que era preciso continuar...

A certeza de que seria interrompido antes de terminar...

Fazer da interrupção um caminho novo ...

Fazer da queda um passo de dança...

Do medo, uma escada...

Do sonho, uma ponte...

Da procura, um encontro...

Fernando Sabino

Aos meus queridos pais

Mário e Maria José

que sempre ensinaram que toda conquista só tem realmente valor se tiver empenho, dedicação, doação individual.

Ao meu marido

Bruno,

que sempre me deixou livre para retornar aos estudos abrindo mão de minha atenção em muitos momentos, mas nunca do meu amor...

Aos meus filhos

Giulia e Bruninho,

razões maiores de minha existência, que aceitaram minha dedicação a esse trabalho mesmo que isso significasse algum tempo longe de suas vidas.

Agradecimentos Especiais

Ao Prof Dr Geraldo Duarte, Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP, meu orientador que me acolheu em seu serviço, permitindo que eu pudesse voltar e reaprender no universo hospital-escola. Durante a confecção deste trabalho, além de ensinar e orientar, respeitou muitas vezes minhas limitações como mãe, médica e principalmente como aluna. Desta maneira contribuiu consistentemente para que desse início uma nova fase em minha vida: a dedicação à pesquisa, à leitura científica, à vida acadêmica.

À Prof Dra Silvana Maria Quintana, docente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP, grande amiga, médica, companheira de muitos projetos, inclusive os de realização pessoal como a maternidade, e também de inúmeras jornadas de trabalho ao longo dos últimos anos. Foi quem intercedeu pelo meu ingresso como médica colaboradora do Ambulatório de Moléstias Infecciosas em Ginecologia e Obstetrícia (AMIGO) e mais me incentivou a fazer essa caminhada. Sempre presente e disposta a ajudar, orientando também os melhores rumos para a conclusão desse trabalho.

Agradecimentos

Aos professores, médicos assistentes, residentes e alunos do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP, pela forma gentil de acolhimento.

Aos colegas de “AMIGO” - Ambulatório de Moléstias Infecto-contagiosas em Ginecologia e Obstetrícia : Prof. Dra. Ana Carolina Sá Rosa e Silva, Dra. Carolina Sales, Dra. Alessandra Cristina Marcolini, , Dra. Renata Abduch, Dr. Conrado Milani, Prof. Dr. Ricardo Carvalho Cavalli pela amizade e respeito que se estabeleceu durante nosso convívio.

Às queridas Iara Maria Correa e Ilza Rezende Mazzocato secretárias do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e da Pós-Graduação da FMRP-USP, que com muita eficiência, carinho e paciência me ajudaram nas funções burocráticas tão desconhecidas para mim.

Aos demais funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP: Rosane, Ricardo, Reinaldo e Taís sempre dispostos a colaborar.

Ao Sr. Davi Casali Aragon orientado do Prof. Dr. Edson Zamgiacomí Martínez docente da Faculdade de Medicina Social, responsável pelo Centro de Métodos Quantitativos (CEMEQ) da FMRP-USP, pela realização da análise estatística deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Gustavo Romão Salata que com muita boa vontade e disponibilidade me ajudou a esclarecer dúvidas em estatística tornando possíveis algumas conclusões deste estudo.

Ao Prof. Dr. Alfredo Ribeiro Silva, docente do Departamento de Patologia da FMRP-USP que reviu os laudos cito/histológicos necessários para o término desta pesquisa.

Aos colegas da pós-graduação companheiros de um mesmo objetivo: Flavia, Márcia, Ivan, Laureane, Janaína, Mali, Franciele.

À querida Prof. Dra. Patrícia el Beitune que com seu otimismo e dedicação aos estudos constantes sempre me estimularam a continuar.

Às companheiras de hoje e sempre Dra Rosângela Papa de Souza Lima e Dra Letícia Cebrian Reis Pereira pelo apoio incondicional.

Às queridas e fiéis Rosemeire Aparecida Oliveira Pinto e Márcia Cristina Ferreira Neves que colaboraram com paciência e muita cumplicidade para que meus horários pudessem abranger todas as atividades assumidas no hospital, no consultório e em especial na Pós-Graduação.

Às minhas queridas irmãs Alessandra e Déborah presentes e cúmplices mesmo estando fisicamente muito distantes.

Às mulheres que aceitaram participar dessa pesquisa muito obrigada. Que sua contribuição possa ser retribuída pelos conhecimentos trazidos por este estudo.

A Deus, por absolutamente tudo, muito obrigada.

ÍNDICE

Resumo

Abstract

1. Introdução

1.1. Apresentação do tema.....	2
1.2. História natural da infecção por HPV.....	5
1.3. O papel dos genes virais.....	8
1.4. Infecção pelo HPV em mulheres portadoras do HIV.....	12
1.5. HIV X HPV – Interações moleculares.....	16
1.6. Cirurgia de alta frequência.....	19
1.7. Princípios físicos da cirurgia de alta frequência.....	21
1.7.1. Efeito Térmico.....	21
1.7.2. Efeito Farádico.....	22
1.7.3. Efeito Eletrolítico.....	22
2. Justificativa do Estudo.....	24
3. Objetivos.....	26
4. Pacientes e Métodos.....	28
4.1 Seleção de pacientes.....	29
4.2 Critérios de inclusão.....	32
4.3. Critérios de exclusão.....	32

4.4. Técnica do tratamento excisional da LIEAG.....	32
4. Resultados.....	37
5. Discussão.....	47
6. Conclusões.....	61
Referências Bibliográficas.....	63
Anexos.....	79

RESUMO

Introdução: Sabe-se que a elevada prevalência da infecção pelo HPV na população sexualmente ativa, associa-se ao desenvolvimento de lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau e de baixo grau (LIEAG e LIABG). A cirurgia de alta frequência (CAF) veio contribuir para o tratamento da LIE, substituindo práticas invasivas e onerosas. A população contaminada pelo HPV é composta por pacientes imunocompetentes e imunodeprimidas, especialmente as infectadas pelo HIV, que poderão ter diferente resposta a esta cirurgia. **Objetivos:** Avaliar a efetividade da CAF no tratamento das LIEAG no colo uterino e a taxa de complicações tardias dessa modalidade terapêutica em pacientes portadoras ou não do HIV e avaliar se a infecção HIV favorece a persistência de LIEAG após a CAF. **Pacientes e Métodos:** Estudo observacional prospectivo longitudinal onde foram selecionadas 97 pacientes portadoras de LIEAG e tratadas com CAF divididas em dois grupos: 38 pacientes portadoras do HIV e 59 não infectadas por esse vírus, todas atendidas em Hospital Universitário de referência terciária. As pacientes foram submetidas a CAF e reavaliadas com coleta de colpocitologia e colposcopia com três, seis, nove e 12 meses após o procedimento. As taxas de efetividade da CAF consideraram a evolução da doença cervical ao longo do seguimento desses dois grupos de pacientes por um ano. **Resultados:** Após o seguimento de 12 meses foram observadas situações de cura (citologia e colposcopia normais), melhora (citologia e/ou com colposcopia com sinais de infecção HPV ou LIEBG) ou de piora da LIEAG inicial (lesão microinvasora/invasora). Sendo assim, foram obtidos para as pacientes portadoras do HIV: 56,7% de cura; 32,4% de melhora e nenhum caso de piora após o tratamento inicial. Para as pacientes não portadoras do HIV os resultados foram: 75,8% de cura; 13,8% de melhora e 1,7% de piora, indicando desfecho clínico mais favorável entre as pacientes não portadoras do HIV (X^2 , $p= 0,02$). As taxas de estenose de canal cervical entre as pacientes portadoras do HIV (13,5%) não foram

estatisticamente diferentes daquelas observadas entre as pacientes não portadoras do HIV (10,5%). A excisão completa da LIE que motivou a CAF ocorreu em 69 (71,2%) pacientes. Entretanto, 21 (21,7%) mulheres tiveram excisão incompleta com margens da peça cirúrgica comprometida pela LIE. Dessas 21 pacientes que apresentaram margens da peça cirúrgica comprometidas apenas cinco tiveram necessidade de novo tratamento. Também foram submetidas a novo tratamento três das mulheres que tiveram margens cirúrgicas livres da peça excisada e uma paciente com a margem cirúrgica carbonizada. **Conclusões:** Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados em relação ao número de complicações após a realização da CAF e também na necessidade de novo tratamento no caso de mulheres portadoras do HIV. Entretanto, o desfecho clínico favorável (cura e melhora) para essa população estudada foi significativamente melhor para as pacientes não portadoras do HIV que para as infectadas por esse vírus após um ano de seguimento pós-CAF. A recidiva da LIEAG é mais freqüente em pacientes com margens cirúrgicas comprometidas, independente da presença da infecção pelo HIV.

Palavras chaves: HPV, HIV, LIEAG, CAF, estenose endocervical.

SUMMARY

Introduction: It is known that the high prevalence of HPV infection in the sexually active population is associated with the development of high and low-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL and LSIL). Loop electrosurgical excision procedure (LEEP) has contributed to the treatment of SIL, replacing invasive and expensive procedures. The population contaminated with HPV consists of immunocompetent and immunodepressed patients, especially HIV-infected patients, who may respond differently to this surgery **Objectives:** To assess the effectiveness of LEEP in the treatment of HSIL in the uterine cervix and the rate of late complications of this therapeutic modality in patients infected or not with HIV and to determine whether HIV infection predisposes to the persistence of HSIL after LEEP. **Patients and Methods:** This was a prospective longitudinal observational study conducted on 97 patients with HSIL and treated with LEEP who were divided into two groups: 38 HIV-infected and 59 non-HIV-infected patients attended at a tertiary reference University Hospital. The patients were submitted to LEEP and re-evaluated by colposcopy and colposcopy at three, six, nine and 12 months after the procedure. The rates of LEEP effectiveness were determined on the basis of the evolution of cervical disease along a one year follow-up of the two groups of patients **Results:** After a follow-up of 12 months, situations of cure (normal cytology and colposcopy), improvement (cytology and/or colposcopy with signs of HPV infection or HSIL) or of worsening of the original HSIL (microinvasive/invasive lesion) were observed. On this basis, the following results were obtained for HIV-infected patients: 55.2% of cure, 34.3% of improvement and no case of worsening after the initial treatment. For non-HIV-infected patients, the results were: 75.4% of cure, 14.1% of improvement and 1.7% of worsening, indicating a more favorable clinical outcome among non-HIV-infected patients (X^2 , $p= 0.02$). The rates of cervical canal stenosis among HIV-infected patients (13.5%) did not differ significantly from those among non-HIV-infected patients (10.5%). Complete excision of the SIL that motivated LEEP occurred in 69 (71.2%) patients. However, in 21 (21.7%) women, excision was incomplete, with SIL involvement of the margins of the surgical piece. Of these 21 patients with compromised surgical piece margins, only five required new treatment. Three of the women whose surgical margins were free of disease and one patient with a carbonized surgical margin were also submitted to new treatment. **Conclusions:** No statistically significant difference was detected between the two groups regarding the number of complications after LEEP or also regarding the need for new treatment among HIV-infected women. However, a favorable clinical outcome (cure and improvement) for this population was significantly better for non-HIV-infected patients than for HIV-infected patients after one year of post-LEEP follow-up. HSIL recurrence was more frequent among patients with involved surgical margins regardless of the presence of HIV infection.

Key words: HPV, HIV, HSIL, LEEP, cervical canal stenosis.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Apresentação do tema

A maior liberalidade sexual conquistada após as mudanças sociais da década de 60 trouxe aumento significativo das infecções sexualmente transmissíveis (IST). O desenvolvimento de métodos anticoncepcionais hormonais orais na década de 60, o início cada vez mais precoce da atividade sexual em ambos os sexos e a freqüente troca de parceiros faz parte do conjunto de causas cujo efeito proporciona maior liberdade sexual (Canela & Rodrigues, 2000). A associação de comportamentos sexuais de risco com o aumento da incidência dessas ISTs é uma realidade clara e comprovada. Diante disso, surgiu a necessidade de conhecê-las melhor, uma vez que estudos epidemiológicos ligaram, consistentemente, o câncer cervical uterino a essas infecções (Rotkin, 1973).

Dentre as ISTs, considerou-se que a infecção pelo *Human Papillomavirus* (HPV) como a mais freqüente na população sexualmente ativa. Dados estimados nos Estados Unidos da América (EUA) indicam ocorrência de 5,5 milhões de casos novos por ano, 40,5 mil casos novos de síndrome da imunodeficiência humana (aids), 31,5 mil casos de sífilis, 8 mil casos de hepatite B e 700 mil novos casos de clamídia no mesmo período (CDC, 2000).

A grande maioria dos carcinomas cervicais é precedida por lesões intra-epiteliais (LIE), compostas por células que apresentam alterações morfológicas no epitélio do colo uterino (Gross *et al.*, 1990). As células escamosas atípicas ou displásicas caracterizam o que se denomina de lesões cervicais precursoras ou pré-neoplásicas. São classificadas em lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LIEBG), condiloma e displasia leve, e em lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (LIEAG). As LIEAG incluem as displasias moderadas e acentuadas bem como o carcinoma *in situ* (Gross *et al.*, 1990).

A primeira descrição de células alteradas pelo HPV no epitélio vaginal coube a Papanicolaou em 1933. O termo coilocitose atípica foi introduzido por Koss & Durfee (1956) que designaram alterações encontradas nos esfregaços cérvico-vaginais e as relacionaram à infecção pelo HPV. Utilizando a microscopia eletrônica Dunn & Ogilvie (1968) e Oriel & Almeida (1970) identificaram que o agente causal das lesões condilomatosas era o HPV. Estes achados ainda não estavam associados com a displasia cervical tal como foi posteriormente descrita por Meisels & Morin (1981) e zur Hausen *et al.* (1981), que verificaram a associação do HPV com câncer do colo uterino.

O HPV é membro da família *Papovaviridae*, tem estrutura icosaédrica, composta por 72 capsômeros, contendo DNA de dupla fita, circular, fechado, com aproximadamente 8000 pares de base (zur Hausen, 1996; de Villiers, 1997; Arends *et al.*, 1998; Stanley, 2001; zur Hausen, 2002). Seu cultivo *in vitro* é extremamente difícil necessitando estabelecer um modelo biológico de replicação (Lehr *et al.*, 2003). Com o desenvolvimento da biologia molecular foi possível caracterizar cerca de 120 subtipos de HPV e, destes, aproximadamente 36 infectam a região genital podendo ser transmitidos através do contato sexual (zur Hausen 1996, 2002).

Segundo Lorincz *et al.* (1992) os HPVs são divididos em três categorias conforme seu comportamento biológico de acordo com seu potencial oncogênico, sendo classificados em HPV de baixo, intermediário ou de alto risco. Em 2002, zur Hausen os classificou em apenas dois grupos conforme a seguir:

- Vírus de baixo risco: 6, 11, 41, 42, 43 e 44 entre outros de menor frequência.

- Vírus de alto risco: 16, 18, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 45, 51, 52, 56, 57, 58 e 59 entre outros de menor frequência.

Estes tipos virais infectam o epitélio escamoso da pele e da mucosa (Pfister, 1984) e estão associado à LIE. Algumas dessas lesões regridem espontaneamente, mesmo sem nenhum tipo de tratamento, ao passo que outras podem evoluir para câncer cervical (zur Hausen, 1989; Carr & Gyorfi, 2000; Lehr *et al.*, 2003).

A associação da infecção pelo HPV com o carcinoma cervical foi demonstrada em vários estudos, verificando-se que a mulher infectada pelo HPV tem risco até 15 vezes maior que a população geral para desenvolver LIE (Dôres, 1994; zur Hausen, 1996). A prevalência do HPV 6, 11, 16 e 18 é similar, porém o subtipo 16 está associado as LIEAG e ao carcinoma escamoso, enquanto que o subtipo 18 é mais frequentemente observado nos adenocarcinomas. Mulheres com LIEBG têm mostrado progressão da lesão quando infectadas pelo subtipo 16 (Lörincz & Reid, 1997). Nos casos de LIEAG, 50-80% apresentam detecção dos HPVs de alto risco e em 90% dos casos de câncer cervical invasivo detectam-se vírus de alto risco (Villa, 1997; Al Saleh *et al.*, 1998; Schiffman & Castle, 2003).

Novas pesquisas serão necessárias para esclarecer os fatores que determinam a evolução da infecção pelo HPV proporcionando a eliminação viral ou a progressão para LIE e câncer cervical (Auborn & Carter, 2000). Os recentes conhecimentos sobre os mecanismos envolvidos na resposta imune a este agente, explicam parcialmente o processo de eliminação viral e a persistência desta infecção em grande parte da população infectada. O desafio da comunidade científica permanece em desvendar estes mecanismos

imunológicos, pois só assim será possível concluir definitivamente como controlar e eliminar o câncer cervical.

1.2. História natural da infecção por HPV

Nos EUA, graças ao sucesso do diagnóstico citopatológico na detecção e tratamento das LIEAG, o carcinoma de colo uterino ocupa o 10º lugar em causas de câncer (Carr & Gyorf, 2000). A principal razão foi a implantação de programas de rastreamento para o câncer do colo nos países desenvolvidos. Aproximadamente 50% das mulheres nesses países submetem-se ao rastreamento para câncer cervical através do exame citológico de Papanicolaou, pelo menos uma vez a cada cinco anos, em contraste com apenas 5% das mulheres nos países em desenvolvimento.

Sabe-se que a detecção precoce das lesões precursoras do câncer cervical e seu tratamento permitirão a redução das taxas de câncer invasivo do colo uterino (Focchi *et al.*, 2000). Estima-se que ocorram cerca de 440.000 novos casos de câncer cervical por ano em todo o mundo sendo que, aproximadamente 80% ocorrem nos países em desenvolvimento (Focchi *et al.*, 2002).

No Brasil, estima-se que o câncer de colo do útero seja a terceira neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, sendo superado pelo câncer de pele (não-melanoma) e pelo câncer de mama, e que seja a quarta causa de morte por câncer nesta população. A taxa de mortalidade por esse câncer foi de 4,61 por 100.000 mulheres, no ano de 2002, representando uma elevação percentual de 34% em relação à taxa de 1979 (3,44/100.000 mulheres). Para o ano de 2005, as estimativas da incidência de câncer no Brasil apontam à

ocorrência de 20.690 novos casos de câncer do colo do útero (Instituto Nacional do Câncer, 2005).

A prevalência da infecção pelo HPV é variável, dependendo do método usado para detecção do vírus e da população estudada. Usando técnicas mais sensíveis de biologia molecular (HPV-DNA) na população feminina imunocompetente, a prevalência dessa infecção varia de 2,8 a 57% (Bauer *et al.*, 1991; Ho *et al.*, 1998) com o risco de adquirir HPV ao longo da vida entre 70 e 79% (Koutsky *et al.*, 1998; Moscicki, 1999).

Embora a infecção pelo HPV seja a IST mais comum em mulheres no mundo, na maioria das vezes, em pacientes imunocompetentes estas infecções são transitórias e detectadas apenas por testes de biologia molecular (HPV-DNA), sem evidência de lesão clínica. A essa condição dá-se o nome de infecção latente. A infecção pelo HPV pode resultar em outras condições clínicas benignas (verrugas genitais) e subclínicas, como as LIEBG e LIEAG. As lesões subclínicas são suspeitadas pela citologia oncótica e/ou pela colposcopia e diagnosticadas pela histologia sendo consideradas lesões precursoras do câncer de colo uterino (Carr & Gyorf, 2000).

Embora muitos indivíduos estejam expostos à infecção pelo HPV após iniciarem vida sexual, poucos desenvolvem verrugas genitais ou LIEBG. Contrastando com as altas taxas de detecção da infecção pelo HPV-DNA, as lesões clínicas são diagnosticadas em 1 a 2% das mulheres sexualmente ativas (Kiviat *et al.*, 1989; Koutsky *et al.*, 1998), enquanto as taxas de LIEBG e LIEAG detectadas pela citologia oncótica variam entre 1% e 9%. Acredita-se que a existência de cofatores sejam importantes para o estabelecimento da

doença, entre eles a oncogenicidade do tipo viral, a resposta imune do hospedeiro e a exposição a outros carcinógenos, incluindo a nicotina (Focchi, 2000).

Recentes estudos sugerem que a persistência viral em algumas mulheres pode ser explicada pela falha da resposta imune uma vez que a grande maioria delas irá erradicar o vírus entre 6 e 36 meses, com HPV-DNA indetectável (Evander *et al.*, 1995; Moscicki *et al.*, 1998; Ho *et al.*, 1998). A persistência da infecção detectada pela técnica do HPV-DNA, particularmente do tipo de alto risco, está associada com aumento de 14 a 40% no desenvolvimento de LIEAG comparadas com a população feminina geral que é HPV-DNA negativo ou teve infecção transitória (Evander *et al.*, 1995; Moscicki *et al.*, 1998; Ho *et al.*, 1998).

As lesões precursoras do câncer cervical foram inicialmente denominadas displasias leves, moderadas ou graves por Okagaki (1971) e posteriormente por neoplasia intra-epitelial cervical grau I (NIC I), grau II (NIC II) e grau III (NICIII) por Richart (1980). Desde a reunião realizada em 1988, na cidade de Bethesda-EUA, as lesões precursoras do câncer cervical foram designadas como LIEBG e LIEAG (Focchi *et al.*, 2000). Esta classificação foi revisada e confirmada em 2001 (Kurman & Solomon, 2001; Solomon *et al.*, 2002). Sabe-se que a LIEBG corresponde à displasia leve ou NIC I e a LIEAG engloba a displasia moderada ou NIC II e a displasia grave ou NIC III/carcinoma *in situ* (quadro 1). Infelizmente, o HPV também pode ser responsável pelo desenvolvimento do carcinoma microinvasor e invasor do colo uterino bem como pelo carcinoma vaginal, vulvar, peniano e ano-retal (Dôres, 1994; Lörincz & Reid, 1996; Focchi, 2000).

Quadro 1: Classificações citológicas e anátomo-patológicas das lesões intra-epiteliais

Papanicolau (1941)	Okagaki (1971)	Richart (1980)	Bethesda (1988/2001)
I- Sem atipias	Sem atipias	Baixo risco	-
II- Alterações infamatórias	Alterações inflamatórias	Baixo risco	-
III- Suspeito de malignidade	Displasia leve	NIC I	LIEBG
	Displasia moderada	NIC II	LIEAG
	Displasia grave	NICIII	LIEAG
IV- Fortemente suspeito	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i> / NIC III	LIEAG
V- Positivo para malignidade	Carcinoma invasor	Positivo	Positivo

Fonte de consulta: Focchi *et al.*, 2000.

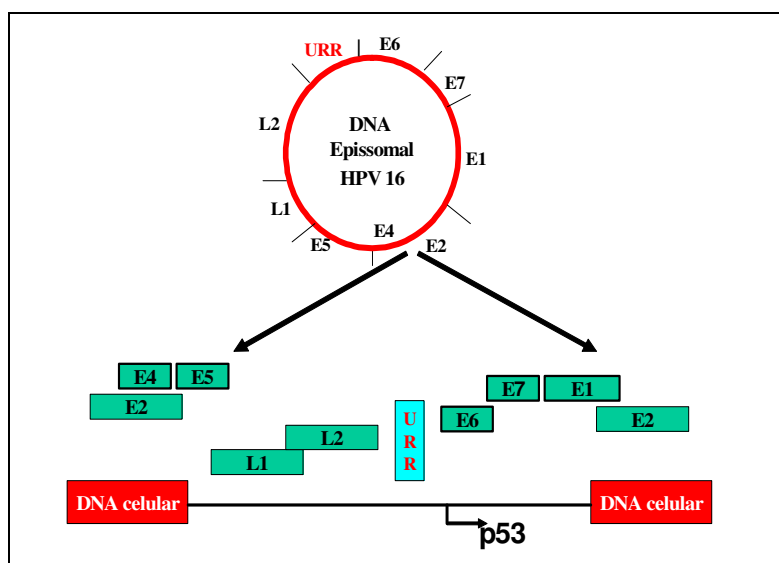
1.3. O papel dos genes virais

Chama-se *virion* a partícula viral completa: genoma mais capsídeo. O genoma é subdividido em três regiões: *long control*, *late*, *early*. A primeira, *long control* ou *upstream regulatory region* (URR) está entre a *late*(L) e a *early* (E) contendo elementos reguladores do genoma. A *early region* codifica as proteínas necessárias para a montagem das partículas virais, controla replicação do DNA e copia aminoácidos com propriedades transformantes. Já a *late region* codifica as proteínas estruturais do capsídeo viral. A região do genoma que codifica sucessivamente determinados aminoácidos sendo sempre transcrita chama-se *open reading frame* (ORF). A ORF é considerada o “verdadeiro gene viral” (Gross *et al.*, 1990).

A *late region* possui duas ORF: L1 e L2. A transcrição tardia dos genes está ligada ao programa de diferenciação das células hospedeiras: epiteliais escamosas ou queratinosas. Níveis elevados de síntese viral do DNA e expressão dos genes L1 e L2 ocorre apenas nas camadas superiores da pele ou do epitélio escamoso. A *early region* possui cinco ORFs: E1, E2, E4, E5, E6, E7. As duas primeiras, E1 e E2 codificam proteínas que controlam a expressão de E6 e E7. Assim se E1 e E2 forem inativadas, há aumento da produção de E6 e E7, que induzirá a transformação celular (Gross *et al.*, 1990).

Em grande parte das LIEAG e dos carcinomas microinvasores e invasores, o vírus está incorporado ao genoma da célula hospedeira. Para isso o DNA viral que é circular tem que se abrir porque suas bases nitrogenadas estão viradas para o interior da fita. Para se multiplicar, o vírus abre a fita tornando-se retilíneo. Essa abertura se dá entre E1 e E2 (figura 1). Assim, há inativação dessas duas ORFs, o que leva a síntese contínua das proteínas codificadas por E6 e E7 (Lörincz & Reid, 1990).

Quadro 2. DNA viral: abertura da fita circular para incorporação ao genoma celular



Fonte: Gross *et al.*, 1990

Os genes virais E6 e E7 cooperam para imortalização e alteração do padrão de diferenciação das células epiteliais. O gene E7 é responsável pela transformação e estimulação da síntese do DNA do hospedeiro. Este gene dissocia o complexo do gene supressor de tumor retinoblastoma (pRB) e o fator de transcrição E₂F que existe nas fases G₀ e G₁ do ciclo celular. O fator de transcrição E₂F ativa a expressão de genes celulares reguladores como *c-myc*, a timina cinase e a DNA polimerase alfa, necessárias para a entrada na fase S do ciclo celular. O complexo pRB-E7 impede que o pRB se ligue ao DNA celular além de afetar a capacidade desta proteína inibir o crescimento de células anômalas. Dessa forma, E7 estimula a entrada de células transformadas na fase S do ciclo celular além de afetar processos mitóticos. A E7 demonstra, portanto, papel regulador sobre a mitose. Explica-se, assim, porque em estudos experimentais com queratinócitos de ratos associados ao gene E7 houve alteração da poliploidia para aneuploidia, característica consistente de células cancerosas (Pfister, 1990).

Os genes E6 provocam a degradação da proteína p53 inativando-a. A p53 é responsável pelo reparo no DNA celular que possa estar alterado, através da detecção de células na fase G₁ do ciclo celular. Isso permite o reparo da replicação do DNA que poderia fixar as mutações induzidas. Se o dano celular for grave este não pode mais ser reparado e o p53 induz a apoptose celular. As lesões genéticas mais comuns em células neoplásicas são as mutações do gene p53, cuja inativação tem papel decisivo na progressão tumoral, pois é dessa maneira que o genoma perderá sua integridade (Lörincz & Reid, 1990).

As proteínas celulares do retinoblastoma (Rb) e p53 são responsáveis pelo controle da proliferação celular, ora reparando o DNA da célula (Rb), ora promovendo sua apoptose (p53). Tanto E6 quanto E7 inibem essas ações biológicas e diminuem o efeito

antiproliferativo, gerando imortalização dessa célula cujo DNA original recebeu partes do genoma do HPV (integrado) e, agora, irá proliferar com alterações. A integração de DNA do HPV ao DNA da célula hospedeira parece ser um evento decisivo para o desenvolvimento das neoplasias cervicais. O genoma dos HPV de baixo risco, nas LIEBG, permanece extracromossomal como DNA circular. Nas lesões neoplásicas, o genoma dos HPV de alto risco (HPV 16 e 18) é encontrado integrado no DNA da célula hospedeira na maioria dos casos. Estudo realizado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), em portadoras de câncer cervical invasivo, detectou-se a presença do DNA do HPV em 92,9% dos casos. Estudos demonstram que a contínua expressão de E6 e E7 são fundamentais para manutenção da condição pró-neoplásica (Lörincz & Reid,1990; Lehr *et al.*, 2003).

Existe a associação da infecção pelo HPV com diversos cofatores como o uso de anticoncepcionais orais que podem estimular a expressão gênica deste vírus, presença de fatores mutagênicos como a N-nitrosamina existente no muco cervical de tabagistas, carências nutricionais, (vitamina E, β -caroteno e selênio, entre outras), concomitância da infecção herpética e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Todos esses agentes devem contribuir para a integração e rearranjo do genoma celular e viral. Enfim, a história natural do carcinoma do colo uterino é um processo contínuo dependente da resposta imunológica do hospedeiro, permitindo ou não a integração viral ao genoma da célula (Gross *et al.*, 1990; Lörincz & Reid,1990).

1.4. Infecção pelo HPV em mulheres portadoras do HIV

Pacientes infectadas pelo HIV têm maior risco de desenvolver carcinoma de colo que pacientes não infectadas por esse vírus. (Dôres, 1994). A prevalência de LIE nas portadoras do HIV varia entre 11 a 60% dependendo da gravidade da supressão do sistema imunológico (Sue & Weinstein, 1999).

Dada a frequência e persistência da infecção pelo HPV associada às alterações citológicas em mulheres portadoras do HIV, a incidência do câncer cervical cresce tanto quanto aumenta a sobrevida dessas pacientes (Uferti-Foppa *et al.*, 1998).

Lesões cervicais precursoras do câncer cervical são encontradas mais comumente em pacientes imunossuprimidas, não apenas em portadoras do HIV, mas também em pacientes usuárias de quimioterapia, transplantadas de órgãos heterólogos ou portadoras de colagenoses, ou ainda que estejam fazendo uso de imunossupressores (Cardillo *et al.*, 2001).

Com o mesmo modo de transmissão que o HIV, o HPV é cinco vezes mais freqüente em mulheres infectadas pelo HIV que naquelas não portadoras desse vírus. O risco para LIE cervical em mulheres portadoras do HIV é de aproximadamente 30%, enquanto nas soronegativas é de 10% (Branca *et al.*, 2001). Isto é importante, pois as LIE cervicais e o carcinoma, assim como outros processos neoplásicos de outra localização, tendem a ser mais extensos e agressivos em pacientes imunodeprimidas comparando-se com pacientes não portadoras do HIV (Davis *et al.*, 2001).

As alterações citomorfológicas mais frequentemente encontradas nas colpocitologias de mulheres portadoras do HIV são a presença de grande número de coilócitos e atípias indicativas de LIEAG quando comparadas com mulheres soronegativas para esse vírus. Por essas razões, Branca *et al.* (2000) sugerem descartar a infecção para o HIV em grupos com alta prevalência de LIE cervical.

A melhor forma de se realizar triagem para carcinoma cervical em mulheres infectadas pelo HIV é a associação da colposcopia com a citologia oncótica. Essa afirmação é embasada no estudo de Torrisi *et al.*, (2000) que relata ter encontrado 66% de colos com zona de transformação anormal (ZTA) na colposcopia de mulheres portadoras do HIV e 31% nas não portadoras desse vírus. De todas as citologias colhidas de mulheres infectadas pelo HIV, 30% não demonstraram infecção pelo HPV, mas 57% desses casos mostraram ZTA na colposcopia. Encontraram ainda 50% de LIE cervical em pacientes contaminadas pelo HIV e 5% em não infectadas por esse vírus. Desses 50% de LIE cervical em mulheres portadoras do HIV, 30% eram LIEBG e 20% LIEAG. Nos casos de LIEAG, 30% das pacientes estavam com T-CD₄ abaixo de 200 células/mm³.

Dentre as mulheres infectadas pelo HIV, especialmente aquelas severamente imunocomprometidas, as LIE cervicais tendem a progredir quando não tratadas e recorrer após o tratamento. As pacientes portadoras do HIV deveriam ser seguidas com colposcopia e colpocitologia tríplice e as pacientes imunocompetentes poderiam ter seu seguimento realizado apenas com coleta da colpocitologia tríplice semestralmente (Spitzer, 1999).

Segundo Vernon *et al.*(1994) porcentagem de HPV-DNA positivo aumenta 2,7% ao mês em portadoras do HIV e 0,8% ao mês em mulheres não portadoras. Utilizando

a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), Spitzer (1999) encontrou cerca de 54% de positividade para o HPV em mulheres portadoras do HIV, contra 6,6 % em mulheres não infectadas. Os HPVs de alto risco também são encontrados em número significativamente maior em mulheres infectadas pelo HIV, sendo detectados múltiplos tipos do HPV em 21,4% das infecções. Estes autores observaram que 70% dos testes DNA-HPV foram positivos para HPV de alto risco nas LIEAG estudadas (Torrissi *et al.*, 2000).

A alta prevalência do HPV em pacientes infectadas pelo HIV é explicada pela tendência desse vírus ser persistente nesta população. Em contraste com o alto índice de erradicação espontânea em mulheres imunocompetentes, o HPV é raramente eliminado pelas portadoras do HIV (Sun *et al.*, 1995). O DNA-HPV é de 6 a 18 vezes mais persistente em mulheres portadoras do HIV que nas imunocompetentes (Sun *et al.*, 1997). A infecção pelo HIV e a redução da contagem de células T-CD₄ são os principais fatores de risco para a persistência do DNA do HPV. Naquelas mulheres onde o T-CD₄ é menor que 200 células/mm³ a infecção pelo HPV dificilmente será resolvida (Minkoff *et al.*, 1998).

Segundo Heard *et al.*, (2000), haverá carga viral duas vezes mais elevada do HPV em portadoras do HIV com níveis de T-CD₄ inferiores a 200 células/mm³ que em pacientes com níveis superiores a esse valor. Haverá ainda o risco de LIE cervical em pacientes com baixa carga viral para o HPV apenas se esta paciente estiver severamente imunocomprometida, ou seja, nas infectadas pelo HIV com o T-CD₄ menor que 200 células/mm³. Nesse grupo, se houver alta carga viral do HPV o risco para desenvolvimento de LIE cervical é dez vezes maior.

Em um estudo realizado para detectar a presença de HPV e patologia cervical em mulheres infectadas pelo HIV, foi encontrada positividade para o HPV-DNA de alto risco ou oncogênico em 25% de pacientes com citologia oncótica normal e 80% em pacientes com citologia alterada por LIE de alto ou baixo grau. O HPV de alto risco foi detectado em mulheres com elevadas cargas virais do HIV, independente do uso ou não de anti-retrovirais ou do grau de imunossupressão, baseada no valor do T-CD₄ (Cubie *et al.*, 2000).

A alta freqüência da positividade do HPV-DNA em todas as idades e a persistência do HPV em mulheres portadoras do HIV indica que o curso normal dos eventos onde o sistema imune consegue controlar e eliminar o HPV, não ocorre nessa população. A resposta imune contra o HPV parece determinar se o vírus será eliminado ou se a infecção viral se tornará persistente, podendo assim evoluir para as lesões cervicais. Em 1993, os *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) consideraram o câncer cervical como uma doença definidora de aids em mulheres apresentando a infecção pelo HIV confirmando a importância do papel imunológico na persistência da infecção pelo HPV.

Mulheres infectadas pelo HIV que eram HPV-DNA negativo, tiveram subseqüentes testes positivos em 43% dos casos, enquanto mulheres não infectadas por esse vírus positivaram o HPV-DNA em 19% dos casos (Sun *et al.*, 1997). Esse achado sugere que há reativação da infecção latente. Como não é possível esclarecer quando essas mulheres adquiriram o HPV em relação ao HIV, a reativação da infecção pelo HPV ocorreu após a aquisição do HIV (Moscicki *et al.*, 2000).

Outros fatores de risco são freqüentemente associados com a infecção pelo HPV na população em geral como o número total de parceiros, a idade do primeiro contacto sexual

e a precocidade do diagnóstico da infecção pelo HPV (Sun *et al.*, 1997; Minkoff *et al.*, 1998; Palefsky, 1999; Hankins, 1999). Portanto, o risco para a infecção pelo HPV, na paciente portadora do HIV, dependerá do sistema imunológico e da prevalência dos fatores de risco da população que será estudada (Hankins, 1999).

1.5. HIV X HPV – Interações moleculares

Certamente, há uma interação direta entre os vírus HIV e HPV e como essa interação ocorre está sob investigação constante (Vernon *et al.*, 1993). A expressão dos genes *early* do HPV é importante na transformação e imortalização da célula e para o desenvolvimento das LIE cervicais (Tornesello *et al.*, 1994). Além disso, a seqüência reguladora *tat* (*transacting activator transcriptional*) do HIV induz a transativação da transcrição de E2 do HPV 16 (Venon *et al.*; 1994) e 18 (Tornesello *et al.*; 1993).

Alguns estudos têm mostrado que mulheres infectadas com o HIV e com HPV, tiveram redução significativa das células T-CD₄ no sangue periférico, das interleucinas (IL) L2 e interferon γ (Spinillo *et al.*, 1993; Olaitan *et al.*, 1996). Em outro estudo comprovou-se haver redução das células de Langherhans no conteúdo vaginal com conseqüente prejuízo do potencial da imunidade celular local (Cardillo *et al.*, 2001). Também se encontrou elevação nas concentrações de IL-10 e IL-12 no conteúdo vaginal de mulheres infectadas pelo HIV quando comparadas com mulheres não infectadas por esse vírus (Arany *et al.*, 2002; Moscicki, *et al.*, 2004).

Um dos mecanismos da ação do HIV sobre o HPV é a combinação da *viral protein R* (vpr) do HIV com o gene E6 do HPV. Esta interação potencializa o efeito de bloquear o controle de alterações celulares entre G2/M no ciclo celular (Tornesello *et al.*, 1994; Toy *et*

al., 2002). Quanto ao papel das citocinas na interação entre HIV-HPV, pode-se dizer que o HIV altera a história natural do HPV através de mediações protéicas, indutoras ou repressoras, resultando em fenótipos mais agressivos (Clarke & Chetty, 2002).

Depois da infecção aguda, o HPV entra num período de latência que será frequentemente interrompido pelo reaparecimento da lesão HPV induzida, particularmente em mulheres infectadas pelo HIV. Em 2000, Martinez *et al.* constataram que o HPV incorporado às células epiteliais pode aumentar a replicação do HIV em monócitos e sugerem que esse efeito seja mediado pela secreção de citocinas, especialmente a IL-6 produzida pela própria célula epitelial. A infecção pelo HPV deve contribuir para a patogênese do HIV pela produção crônica de citocinas inflamatórias (TNF, IL-6, IL-8, IL-10) as quais são capazes de aumentar a replicação do HIV em macrófagos e ativar a replicação e transcrição do HIV. Vale dizer também que no conteúdo vaginal, após a infecção pelo HPV, há intensa migração de linfócitos T-CD₄ para o local da lesão e redução significativa de linfócitos T-CD₈ (Davis *et al.*, 2001).

A contagem tanto da carga viral (HIV-RNA) quanto do número de linfócitos T-CD₄ são fatores preditivos independentes do curso da infecção pelo HIV. Também já se sabe que a redução dos valores de linfócitos T-CD₄ provoca aumento na frequência e na gravidade das lesões precursoras de câncer cervical (Davis *et al.*, 2001).

Evidências sugerem que haja correlação entre a ascensão dos níveis de carga viral (CV) do HIV (>20.000 cópias/ml) no plasma e a infecção pelo HPV. Ao se esclarecer definitivamente essa relação T-CD₄ e CV obtêm-se melhor valor preditivo no potencial de desenvolvimento de câncer cervical nessa população especial que são as mulheres

portadoras do HIV (Davis *et al.*, 2001).

Infelizmente, não há ainda conclusão sobre outro ponto obscuro na condução das LIE cervicais em pacientes infectadas pelo HIV, que é o uso ou não de anti-retrovirais. Se a CV do HIV-RNA é um fator de risco para o aparecimento das LIE, seria muito interessante e útil conhecer os efeitos da redução da CV após instituição da terapia anti-retroviral no desenvolvimento destas lesões cervicais. Isso implica que monitorar a CV e o T-CD₄ pode ser uma maneira de prever o maior ou menor risco para as LIE e câncer cervical, entretanto a gravidade da lesão cervical não parece ter relação com a contagem do T-CD₄ e/ou CV.

Na literatura há grande discussão sobre a influência da contagem de T-CD₄ no desenvolvimento das LIE. O estudo de Davis *et al.* (2001) concluiu que mulheres infectadas pelo HIV com baixa contagem de T-CD₄ têm alta prevalência de alterações citológicas em seu exame colpocitológico. Parece que a baixa contagem de T-CD₄ favorece o aparecimento da LIE, mas não a progressão da lesão. Estes autores sugerem que se deve aumentar a frequência de exames ginecológicos em mulheres portadoras do HIV com alta CV e baixo número de T-CD₄. O grau de imunossupressão representado pela contagem de T-CD₄, determinou aumento na prevalência das LIE escamosas quando os valores eram menores que 200 células/mm³ (Ho *et al.*, 1996). Em estudo de Heard *et al.* (1998), foi demonstrado que após introdução de terapia anti-retroviral com conseqüente redução da carga viral e aumento da contagem de T-CD₄, há redução da prevalência da infecção HPV e até desaparecimento da lesão em alguns casos. Com o advento dos anti-retrovirais reduzindo a replicação do HIV, uma redução na prevalência da NIC é esperada (Cardillo *et al.*, 2001).

A progressão de LIE para carcinoma cervical invasivo ou sua recorrência parecem estar relacionadas com outros fatores como a qualidade do funcionamento dos linfócitos T, a relação T-CD₄ /T-CD₈, e a própria infecção pelo HPV, pois se sabe que a persistência e oncogenicidade virais também provocam elevação da frequência das LIE e do carcinoma cervical (Cardillo *et al.*, 2001).

Atualmente, as alternativas de tratamento do HPV são limitadas, caras e, freqüentemente ineficazes. Recentes avanços nas descobertas da virologia básica e na história natural da infecção pelo HPV apontam novas alternativas de tratamento, sugerindo o uso de algumas drogas e novas intervenções cirúrgicas, a exemplo da cirurgia de alta freqüência. (Carr & Gyorfí, 2000).

1.6. Cirurgia de alta freqüência (CAF)

A cirurgia de alta freqüência (CAF) ou eletrocirurgia é definida como o uso da corrente elétrica de rádio freqüência, utilizando um gerador eletrocirúrgico capaz de produzir corrente alternada mista, combinando efeitos de corte e hemostasia (Carauta, 1992; Dôres, 1994; Parellada, 2000).

No passado, para tratamento das LIE cervicais utilizava-se a histerectomia total abdominal e a conização a frio. Atualmente, convive-se com o diagnóstico de lesões precursoras do câncer de colo uterino em mulheres cada vez mais jovens sendo necessário o desenvolvimento de técnicas menos agressivas. Diante destes fatos é fundamental uma forma de tratamento segura, eficiente e conservadora para essas LIE, para preservar as funções reprodutiva e sexual destas pacientes (Parellada *et al.*, 2000).

Na década de 90, após a publicação de Prendiville (1989) a CAF foi aprovada pelos colposcopistas e patologistas do trato genital inferior, como método superior aos métodos destrutivos para o tratamento das lesões precursoras do câncer cervical. Este autor denominou de *large loop excision transformation zone* (LLETZ) a técnica de excisão com aparelho de alta frequência, utilizando alças de 2 cm de diâmetro o que permitiu a retirada da lesão num único passo. A alça foi posteriormente modificada por Mor-Yosef (1990) para estender seu uso a pacientes que apresentavam lesões acometendo o canal endocervical, realizando, portanto, conização e não apenas a retirada da ZTA como propôs Prendiville (Mor-Yosef *et al.*, 1990). Finalmente, Fischer (1999) desenvolveu uma alça para conização, triangular, que forma ângulo de 90° com o eletrodo e permite rotação excisional de 360° (Parellada *et al.*, 2000).

No trabalho original de Prendiville (1989) foram descritas vantagens do tratamento excisional sobre o destrutivo das LIE cervicais. A principal delas é a obtenção de material para realizar exame anátomo-patológico da peça cirúrgica excluindo a possibilidade de microinvasão. A morbidade da CAF dependerá do tamanho da ZTA e da presença de lesão ou não no canal endocervical o que definirá a quantidade de tecido a ser excisado. Entretanto, independente da dimensão e localização da ZTA, será inevitável realizar sua exérese caso confirme-se o diagnóstico de LIEAG.

A CAF é um método simples, de baixo custo e eficaz que depende basicamente da experiência e habilidade do profissional em delimitar corretamente os limites da lesão à colposcopia (Prendiville,1995). Esse método pode ser realizado ambulatorialmente, sob anestesia local, gerando pequeno desconforto para a paciente. Além disto, o custo baixo dos equipamentos é acessível e o procedimento apresenta custo seis vezes menor que a

conização clássica. Por todas essas razões apresentadas, a CAF deve ser o tratamento de eleição para as LIEAG (Parellada *et al.*,2000).

1.7. Princípios físicos da cirurgia de alta frequência

No gerador eletrocirúrgico, um transformador aumenta a corrente elétrica (fluxo de elétrons através de um condutor) de 60 Hertz para mais de 300.000 ciclos por segundo (300 KHz). A eletrocirurgia emprega alta frequência, que se equipara à frequência de rádio AM, indo de 300KHz a 4 MHz (4.000.000 de ciclos por segundo). Haverá, portanto, uso da corrente elétrica de rádio frequência para excisar tecido biológico ou obter sua hemostasia (Silva, 1986; Wright, 1992). Toda unidade geradora de energia apresenta uma chave seletora para corte puro, corte com coagulação e hemostasia pura. Assim, seleciona-se o tipo de onda apropriado para a fase do procedimento que será realizado (Dôres, 1994).

Quando a corrente elétrica é transmitida através de tecido biológico, três efeitos ocorrerão sobre ele: térmico, farádico e eletrolítico (Carauta, 1992).

1.7.1. Efeito térmico: Quando o eletrodo é encostado ao tecido que será excisado, a energia elétrica se transforma em térmica. Há aquecimento da água intracelular rapidamente a 100°C sofrendo processo de ebulição com produção de vapor. Como o volume do vapor é seis vezes maior que o volume da água líquida, haverá expansão do volume intracelular provocando ruptura da membrana celular e conseqüentemente, o corte tecidual. Esse processo de vaporização e ruptura celular ocorre em menos de um milissegundo após a temperatura atingir 100°C. Caso a temperatura suba vagarosamente ocorrerá desnaturação de proteínas do tecido e morte celular, sem causar destruição física verdadeira do tecido, ou seja, sua excisão. O efeito térmico vai depender da resistência do

tecido, da densidade da corrente elétrica e da duração da aplicação da corrente sobre o tecido biológico (Carauta, 1992).

1.7.2. Efeito farádico: Ao atingir-se o tecido biológico que será excisado haverá estimulação de células nervosas e musculares o que provoca dor ou contração muscular. Utilizando-se corrente alternada de alta frequência (de 300KHz a 4MHz) esse efeito não ocorrerá, porque a frequência da corrente é muita elevada permitindo a despolarização da membrana. Assim, o procedimento não provocará dor, apenas mínimo desconforto para a paciente (Carauta, 1992).

1.7.3. Efeito Eletrolítico: A corrente elétrica é capaz de gerar movimentação iônica no tecido biológico: íons eletricamente positivos orientam-se em direção ao pólo negativo e os íons negativos tomam direção oposta. Os íons movimentam-se rapidamente tentando alinhar-se com o campo elétrico. A energia cinética liberada resulta em elevação da temperatura dentro da célula o que leva ao corte eletrocirúrgico, junto ao efeito térmico (Carauta, 1992).

Inúmeros estudos têm sido realizados com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da CAF para o tratamento das LIEAG. Em pacientes não infectadas pelo HIV, os percentuais de sucesso terapêutico do método eletrocirúrgico variam de 80 a 97% (Prendiville *et al.*, 1989; Carauta, 1992; Dores, 1996; Derchaim, 2001). Para as pacientes portadoras do HIV, devido às elevadas taxas de persistência da infecção pelo HPV, observam-se taxas de recorrência variando entre 22,3 e 39%. Estas taxas são significativamente mais elevadas quando comparadas com as mulheres não portadoras do HIV (Maimann *et al.*, 1993; Fruchter *et al.*, 1996 e Heard *et al.*, 2005).

Embora a CAF seja eficaz para o tratamento de LIEAG nas pacientes imunocompetentes, a terapia excisional nas portadoras do HIV apresenta altas taxas de recorrência. Estas taxas de recorrência da LIE são consideradas pela literatura, afirmando que o tratamento excisional pode não ser eficiente na cura da infecção pelo HPV, porém é efetivo na prevenção da progressão da LIEAG para câncer cervical em mulheres portadoras do HIV (Heard *et al.*, 2005). Determinar a ação da infecção HIV na taxa de cura após a CAF da LIEAG dessas pacientes deve ser o desafio enfrentado por novos projetos de pesquisa.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A CAF veio substituir técnicas mais invasivas e agressivas como a conização a frio para o tratamento das LIE. A conização a frio exige internação hospitalar, bloqueio anestésico epi ou peridural gerando custo seis vezes maior que a CAF para a instituição de saúde. A população contaminada pelo HPV é composta por pacientes imunocompetentes e imunodeprimidas, especialmente as infectadas pelo HIV, que poderão ter resposta diferente ao tratamento, sendo necessário estudar a efetividade da CAF nestas populações.

Assim, justifica-se a proposta desse estudo que sugere adotar a CAF para o tratamento das LIEAG das pacientes atendidas no Setor de Moléstias Infecto-Contagiosas em Ginecologia e Obstetrícia (SEMIGO) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). Torna-se, portanto, fundamental verificar a eficácia da CAF para o tratamento das LIEAG de pacientes imunodeprimidas e imunocompetentes deste serviço.

3. OBJETIVOS

1. Avaliar a efetividade da cirurgia de alta frequência (CAF) no tratamento das LIEAG no colo uterino de pacientes portadoras ou não do HIV.
2. Avaliar a taxa de complicações tardias da CAF no tratamento das LIEAG em mulheres portadoras ou não do HIV.
3. Avaliar se a infecção HIV favorece a persistência de LIEAG após a CAF.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Este projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP (processo HCRP nº 12443/2003 - Anexo 1).

O desenho deste estudo foi observacional prospectivo longitudinal e as pacientes foram selecionadas no SEMIGO sendo submetidas a:

- Aplicação de questionário conforme protocolo (Anexo 2);
- Coleta de colpocitologia tríplice;
- Genitoscopia pela autora da pesquisa;
- Biópsia no local indicado pela colposcopia (alteração de maior relevância); e
- Coleta das sorologias para o HIV, sífilis, hepatite B e C.

4.1. SELEÇÃO DE PACIENTES

Foram selecionados dois grupos de pacientes:

- Grupo 1: 38 portadoras do HIV usuárias de anti-retrovirais e
- Grupo 2: 59 pacientes com sorologia não reagente para esta retrovírose

Após prévia identificação da lâmina com registro e iniciais do nome da paciente, realizaram-se esfregaços citológicos com espátula de Ayre e escova de cerdas com posterior fixação em álcool a 70°. As coletas foram em lâmina única seguindo a disposição tríplice convencional do material: fundo de saco posterior, ectocérvice a partir do orifício externo anatômico do colo e endocérvice.

O diagnóstico de suspeição da presença do HPV foi embasado na presença de alterações citológicas descritas por Meisels & Fortin (1976) e Purola & Savia, (1977):

hiperceratose, paraceratose, acantose, disqueratose, binucleação e coilocitose. As lâminas das colpocitologias foram encaminhadas para realização da coloração de Papanicolaou e processadas no Serviço de Patologia do HCFMRP-USP, sendo sua leitura realizada por dois patologistas independentes. Nos casos de discordância procurou-se consenso com terceiro profissional deste setor. Os esfregaços foram inicialmente classificados em: normais, alterações inflamatórias, atipias de células escamosas de origem indeterminada (ASCUS), lesões de baixo grau (incluindo NIC I/HPV) e lesões de alto grau, correspondentes a NIC II e NIC III (Solomon *et al.*, 2002).

Todas as pacientes foram submetidas a genitoscopia, utilizando o colposcópio da marca DF Vasconcelos, modelo CPM7, com aumento de 6, 10, 16, 24 e 40 vezes. Primeiramente, procedeu-se a inspeção direta da vulva, vagina e colo, com a luz branca. Posteriormente, no exame do colo, utilizou-se o filtro verde para evidenciar a angioarquitetura cervical (Teste de Kraatz). Seguiu-se a aplicação de soro fisiológico 0,9% e nova visualização sob luz branca e filtro verde. Em seguida realizou-se a aplicação de ácido acético a 3% para a identificação da junção escamo colunar (JEC) e da zona de transformação (ZT). As pacientes de ambos os grupos eram portadoras de alterações colpocitológicas de alto ou baixo graus, segundo classificação de Bethesda, identificadas a colposcopia como achados “maiores ou menores”.

As alterações colposcópicas maiores ou menores foram sistematicamente biopsiadas após utilização da solução de lugol a 2%, ou teste de Schiller. A biópsia dirigida foi realizada com a pinça de Gaylor-Medina de 3 ou 5 mm. O material obtido foi fixado em formol a 10%, com volume aproximadamente nove vezes o tamanho da peça, para posterior inclusão em parafina. Quando necessária a hemostasia foi realizada de maneira

compressiva com tampão vaginal ou através do uso da solução de percloroeto férrico 80 % (Dôres , 1994).

A genitoscopia foi descrita de acordo com as normas da classificação colposcópica de Roma (1990), revisada pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia, no XI Congresso Mundial em Barcelona em junho/ 2002 (Anexo 3).

Após identificação colposcópica da alteração maior ou menor houve confirmação diagnóstica pelo anátomo-patológico de neoplasia intraepitelial grau I (NICI), neoplasia intraepitelial grau II (NICII) ou neoplasia intraepitelial grau III (NIC III).

Nesse estudo foram selecionadas para o tratamento excisional somente as pacientes com NIC II ou NIC III confirmadas pelo exame anátomo patológico da biópsia cervical.

O tratamento da LIEAG foi indicado através da concordância dos exames citológicos, colposcópicos e anátomo-patológicos (Richart, 1990; Salomon et al., 1994). As mulheres que apresentaram discordância na avaliação propedêutica (citologia/colposcopia/histologia) também tiveram a excisão da LIE indicada.

Todas as pacientes foram orientadas a realizar sorologias para sífilis, hepatite B, hepatite C e infecção pelo HIV. Das pacientes portadoras do HIV também foram aferidas as contagens de linfócito T CD4 e carga viral (CV).

4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Grupo 1: 38 pacientes infectadas pelo HIV

- Acompanhamento clínico da infecção pelo HIV no Ambulatório de Moléstias Infecto-contagiosas do HCFMRP-USP (ASID);
- Colposcopia satisfatória com alteração maior ou menor;
- Biópsia com alteração histológica tipo NIC I e/ou NICII e/ou NIC III; e
- Concordância em participar do estudo

Grupo 2: 59 pacientes não infectadas pelo HIV

- Colposcopia satisfatória com alteração maior ou menor;
- Biópsia com alteração histológica tipo NIC I e/ou NICII e/ou NIC III; e
- Concordância em participar do estudo

4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas desse estudo as pacientes sem início de sua atividade sexual, gestantes, hysterectomizadas, e aquelas que não apresentavam LIEAG confirmadas pela cito/colpo/histologia. Obviamente, também não foram incluídas aquelas que não concordaram em participar do estudo.

4.4. TÉCNICA DO TRATAMENTO EXCISIONAL DA LIEAG

Foram utilizados espéculos ginecológicos de número 2 ou 3, recobertos com pintura epóxi para isolamento elétrico, com saída para aspirador de fumaça, envolto em preservativo sem lubrificante cuja ponta foi cortada para visualização da cérvix. Todas as excisões foram realizadas com auxílio do colposcópico, utilizando-se alças de tungstênio

triangulares ou semilunares (WEM[®]), cujas dimensões variavam de 15 mm x 15 mm, 20 mm x 20 mm ou 25 mm x 15 mm. Quando necessário, foi realizada complementação da excisão do canal endocervical com alça de 10 mm x 10 mm. Selecionou-se a alça adequada ao procedimento proposto de acordo com as medidas da lesão definida na colposcopia. Realizou-se anestesia local com cloridrato de lidocaína a 2% com vasoconstrictor (norepinefrina 1:50.000), injetando-se de 0,5 a 1 ml em cada um dos quatro pontos cardinais do colo uterino. Após acoplar o aspirador de fumaça ao espécúlo, foram verificados os posicionamentos da placa, selecionado o modo *blend 1* e a potência do aparelho de CAF, para então iniciar o procedimento. Fotos do instrumental utilizado podem ser vistas na figura 1.

Figura 1: Aparelho gerador de radiocirurgia e acessórios para a realização da CAF

Fonte: Dôres, 1994; WEM®, 2001.



Unidade geradora de radiocirurgia



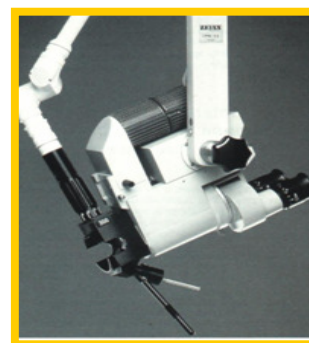
Aspirador de fumaça



Espéculo com saída para aspirador de fumaça



Conjunto de alças diatérmicas



Coloscópio

O espécime cirúrgico foi marcado às 12 horas com alfinete e pintado com tinta nanquim na face proximal conforme solicitação do Serviço de Anatomia Patológica do HCFMRP-USP. Nos casos de cone fragmento correspondente à complementação do canal também foi pintado com tinta nanquim na face proximal e enviado em frasco separado contendo formol a 10% (nove vezes o volume da peça). No laboratório as peças foram totalmente recortadas e incluídas em parafina, sendo coradas em hematoxilina-eosina. Além do diagnóstico histológico, o laudo da peça forneceu informações sobre as margens cirúrgicas: livres, comprometidas ou carbonizadas por artefato da técnica cirúrgica utilizada. As lâminas foram avaliadas segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) e classificadas como cervicite crônica inespecífica (CCI), NIC I, II, III e carcinoma microinvasor (Scully, *et al.*, 1994).

O aparelho utilizado para estes procedimentos foi o SS100 (WEM[®]) que foi cedido especialmente para realização desta pesquisa (figura 1). Após o procedimento excisional, foi realizada a cauterização das bordas cruentas para hemostasia com um eletrodo esférico de 5 mm. A seguir, aplicada solução hemostática de percloroeto férrico a 80%. As pacientes receberam as orientações pós-operatórias do SEMIGO (Anexo 5) sendo orientadas quanto ao período de abstinência sexual de 40 dias e a retornar ao ambulatório para resultado do exame anátomo-patológico, momento em que foi tomada a conduta de seguimento indicada para o caso.

Todas as pacientes foram avaliadas em 7 e 40 dias após a CAF. Os retornos foram agendados para 3, 6, 9 e 12 meses após o procedimento, quando foram sistemática e respectivamente repetidas a colpocitologia oncótica e a colposcopia. Nos casos de alteração colposcópica maior ou menor, nova biópsia foi realizada somente a partir do 6^o mês por

acreditar-se que antes desse período a imagem colposcópica alterada provavelmente seja reflexo da presença de partícula viral residual, que após término da reepitelização local e restabelecimento imunológico, desaparecerá se o tratamento foi suficiente. No caso de persistência da lesão de alto grau durante o seguimento, a paciente foi submetida a novo tratamento excisional, independentemente do seu estado de portadora ou não do HIV. Para se estudar as taxas de efetividade da CAF foram considerados estágios na evolução da doença ao longo do seguimento desses dois grupos de pacientes. Ao final de um ano do tratamento cirúrgico puderam-se concluir situações de cura, melhora ou de piora da LIEAG inicial. Considerou-se:

- Cura: após um ano de seguimento, as pacientes portadoras ou não do HIV que foram submetidas à CAF por LIEAG, não apresentavam mais alteração citológica nem colposcópica da infecção pelo HPV.
- Melhora: pacientes mantinham sinais de infecção pelo HPV com achado citológico e/ou colposcópico de LIEBG.
- Persistência: pacientes que tiveram diagnóstico histológico de LIEAG após o 6º mês do tratamento excisional até um ano de seguimento pós-CAF.
- Piora: pacientes que tiveram diagnóstico histológico mais grave após o tratamento foram considerados casos de piora da LIE inicial.

Na análise estatística foram utilizados a porcentagem, o teste Qui-quadrado e o teste exato de Fischer, quando necessário. Essas avaliações foram realizadas com o auxílio do software SAS 8.02 (*SAS Institute Inc.*, 1999).

5. RESULTADOS

Caracterização da amostra

Foram selecionadas 97 mulheres no SEMIGO do HCFMRP-USP que apresentaram LIEAG confirmadas por colposcopia e biópsia cervical, sendo 38 portadoras do HIV e 59 não portadoras dessa retrovírose.

Nas análises realizadas para estes grupos foram observados aspectos relevantes para caracterização da população estudada como idade, paridade, idade da primeira relação sexual e número de parceiros sexuais ao longo da vida. Para o grupo das pacientes portadoras do HIV foram ainda destacados os valores das dosagens de linfócitos TCD₄ e carga viral, o tempo de diagnóstico do HIV e o esquema de anti-retrovirais utilizado por essas mulheres no momento da inclusão no estudo e durante o período de um ano de seguimento após o tratamento realizado com a CAF. É possível observar que ambos os grupos tiveram distribuição homogênea para as variáveis utilizadas na caracterização da amostra (Tabelas de 7 a 14 no anexo 6).

Para se estudar as taxas de efetividade da CAF foram considerados estágios na evolução da doença ao longo do seguimento desses dois grupos de pacientes. Ao final de um ano do tratamento cirúrgico puderam-se concluir situações de cura, melhora ou de piora da LIEAG inicial como observado na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição numérica de 95 pacientes portadoras de LIEAG de acordo com a avaliação da taxa de efetividade da CAF para os grupos tratados e a condição de infecção ou não pelo HIV.

	Estágio evolução LIE								<i>p</i>
	Cura		Melhora		Piora		Persistência		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Portadora do HIV (n= 37)	21	56,7	12	32,4	0	0	4	10,4	0,02
Não HIV (n= 58)	44	75,8	8	13,8	1	1,7	5	8,8	
*Total	65	67,3	20	22,2	1	1,1	9	9,4	

*2 pacientes com carcinoma microinvasor excluídas

Foram obtidos, para as pacientes portadoras do HIV, 56,7% de cura; 32,4% de melhora e nenhum caso de piora após o tratamento inicial proposto. Para as pacientes não portadoras do HIV os resultados foram 75,8% de cura; 13,8% de melhora; 1,7% de piora. Neste grupo, durante o 9º mês de seguimento de uma das pacientes, foi feito o diagnóstico de carcinoma cervical microinvasor, e este foi considerado o único caso de piora da lesão inicial no grupo que recebeu o tratamento cirúrgico excisional.

Após análise estatística com utilização do teste do Qui-Quadrado (X^2), observou-se que houve significância estatística entre os dois grupos tratados, evidenciando que o grupo das pacientes não portadoras do HIV apresentou desfecho clínico (cura e melhora) mais favorável do que as pacientes portadoras desse vírus ($p=0,02$).

Também foi objetivo deste estudo avaliar a estenose de canal cervical ou a impossibilidade de visualização da JEC como complicação tardia da CAF no seguimento

dessas pacientes portadoras ou não do HIV. Esses resultados estão relacionados na Tabela 2. Outras complicações que o método eletrocirúrgico pode apresentar como hemorragia intra e pós-operatória e infecção pós-operatória tiveram baixa representatividade nessa casuística: 2,1% de hemorragia e 1,1% de infecção pós-operatória. Essas intercorrências da técnica não foram alvos desse estudo.

Tabela 2. Taxa de complicação tardia após a CAF para os grupos de pacientes portadoras ou não do HIV.

Infecção pelo HIV	Estenose de canal				<i>p</i>
	Presença		Ausência		
	n	%	n	%	
Sim (n= 37)	5	13,5	32	86,5	0,74
Não (n= 57)	6	10,5	51	89,5	

Observa-se na Tabela 2 que das 37 pacientes portadoras do HIV tratadas com CAF, cinco (13,5%) tiveram estenose de canal cervical o que tornou o seguimento colposcópico insatisfatório, pois a JEC não pôde mais ser visualizada. No grupo das 57 pacientes não infectadas pelo HIV tratadas com a CAF, seis (10,5%) apresentaram estenose de canal. Esse achado, ao final de um ano de seguimento não se correlacionou com a situação de portadora ou não do HIV. A infecção pelo HIV não influenciou significativamente a presença da complicação nas pacientes estudadas.

Nas Tabelas 3, 4, 5 e 6 serão feitas considerações sobre as margens do espécime cirúrgico e a necessidade de instituir novo tratamento para essas pacientes durante o ano de seguimento. Na Tabela 3 estão relacionadas as pacientes portadoras ou não do HIV de acordo com o comprometimento da margem da peça excisada pela LIE. Observou-se que no grupo das pacientes portadoras do HIV foram obtidas 27 (71%) peças excisadas com margens livres e 10 (26,4%) peças com margens comprometidas. No grupo das não infectadas pelo HIV obteve-se 42 (71,2%) peças com margens livres, 11 (18,7%) peças com margens comprometidas pela LIE, 5 (8,4%) peças com margens carbonizadas, artefato da técnica eletrocirúrgica utilizada.

Tabela 3. Distribuição numérica de 95 pacientes portadoras de LIEAG de acordo com o comprometimento da margem endocervical e/ ou ectocervical da peça cirúrgica e a condição de portadora da infecção pelo HIV.

Margens endocervicais e/ ou ectocervicais	Infecção pelo HIV					
	Sim		Não		Total	
	n	%	n	%	n	%
Livres	27	72,9	42	72,4	69	72,6
Comprometidas	10	27,1	11	18,9	21	22,1
Carbonizadas	-	-	5	8,7	5	5,3
Total	37	100,0	58	100,0	95	100,0

Os detalhes numéricos de 21 pacientes que tiveram peças cirúrgicas com margens comprometidas encontram-se na Tabela 4, que também demonstra se as margens comprometidas foram ectocervicais, endocervicais ou ambas. Entre as pacientes portadoras

do HIV foram 10 (47,7%) as peças com margens comprometidas, sendo uma a margem endocervical, seis a margem ectocervical e três com ambas as margens comprometidas. No grupo das pacientes não infectadas pelo HIV, foram onze as pacientes com margens comprometidas sendo quatro endocervicais, cinco ectocervicais e duas com ambas as margens comprometidas.

Pode-se observar também que cinco (5,3%) das pacientes (não portadoras do HIV) tratadas tiveram carbonização das margens cirúrgicas da peça excisada, um artefato da técnica. Além disso, foram identificados dois casos de carcinoma microinvasor do colo uterino (um em cada grupo) que foram encaminhados para tratamento especializado. As demais pacientes, portadoras e não portadoras do HIV, com peças cirúrgicas apresentando margens comprometidas pela LIE (21), livres (69) ou carbonizadas (cinco) realizaram seguimento clínico por um ano com citologia, colposcopia e biópsia, quando necessário. Na avaliação do 9º mês de uma das pacientes, que apresentara carbonização de margens por artefato da técnica, fez-se o diagnóstico de carcinoma cervical microinvasor, como já foi mencionado anteriormente. Esta paciente foi excluída do grupo de seguimento que totalizou no final de um ano 94 pacientes: 37 portadoras do HIV e 57 não portadoras desse vírus.

Tabela 4. Distribuição numérica de 21 pacientes portadoras de LIEAG de acordo com o comprometimento da margem endocervical, ectocervical ou de ambas na peça cirúrgica excisada e a condição de portadora da infecção pelo HIV.

Margens comprometidas	Infecção pelo HIV					
	Sim		Não		Total	
	n	%	n	%	n	%
Endocervicais	1	10,0	4	36,4	5	23,8
Ectocervicais	6	60,0	5	45,4	11	52,4
Endo + Ectocervicais	3	30,0	2	18,2	5	23,8
Total	10	100,0	11	100,0	21	100,0

Na Tabela 5 demonstra-se que após seguimento clínico por um ano com citologia, colposcopia (trimestrais) e biópsia (quando necessário), houve necessidade de instituir novo tratamento para nove (9,5%) pacientes que foram submetidas à nova CAF. Das 21 mulheres com excisão incompleta da LIE, apenas cinco (23,8%) tiveram indicação de nova excisão por apresentarem manutenção da lesão de alto grau. Das 69 pacientes com excisão completa da LIE houve necessidade de novo tratamento para três (4,4%), o que ocorreu também para uma paciente com margem carbonizada.

Tabela 5. Distribuição numérica de 94 pacientes portadoras de LIEAG de acordo com a necessidade de novo tratamento com a CAF durante o primeiro ano de seguimento.

Necessidade de novo tratamento	Margem Livre		Margem Comprometida		Margem Carbonizada		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	3	4,3	5	23,8	1	20,0	9	9,5
Não	65	95,7	16	76,2	4	80,0	85	90,5
Total	68	100,0	21	100,0	5	100,0	94	100,0

Odds ratio (OR) = 6,77; IC 95% = 1,46-31,34; $p= 0,016$

Após análise estatística do grupo de pacientes que foram novamente tratadas observa-se maior necessidade de novo tratamento para mulheres com margens da peça cirúrgica comprometidas, portadoras ou não do HIV, do que para as pacientes cuja excisão foi completa (OR = 6,77; IC 95% = 1,46-31,34; e $p= 0,016$).

Para representação numérica das pacientes submetidas a novo tratamento de acordo com a presença ou não de margem comprometida da peça cirúrgica excisada considerando a condição de infecção pelo HIV, foi construída a Tabela 6, onde pode ser observado que das dez pacientes portadoras do HIV que apresentaram comprometimento de uma ou mais margens da peça cirúrgica, três foram novamente tratadas. Todas essas três pacientes tiveram peças com margens ectocervicais comprometidas. A quarta paciente portadora do HIV que necessitou de novo tratamento apresentava peça com margem cirúrgica livre. No momento da indicação da nova CAF, elas apresentavam, respectivamente, valores de CV

(cópias/ml) e CD₄ (células/mm³) iguais a 430.000 e 197; 10.395 e 147; abaixo do limite de detecção e 137. Notar que uma (2,7%) das pacientes com margem livre da peça inicialmente também foi submetida à nova excisão e, nesse momento, apresentava CV de 2.613 cópias/ml e CD₄ de 307 células/mm³. Todas estavam sob terapia anti-retroviral tríplice.

Em relação ao grupo de pacientes não infectadas pelo HIV houve cinco casos onde foi necessário novo tratamento: duas pacientes com margens comprometidas (uma margem ectocervical e outra com margem endocervical), duas com margens livres, e uma com margem desconhecida (carbonizada).

Tabela 6. Distribuição das pacientes submetidas a novo tratamento com a CAF de acordo com o estado da margem do espécime cirúrgico e a condição de portadora da infecção pelo HIV.

Infecção pelo HIV	Margem Livre		Margem Comprometida		Margem Carbonizada		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Não	2	66,7	2	40,0	1	100,0	5	55,5
Sim	1	33,3	3	60,0	-	-	4	44,5
Total	3	100,0	5	100,0	1	100,0	9	100,0

Foram obtidas 69 (72,3%) peças com margens cirúrgicas livres, porém três dessas pacientes tiveram necessidade de novo tratamento (uma paciente portadora do HIV e outras duas não portadoras desse vírus). Dentre as 21 pacientes (22,3%) com margens comprometidas cinco foram submetidas a novo tratamento. A necessidade de novo tratamento associou-se significativamente à presença de LIE nas margens cirúrgicas em relação às pacientes que apresentaram peças com margens livres de lesão (OR = 6,77; IC 95%= 1,46 – 31,34), porém não se relacionou com a condição da paciente ser ou não portadora do HIV (Teste exato de Fisher, $p=1,0$).

6. DISCUSSÃO

De acordo com o conhecimento atual, as LIEAG cervicais são consideradas alterações precursoras do câncer invasor do colo uterino e se houver tratamento dessas lesões certamente haverá redução de risco para desenvolvimento deste carcinoma. Entretanto, apesar do tratamento ser o fator mais importante para prevenir a persistência ou a recorrência da LIE é preciso lembrar que a lesão é HPV-induzida e não há tratamento específico para este vírus, apenas tratamento da lesão. De forma geral, o tratamento excisional ou destrutivo estimula a reação imunológica local contra este vírus, sendo este o mecanismo mais eficiente de controle dessa infecção. Por outro lado, o tratamento insuficiente destas lesões é um dos principais fatores de risco para evolução para o câncer cervical (Derchain, 2001).

Entre os inúmeros métodos terapêuticos das lesões precursoras do câncer cervical, a CAF é considerada método superior aos métodos destrutivos (Wright *et al.*, 1992). Esta afirmação se baseia no fato de que a remoção da LIE possibilita a avaliação anátomo-patológica de fragmento maior sendo possível confirmar ou não o diagnóstico prévio e as margens da LIE excisada. Esses parâmetros determinam a conduta subsequente para essa paciente que poderá ser seguida ou submetida a novo tratamento conforme o resultado histológico da peça excisada. No presente estudo, realizou-se excisão de LIEAG com CAF em 97 mulheres que tiveram esse diagnóstico firmado através da biópsia dirigida. Destas pacientes, 38 delas eram portadoras do HIV e 59 delas não apresentavam esta infecção.

Para se estudar as taxas de efetividade da CAF foram considerados estágios na evolução da doença ao longo do seguimento desses dois grupos de pacientes. Ao final de um ano do tratamento cirúrgico pôde-se concluir situações de cura, melhora ou de piora da LIEAG. Considerou-se cura quando, após um ano de seguimento, as pacientes portadoras

ou não do HIV que foram submetidas à CAF por LIEAG, não apresentavam mais alteração citológica nem colposcópica da infecção pelo HPV. Já as mulheres que ainda mantinham sinais de infecção pelo HPV com achado citológico e/ou colposcópico de LIE de baixo grau foram consideradas pacientes que melhoraram da LIEAG inicial, regredindo para lesões de baixo grau. Entretanto, pacientes que tiveram diagnóstico histológico mais grave após o tratamento foram considerados casos de piora, o que ocorreu em uma (1,1%) paciente não portadora do HIV .

Entre as pacientes infectadas pelo HIV existe alta prevalência da infecção HPV anogenital. O HPV-DNA é mais frequentemente detectado em lavados cérvico-vaginais de infectadas pelo HIV do que em mulheres não infectadas por esse vírus. Sendo assim, o risco de lesões HPV-induzidas no TGI, especialmente o desenvolvimento de LIE cervicais nessas pacientes portadoras do HIV é, naturalmente, maior do que nas não portadoras deste vírus (Kuppers *et al.*, 1999). A LIE nas portadoras do HIV pode ser de maior gravidade que em mulheres não infectadas por esse vírus, pela sua maior extensão e envolvimento multicêntrico do TGI pelo HPV com lesões associadas de vulva e/ou vagina (Nappi *et al.*, 2005). Segundo esses autores o risco de recorrência ou progressão de LIEBG em mulheres infectadas pelo HIV é quatro a cinco vezes mais alta que em mulheres não infectadas, sendo que há maior significância para o risco de recorrência ou progressão nas pacientes severamente imunodeprimidas com o CD₄ abaixo de 200 células/mm³.

Os percentuais de sucesso terapêutico dos diversos estudos do método eletrocirúrgico variam de 80 a 97% em pacientes não infectadas pelo HIV (Prendiville *et al.*, 1989; Carauta, 1992; Dores, 1996; Derchaim, 2001). Já nas pacientes portadoras do HIV as taxas de recorrência variam entre 22,3 e 39% (Maimann *et al.*, 1993; Fruchter *et al.*,

1996 e Heard *et al.*, 2005). Na casuística do presente estudo as taxas de cura após um ano de seguimento da CAF foram 75,4% para pacientes imunocompetentes e 55,2% para pacientes portadoras do HIV.

A infecção HIV parece alterar a história natural do HPV associado a oncogênese. Em 1993, os CDC publicaram uma revisão da classificação dos portadores do HIV. Esta classificação categoriza os portadores deste retrovírus baseada nas condições clínicas e na contagem de linfócitos T-CD₄. A displasia moderada e grave foi classificada como categoria B e o câncer invasor como uma categoria definidora de aids ou categoria C (CDC, 1992; Del Mistro *et al.*, 2001).

A regra exata porque a imunossupressão confere maior risco para o aparecimento e/ou para a progressão da LIE ainda não é totalmente conhecida, mas é consenso que o estado imunológico determina o fator prognóstico da LIE (Bell *et al.*, 2000; Palefsky *et al.*, 2003; Moscicki *et al.*, 2004; Heard *et al.*, 2005).

Vários estudos foram realizados para avaliar o papel da imunossupressão local no desenvolvimento da LIE em mulheres portadoras ou não do HIV. A progressão ou recorrência da LIEAG foi associada a um aumento da concentração de IL-12 no muco cervical por Moscicki *et al.* (2004). Estes autores afirmam terem encontrado maior concentração da IL-12 no muco cervical de mulheres infectadas pelo HIV.

Em 2000, Bell *et al.* observaram tendência à redução das taxas de linfócitos T-CD₄ e um grande aumento de linfócitos T-CD₈ no estroma cervical de mulheres portadoras do HIV com LIE, interferindo assim na relação T-CD₄/T-CD₈. Este estudo indicou que pacientes infectadas pelo HIV com LIE, têm um grande número de leucócitos recrutados

para o local da lesão, comparadas com pacientes não infectadas por esse vírus. Também Ahmed *et al.* (2002), encontraram aumento significativo na proporção de linfócitos T-CD₈ em biópsia cervical de pacientes com LIE. Esse aumento foi maior na presença da infecção pelo HIV. Esses autores encontraram ainda uma redução significativa de linfócitos T-CD₄ e de macrófagos nas peças excisadas das pacientes portadoras do HIV. Encontraram, também, a falta da expressão do CD₂₈ nos linfócitos T-CD₈. A frequência do CD₂₈ nas células T é a chave preditora da incompetência imunológica na idade avançada e nos casos de síndromes inflamatórias e/ou infecciosas crônicas, a exemplo da aids. A perda da expressão do CD₂₈ nas células T é o indicador biológico mais consistente da senescência do sistema imunológico e representa o envelhecimento precoce dos linfócitos. Desvendar o “maquinário” regulador da expressão do CD₂₈ será um dos caminhos para se esclarecer eventos moleculares que lideram a falência imunológica (Vallejo, 2005).

Determinar a ação da infecção HIV na taxa de recorrência após terapia ablativa da LIEAG com CAF e correlacioná-la com os graus de imunossupressão apresentados por essas pacientes deve ser o desafio enfrentado por novos projetos de pesquisa. Embora a cirurgia seja eficaz nas pacientes imunocompetentes, a terapia excisional nas portadoras do HIV apresenta altas taxas de recorrência, com desfecho clínico significativamente mais favorável nas não infectadas pelo HIV do que nas infectadas. As altas taxas de recorrência da LIE são consideradas pela literatura, afirmando que o tratamento excisional pode não ser eficiente na cura da infecção pelo HPV, porém é efetivo na prevenção da progressão da LIEAG para câncer cervical em mulheres portadoras do HIV (Heard *et al.*, 2005).

O presente estudo confirma essas afirmações da literatura, pois o desfecho clínico após o tratamento excisional foi significativamente melhor nas pacientes não infectadas

pelo HIV do que naquelas portadoras desse vírus ($p=0,02$). Nesta casuística as taxas de cura após um ano de seguimento da CAF foram 75,4% para pacientes imunocompetentes e 55,2% para pacientes portadoras do HIV havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, ou seja, o fato da paciente ser portadora ou não do HIV influenciou na possibilidade de cura das LIEAG tratadas com CAF ($p= 0,02$).

Também foi objetivo deste estudo avaliar as complicações do método eletrocirúrgico utilizado para tratamento das LIEAG no grupo das pacientes portadoras ou não do HIV.

O corte eletrocirúrgico por ondas de alta frequência ou radiofrequência ocorre quando a temperatura dentro dos tecidos se eleva com suficiente rapidez para ocorrer vaporização explosiva da água intracelular. Esta condição surge quando a temperatura se eleva acima de 100°C ocorrendo superaquecimento da água no tecido, resultando na ruptura da arquitetura tissular, e conseqüentemente efetuando o corte (Apgar *et al.*, 1992). Quando a temperatura da água intracelular eleva-se lentamente a menos de 100°C ocorre dessecação, pois as proteínas celulares coagulam à medida que a água se evapora. Tanto a fulguração (eletrodo diretamente em contacto com o tecido) quanto a dessecação eletrocirúrgica resulta em hemostasia na medida em que sangue e tecidos ficam secos e os pequenos vasos se contraem (Wright *et al.*, 1992).

A CAF pode apresentar complicações cirúrgicas imediatas e tardias. Dentre as complicações imediatas pode-se relacionar a hemorragia intra e pós-operatória e a infecção cervical. A hemorragia intra-operatória normalmente ocorre em aproximadamente 1% dos procedimentos e, normalmente, é de origem arterial com fulguração difícil utilizando os

eletrodos convencionais, exigindo muitas vezes a realização de pontos nas artérias cervicais. A hemorragia pós-operatória é aquela que ocorre entre o 4º e 6º dias após o procedimento cirúrgico podendo ser leve, moderada ou grave. A literatura mostra incidências respectivamente de 1,9% e 5,1% para hemorragias leves e moderadas, sendo que nesses casos houve apenas aumento do tempo cirúrgico (Wright *et al.*, 1992). Para hemorragias graves os índices variam de 0,6% a 4,9%, segundo Bruce *et al.* (1994). Uma das formas de se evitar o sangramento pós-operatório anormal, defendido por de Palo *et al.* (1996), é aplicar sobre a ferida cirúrgica o percloroeto férrico a 80%. Na presente casuística a taxa de hemorragia leve e moderada foi de 2,1%.

Os índices de infecção são baixos e a literatura mostra variações de 0,5% a 8,8% (Wright *et al.*, 1993; Parellada *et al.*, 2000). Acredita-se que essas baixas percentagens devam-se à elevada temperatura local no leito de ressecção que seria suficiente para esterilizá-lo. Entretanto, caso haja infecção local prévia à excisão, a cirurgia está contraindicada, pois além da possibilidade de infecção pós-operatória, o edema e a congestão vascular pode favorecer o sangramento intra-operatório (Martins & Pereyra, 2000). No estudo em questão as pacientes que tiveram a CAF indicada foram tratadas previamente de eventuais infecções genitais. Isso provavelmente justifica a baixa representatividade dessa intercorrência nessa casuística (1,1%).

Após a realização da CAF, durante o seguimento dessas pacientes já tratadas, é possível surgir estenose cervical ou a impossibilidade da visualização da JEC. Estas são consideradas complicações tardias do método eletrocirúrgico. A estenose cervical tem incidência muito baixa variando de 1 a 3,6%, sendo a possibilidade maior dessa ocorrência nas mulheres menopausadas (Erik & Jonh, 1994; Ferency *et al.*, 1996; Martins & Pereyra,

2000). A visualização pós-operatória da JEC é essencial para o seguimento das pacientes. A literatura mostra índices de colposcopia satisfatória após a CAF entre 72,2% a 98,6. Devido às modificações fisiológicas decorrentes do hipoestrogenismo em pacientes menopausadas, os índices de visualização desta junção são significativamente menores neste grupo de pacientes (Kuppers *et al.*, 1999; Parellada *et al.*, 2000 Brun *et al.*, 2002).

Recentemente, Massad *et al.* (2005) tentaram definir o risco de recorrência da LIEAG em pacientes tratadas com CAF que apresentaram colposcopia insatisfatória por estenose do canal cervical no seguimento. Esses autores observaram que quando a colpocitologia oncótica foi negativa, o risco de persistência da LIE foi baixo devendo-se evitar novo procedimento excisional, apesar da não visualização da JEC. Concluíram, portanto, que o seguimento dessas mulheres pode ser feito com a colpocitologia oncótica simplesmente.

No presente estudo observou-se que das 37 pacientes portadoras do HIV que foram tratadas com CAF, cinco (13,5%) tiveram estenose de canal cervical o que tornou o seguimento colposcópico insatisfatório, pois a JEC não pôde ser visualizada. No grupo das 57 pacientes não infectadas pelo HIV que receberam o mesmo tratamento, seis (10,5%) apresentaram estenose de canal. Esses índices de impossibilidade de visualização da JEC estão de acordo com resultados verificados na literatura, já mencionados anteriormente. Ao final de um ano de seguimento não se correlacionou a presença de estenose cervical com a situação de portadora ou não do HIV ($p= 0,36$).

Segundo Baldauff *et al.*(1996; 1997) algumas situações são consideradas fatores de risco para estenose cervical pós-excisão da LIEAG, dentre elas a idade acima de 50 anos,

localização da lesão estritamente endocervical, peça excisada ser maior do que 20 mm e a técnica cirúrgica utilizada. Essas afirmações foram confirmadas por Koppers *et al.*(1999), Brun *et al.* (2000), Massad *et al.* (2005) e Penna *et al.* (2005), que não relacionaram a presença da infecção pelo HIV com o risco de estenose estando de acordo com os resultados deste estudo.

Durante o seguimento das pacientes tratadas com CAF foram realizadas colpocitologia e colposcopia a cada trimestre durante um ano. Nestes atendimentos a biópsia dirigida foi realizada a partir do segundo atendimento ou seis meses pós-CAF. Das 94 pacientes que foram tratadas nesse estudo, nove delas (9,5%) foram submetidas a novo tratamento excisional com CAF por apresentarem LIEAG após o 6º mês de seguimento. Dentre as 21 que apresentaram margens cirúrgicas da peça excisada comprometidas por LIE, cinco (23,8%) foram novamente tratadas, assim como três (4,3%) do grupo de 69 mulheres que apresentaram margens livres e uma com margem desconhecida por carbonização da peça. Discute-se porque apenas cinco (23,8%) das 21 pacientes tratadas que apresentaram margens cirúrgicas comprometidas tiveram necessidade de novo tratamento. Acredita-se que isto se deve a dois fatores: a coagulação da base determina a destruição do tecido doente que restou e o outro é que a resposta inflamatória do hospedeiro pode destruir eventual lesão residual. Além disso, o efeito térmico da alça destrói alguns milímetros de margem do tecido extraído, fazendo com que, na avaliação histológica, a margem pareça mais exígua do que foi programada (Dôres, 1996). A lesão residual é mais freqüente quando as margens estão comprometidas, porém há um grande número de pacientes que não apresentam lesão residual mesmo se as margens não estão livres. Na presente casuística, 4,3% das pacientes com margens livres foram tratadas novamente

demonstrando que a peça cirúrgica com margem livre não isenta o aparecimento de lesão residual, concordando com a afirmação de Flanelly *et al.* (1997).

Segundo Huang & Hwang (1999), margem comprometida após a CAF não indica com certeza a presença de doença residual e evolução para o câncer. Para esses autores a citologia no pós-operatório é a melhor forma de avaliar pacientes após CAF independente das margens serem livres ou comprometidas. Isso ocorre pelo comportamento biológico do próprio causador da doença, o HPV. Quando se remove a lesão há melhora da imunidade local no tecido cervical pelo processo inflamatório que tenta regeneração do órgão sede da doença.

Neste estudo, após análise estatística do grupo de pacientes com excisão incompleta houve maior risco para novo tratamento entre mulheres com margens da peça cirúrgica comprometidas pela LIE do que para as pacientes cuja excisão foi completa (OR= 6,77; IC 95%= 1,46-31,34).

.Em relação à avaliação do espécime cirúrgico, observou-se nesse estudo cinco peças que apresentaram artefatos térmicos nas margens que impediu que se definisse a presença de doença nas margens. Uma dessas pacientes, com 51 anos de idade, teve necessidade de novo tratamento com CAF, com resultado histológico final de NIC III com margens livres. A outra paciente que apresentava margem carbonizada da peça cirúrgica, foi submetida à biópsia na avaliação do 9º mês quando se realizou o diagnóstico de carcinoma cervical microinvasor. As três pacientes restantes foram consideradas curadas, visto que ao final de um ano de seguimento não apresentavam mais sinais citológicos ou colposcópicos de LIE ou da infecção pelo HPV.

Inúmeros trabalhos na literatura comprovam que, apesar das margens comprometidas, nem todas as pacientes apresentam, ao final do seguimento clínico lesão residual. Em 1997, Gardeil *et al.* demonstraram em sua casuística 48,2% pacientes com margens comprometidas. Destas pacientes 16,5% tiveram lesão residual, contra 1,9% daquelas com margens livres. Por sua vez Zaitoun *et al.* (1997), numa revisão de 1600 casos de LIEAG mostraram excisão completa das lesões em 84% após a CAF, sendo mais freqüente a presença de lesão residual em pacientes com excisão incompleta do que naquelas com excisão completa. Segundo Hulman *et al.* (1998), em casuística de 669 mulheres foi necessário novo tratamento para 31,3% das pacientes com margem comprometidas contra 8,4% daquelas com margens livres. De acordo com Livasy *et al.* (1999), haverá maior risco de recidiva da LIE ou lesão residual se as margens da peça excisada não forem livres, se houver comprometimento de glândulas endocervicais e se a LIE acometer múltiplos quadrantes.

Lesões cervicais são encontradas mais comumente em pacientes imunossuprimidas, não apenas em portadoras do HIV, mas também em pacientes usuárias de quimioterapia, transplantadas de órgãos heterólogos, portadoras de colagenoses, ou ainda que estejam fazendo uso de imunossupressores (Cardillo *et al.*, 2001). Apesar do estudo em questão abordar a imunodeficiência do HIV é importante ressaltar que todas as outras condições de imunodeficiência também facilitam o desenvolvimento das LIE.

Com o mesmo modo de transmissão que o HIV, o HPV é cinco vezes mais freqüente em mulheres infectadas pelo HIV que naquelas não infectadas por esse vírus. Isto é significativamente importante, pois as LIE cervicais e o carcinoma, assim como outros

processos neoplásicos, tendem a serem mais extensos, mais agressivos e de alto grau, em pacientes imunodeprimidas que em pacientes não portadoras do HIV (Davis *et al.*, 2001).

Dentre as mulheres infectadas pelo HIV, especialmente aquelas severamente imunocomprometidas, as LIE cervicais tendem a progredir e recorrer após o tratamento. A alta prevalência do HPV em pacientes infectadas pelo HIV é explicada pela tendência desse vírus ser persistente nestas mulheres. Em contraste com o alto índice de erradicação espontânea em mulheres imunocompetentes, o HPV é raramente eliminado pelas portadoras do HIV (Sun *et al.*, 1995). O risco para LIE cervical em mulheres portadoras do HIV é de aproximadamente 30%, enquanto nas soronegativas é de 10% (Branca *et al.*, 2000).

Infelizmente, não há ainda conclusão sobre outro ponto na condução das LIE cervicais em pacientes infectadas pelo HIV, que é o uso ou não de anti-retrovirais. Se a carga viral (CV) do HIV elevada é um fator de risco para o aparecimento das LIE, seria muito interessante e útil conhecer os efeitos da redução da CV após instituição da terapia anti-retroviral no desenvolvimento da LIE. Isso implica que monitorar a CV e o T-CD₄ podem ser uma maneira de prever o maior ou menor risco para as LIE e câncer cervical. Entretanto, para Davis *et al.* (2001), a gravidade da lesão cervical não parece ter relação com a contagem do T-CD₄ e/ou CV, isto é, a baixa contagem de T-CD₄ favorece o aparecimento da LIE e não a progressão para o câncer cervical.

Em estudo de Heard *et al.* (1998), foi demonstrado que após introdução de terapia anti-retroviral com conseqüente redução da carga viral e aumento da contagem de T-CD₄, há redução da prevalência da infecção HPV e até desaparecimento da lesão em alguns

casos. Com o advento dos anti-retrovirais reduzindo a replicação do HIV, uma redução na prevalência da LIE é esperada (Cardillo *et al.*, 2001).

Em 2001, Minkoff *et al.* avaliaram a utilização da terapia anti-retroviral tríplice (Highly active antiretroviral therapy-HAART) na evolução das LIEAG em mulheres portadoras do HIV. A conclusão é que a HAART altera o curso da LIE nessas pacientes, reduzindo a progressão e aumentando a taxa de regressão destas lesões. Como a infecção pelo HPV é uma das manifestações da imunossupressão do HIV, esse efeito da HAART deverá ser um benefício adicional desta modalidade terapêutica às portadoras destes dois vírus.

No presente estudo todas as portadoras do HIV apresentando espécimes cirúrgicos com margens livres ou comprometidas que foram submetidas a novo tratamento excisional, estavam utilizando a HAART. Foi observado que a condição de infecção pelo HIV não se relacionou com a necessidade de novo tratamento da LIEAG, visto que quatro dessas nove pacientes eram portadoras do HIV e cinco mulheres eram imunocompetentes.

A frequente associação das infecções pelo HIV e HPV e o desenvolvimento de LIE neste grupo de pacientes demandam novos e maiores estudos para se desvendar os mecanismos imunológicos que eliminarão o HPV e não exclusivamente a lesão como se tem feito na atualidade. Até o momento o tratamento excisional com a CAF tem se mostrado uma opção terapêutica segura e eficaz para excisão de LIEAG neste grupo de pacientes, embora deva haver melhora na utilização da técnica eletrocirúrgica, sendo realizada por equipes de cirurgiões treinados e patologistas habituados a receber os espécimes cirúrgicos para que estes artefatos não prejudiquem a leitura das lâminas de

histologia, impedindo o diagnóstico histopatológico correto (Baggish *et al.*, 1992; Ioffe *et al.*, 1999). A avaliação das margens da peça excisada com CAF configura como principal fator de risco para a necessidade de novo tratamento nos grupos avaliados.

7. CONCLUSÕES

1. Após um ano de seguimento das pacientes submetidas a CAF, observou-se que as taxas de cura e de melhora das LIEAG foram satisfatórias para as pacientes portadoras ou não do HIV, porém o desfecho clínico foi significativamente mais favorável no grupo das pacientes imunocompetentes.
2. A infecção pelo HIV não influenciou significativamente a presença de estenose cervical no seguimento das pacientes estudadas.
3. A necessidade de novo tratamento após a CAF durante o ano de seguimento não dependeu da condição da paciente ser portadora do HIV, mas sim do comprometimento da margem cirúrgica da peça excisada pela LIE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agresti A. Categorical data analysis. *Stat Med* 1999; 18:2191-207.

Ahmed SM, Al H, Reid WM, Johnson MA, Poulter LW. The cellular response associated with cervical intraepithelial neoplasia in HIV+ and HIV-. *Scand J Immunol* 2002; 56: 204-11.

al-Saleh W, Giannini SL, Jacobs N, Moutschen M, Doyen J, Boniver J, Delvenne P. Correlation of T-helper secretory differentiation and types of antigen-presenting cells in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Pathol* 1998;184:283-90.

Apgar BS, Wright TC, Pfenninger JL. Loop electrosurgical excision procedure for CIN. *Am Fam Physician*, 1992; 46:505-18.

Arany I, Grattendick GI, Tying KS. Interleukin-10 induces transcription of the early promoter of human papillomavirus type 16 (HPV 16) through the 5' segment of the upstream regulatory region (URR). *Antiviral Res* 2002; 55:331-9.

Associação Brasileira de Normas Técnicas. Referências Bibliográficas. NBR 6023; 2000.

Auborn KJ, Carter TH. Treatment of human papillomavirus gynecologic infections. *Clin Lab Med* 2000; 20:407-22.

Baggish MS, Barash F, Noel Y, Brooks M. Comparison of thermal injury zones in loop electrical and laser cervical excisional conization. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:545-8.

Baldauff JJ, Dreyfus M, Ritter J, Meyer P, Philippe E. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstetric Gynecol* 1996; 88:933-8.

Baldauff JJ, Dreyfus M, Ritter J, Mertz JP, Cuenin C, Philippe E. Consequences and treatment after laser conization or large loop excision. *J Obstetric Gynecol Biol Reprod* 1997; 26:64-70.

Bauer HM, Ting Y, Greer CE. Genital human papillomavirus infection in female students as determined by PCR based methods. *JAMA* 1991; 265:472-77.

Bell MC, Schmidt-Grimminger D, Turbat-Herrera E, Tucker A, Harkins L, Prendice N, Crowley-Nowick PA. HIV+ patients have increased lymphocytes in CIN lesions. *Gynecol Oncol* 2000; 76:315-19.

Branca M, Migliore G, Giuliani ML, Ippolito G, Cappiello G, Garbuglia AR, Schiesari A, Rezza GD. Cooperative Study Group. Squamous intraepithelial lesions (SILs) and HPV associated changes in HIV infected women or at risk of HIV. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21:155-9.

Branca M, Rossi E, Alderisio M, *et al.* Performance of cytology and colposcopy in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative women. *Citopatology* 2001; 80:350-54.

Bruce ML, Jonh MG. Pure cutting for loop excision of squamous intraepithelial lesion. *Journal of Reproductive Medicine* 1994; 39:373.

Brun JL, Youbi A, Hocke C. Complications, sequelae and outcome of cervical conizations: evaluation of three surgical technics. *J Obstetric Gynecol Biol Reprod* 2002; 31:558-64.

Canella P, Rodrigues LHM. Sexualidade e câncer do colo uterino. *Femina* 2002; 30:311-316.

Carauta R. Conização eletrocirúrgica: apresentação de nova técnica com alça diatérmica. Tese de doutorado, Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro- Rio de Janeiro, 1992.

Cardillo M, Hagan R, Abadi J, Abadi MA. CD4 T-cell count, viral load, and squamous intraepithelial lesions in women infected with human immunodeficiency virus. *Cancer Cytopathology* 2001; 93:111-14.

Carr J, Gyorfí T. Human papillomavirus. Epidemiology, transmission, and pathogenesis. *Clin Lab Med*, 2000; 20:235-55.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992, 41:1-17.

Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Mol Pathol* 2002; 55:19-24.

Cubie HA, Seagar AL, Beattie GJ, Monaghan S, Williams AR. A longitudinal study of HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. *Sex Transm Infect* 2000; 76:257-61.

Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac MB. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with viral load and CD4+ count. *Gynecol Oncol* 2001; 80:350-54.

Del Mistro A, Chieco Bianchi L. HPV- related neoplasias in HIV-infected individuals. *Eur J Cancer* 2001; 37:1227-35.

Derchain SFM. Excisão da Zona De Transformação com Alça Larga sem Biópsia Prévia em Mulheres com Resultado da Colpocitologia Sugestiva de Neoplasia Intra-Epitelial Cervical Grau 2 ou 3. Tese de livre docência, Universidade Estadual de Campinas- São Paulo, 2001.

de Palo G & Velchione S. *Neoplasia intra-epitelial de colo uterino*. In: de Palo G, Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior. Segunda edição. Rio de Janeiro; Medsi: 1996:267-307.

Dores GB. HPV na Genitália Feminina – Manual e Guia Prático de Cirurgia de Alta Frequência. São Paulo: Multigraf Editora Ltda, 1994.

Dun AE, Ogilvie MM. Intranuclear virus particles in human genital wart tissue: observations on the ultrastructure of the epidermal layer. *J Ultrastruct Res* 1968; 22:282-95.

Erik A, Jonh P. Laser conization. The results of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic oncology* 1994; 54:201-3.

Evander M, Edlund K, Gustafsson A, *et al.* Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995; 171:1026-30.

Ferency A, Choukroun D, Arseneau J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesion of cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstetrics and Gynecology* 1996; 87:332-7.

Fischer NR, Alexanderian D, Gagliardi S, Oglesby J, Scribner D, Asuncion C, Mesologitis T. The Fischer cone biopsy excisor compared with the large loop electrode for cervical conizations. *J Low Gen Tract Disease* 1999; 3:180-4.

Flannelly G, Langan H, Jandial L, Mana E, Campbell M, Kitchener H. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 718-22.

Focchi J, Carvalho JJM, Oyakama N. *I Consenso Brasileiro de HPV*. 1ª ed., São Paulo: BG Cultural, 2000.142p.

Focchi J, Roberto AF, Ribalta JCL, Baracat EC. Alternativas para Rastreamento do Câncer do Colo Uterino. *Feminia* 2002; 30: 693-98.

Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arrastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstetrics and Gynecology* 1996; 87:338-44.

Gardeil F, Turner MJ. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1325-26.

Gross G, Jablonska S, Pfister H, Stegner H.E. *Genital Papillomavirus Infections-Modern Diagnosis and Treatment*. 1^a ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1990. 449 p.

Hankins C, Coutle F, Lapoine N, *et al.* Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV. *CMAJ* 1999; 160:185-191.

Heard I, Schmitz V, Costagliola D, Orth G, Kazatchkine MD. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active retroviral therapy. *AIDS* 1998; 12:1459-64.

Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. *Obstet Gynecol* 2000; 96:403-9.

Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:412-8.

Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, *et al.* Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423-28.

Ho GYF, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, *et al.* Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer* 1996; 87:1365-71.

Huang LW, Hwang JL. A comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 2-5.

Hulman G, Pickles CJ, Gie CA, Dowling FM, Stocks PJ, Dixon R. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of the transformation zone. *J Clin Pathol* 1998; 51:375-7.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). Copyright© 1996-2005 INCA - Ministério da Saúde- Brasil.

Ioffe OB, Brooks SE, De Rezende RB, Silverberg SG. Artifact in cervical LLETZ specimens: correlation with follow-up. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18:115-21.

Kiviat NB, Koutsky LA, Paavonen JA, *et al.* Prevalence of genital papillomavirus infection among women attending a college student health clinic or a sexually transmitted disease clinic. *J Infect Dis* 1989; 59:293-302.

Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann N Y Acad Sci* 1956;63:1245-61.

Koutsky L, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomaviruses. *Epidemiol Rev* 1998; 10:122-163.

Kurman R & Solomon D. *O Sistema Bethesda para o relato de diagnóstico citológico cervicovaginal*. 1ªed. Rio de Janeiro: REVINTER, 2001. 150p.

Kuppers V, von Eckardstein S, Adomeit A, Wingartz C, Bodden-Heidrich R, Koldovsky U, Bender HG. Diagnostic and therapeutic concepts of HPV infection in HIV-positive women. *Zentralbl Gynakol* 1999; 121:27-30.

Lehr EE, Qadadri B, Brown CR, Brown DR. Human papillomavirus type 59 immortalized keratinocytes express late viral proteins and infectious virus after calcium stimulation. *Virology* 2003; 314:562-71.

Livasy CA, Moore DT, Van Le L. The clinical significance of a negative loop electrosurgical cone biopsy for high-grade dysplasia. *Obstet Gynecol* 2004 ;104:250-4.

Lorincz AT, Kiviat NB, Koutsky LA, Critchlow CW, Cullen AP, Brockway J, Holmes KK. Prevalence and cytologic manifestations of human papilloma virus (HPV) types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52, and 56 among 500 consecutive women. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11:197-203.

Lörincz AT, Reid R. HPV. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997; 23:3-18; 23: 147-163.

Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Levine PA, Arrastia CD, Sedlis A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1993; 82:170-4.

Malerbo MB. Referências e citações bibliográficas: Manual de Orientação. Ribeirão Preto, 1996.

Martinez MO. Human papillomavirus infection facilitates HIV-1 gene expression. *Obstet Gynecol* 2000; 96:879-85.

Martins VN, Pereyra EAG. Conhecendo o HPV- Patologia do Trato Genital Inferior, Colposcopia e CAF. São Paulo: Frôntis Editorial, 2000:255-86..

Massad LS, Tate N, Cejtin E, Collins YC. Quantifying the risk of cervical intraepithelial neoplasia in women with unsatisfactory colposcopy results. *J Low genit Tract Dis* 2005; 9:23-8.

Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976; 20:505-9.

Meisels A, Morin C. Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1981; 12:111-23.

Minkoff H, Feldman J, DeHovitz J, *et al.* A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus uninfected women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:982-86.

Mor-Yosef S, Lopes A, Pearson S, Monaghan JM. Loop diathermy cone biopsy. *Obstet Gynecol* 1990; 75:884-6.

Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, *et al.* The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and women young. *J Pediatr* 1998; 132:277-84.

Moscicki AB, Ellerberg JH, Vermund SH, *et al.* Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:127-134.

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; 190:1413-21.

Nappi L, Carriero C, Bettocchi S, Herrero J, Vimercati A, Putignano G. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence, persistence, and progression, in treated and untreated women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121:226-32.

Olaitan A, Johnson MA, MacLean A, Poulter LW. The distribution of immunocompetent cells in the genital tract of HIV-positive women. *AIDS* 1996; 10:759-64.

Oriel JD, Almeida JD. Demonstration of virus particles in human genital warts. *Br J Vener Dis* 1970; 46:37-42.

Pagano M, Gauvreau K. *Princípios de Bioestatística*. 1ª ed. São Paulo: Thomson, 2004.

Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, *et al.* Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:226-36.

Palefsky JM, Holly EA. Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:41-6.

Papanicolaou & Traut. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:211-24.

Papanicolaou GN. The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears. *Am J Anatomy* 1933; 52:519-611.

Parellada C, Pinto LSN, Cardial MFT, Taha NSA, Speck NMG, Wolgien MDCM. Cirurgia de Alta Frequência. Conhecendo o HPV- Patologia do Trato Genital Inferior Colposcopia e CAF. 1ª ed., São Paulo: Frôntis editorial, 2000. Cap. 36, p. 255-86.

Penna C, Fambrini M, Fallani MG, Scarcelli G, Marchionni M. Laser CO2 conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow up. *Gynecol Oncol* 2005; 96:771-5.

Pfister H. Biology and biochemistry of papillomaviruses. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1984; 99:111-81.

Pfister H. The role of Papillomaviruses in the development of cancer of the skin. *Przegl Dermatol* 1990; 77:157-61.

Pfister H. The role of human papillomavirus in anogenital cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23:579-95.

Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ): a new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1054-60.

Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:622-39.

Purola E, Savia E. Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. *Acta Cytol* 1977; 21:26-31.

Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75:131-3.

Rotkin ID. A comparison review of key epidemiologic studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. *Cancer Res* 1973; 33:1353-55.

SAS Institute Inc., *SAS/STAT® User's Guide Version 8*, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1999.

Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 930-4.

Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RI, Silverberg SG, Wilkins EJ. *Histological typing of female genital tract tumors*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1994. p.189.

Silva EGO. *Dicionário Brasileiro de Eletricidade*. Publicação do Comitê Brasileiro de Eletricidade da Associação Brasileira de Normas Técnicas- ABNT, 1986.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114-9.

Spector Nelson. *Manual para Redação de Teses, Projetos de Pesquisa e Artigos Científicos*. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.150p.

Spinillo A, Tenti P, Zappatore R, *et al*. Human immunodeficiency virus type 1 *tat gene* enhances human papillomavirus *early gene* expression. *Gynecol Oncol* 1993; 48:210-13.

Spitzer M. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54:131-37.

Sue JG, Weinstein CM. The costs, clinical benefits, and cost-effectiveness of screening for cervical cancer in HIV infected women. *Ann Int Med* 1999; 130:97-107.

Sun XV, Kuhn L, Ellerbrock TV, *et al*. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1995, 85:680-86.

Sun XV, Kuhn L, Ellerbrock TV, *et al*. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337:1343-49.

Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:663-76.

Tornesello ML, Buonaguro FM, Beth-Giraldo E, Giraldo G. *et al*. Human immunodeficiency virus type 1 *tat gene* enhances human papillomavirus *early gene* expression. *Intervirology* 1994; 83:205-11.

Torrise A, Del Mistro A, Onnis GL, Merlin F, Bertorelle R, Minucci D. Colposcopy, cytology and HPV-DNA testing in HIV-positive and HIV-negative women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21:168-72.

Toy EP, Rodriguez RL, McCance D, Ludlow J, Planelles V. Induction of cell-cycle arrest in cervical cancer cells by the human immunodeficiency virus type 1 viral protein R. *Obstet Gynecol* 2002; 95:141-6.

Uferti-Foppa C; Origoni M; Ferrari D, Ciuffeda D, *et al.* Evaluation of the detection of papillomavirus genotypes in cervical specimens by hybrid capture as screening for precancerous lesions in HIV-positive women. *J Med Virol* 1998; 56:133-7.

Vallejo AN. CD28 extinction in human T cells: altered functions and the program of T-cell senescence. *Immunol Rev* 2005; 205:158-69.

Vernon SD, Hart CE, Reeves WC, Icenogle JP. The HIV-1 *tat* protein enhances E2 dependent human papillomavirus 16 transcription. *Virus Res* 1993; 27:133-45.

Vernon SD, Reeves WC, Clancy KA, *et al.* A longitudinal study of human papillomavirus DNA detection in human immunodeficiency virus type 1 seropositive and seronegative women. *J Infect Dis* 1994; 169:1108-12.

Villa LL. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv Cancer Res* 1997; 71:321-41.

Villiers EM. Papillomavirus and HPV typing. *Clin Dermatol.* 1997; 15:199-206.

Wright TC, Gagnon S, Richart RM, FerencY A. Excising CIN lesions by loop electrosurgical procedure. *Contemp Obstet Gynecol* 1991; 36:57-74.

Wright TC, Gagnon S, Richart RM, FerencY A. Treatment of cervical intraepithelial neoplastic using the loop electrosurgical excision procedure. *Obstet Gynecol* 1992; 79:173-78.

Zaitoun AM, McKee G, Coppen MJ, Thomas SM, Wilson PO. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. *J Clin Pathol* 2000 Mar; 53:191-6.

zur Hausen H, de Villiers EM, Gissmann L. Papillomavirus infections and human genital cancer. *Gynecol Oncol* 1981;12:124-8.

zur Hausen H. Intracellular surveillance of persisting viral infections. Human genital cancer results from deficient cellular control of papillomavirus gene expression. *Lancet* 1986; 2:489-91.

zur Hausen H . Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 1989; 49:4677-81.

zur Hausen H. Papillomavirus infections- a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288:55-78.

zur Hausen,H. Papillomavirus in human cancers. *Proc Ass Am Phys* 1999; 111:581-587.

zur Hausen,H. Papillomaviruses and cancer:from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:342-50.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE:

NOME: _____

DOCUMENTO: _____

IDENTIFICAÇÃO DA MÉDICA:

NOME: Patrícia Pereira dos Santos Melli

CRM: 70635

Você tem uma lesão no colo do útero (ferida) que se não for tratada pode evoluir para uma doença mais séria talvez até o câncer. Essa ferida precisa ser retirada com uma pequena cirurgia.

Essa cirurgia, que vai tratar a ferida, será realizada no próprio ambulatório no dia que sua consulta for marcada. Será necessário fazer anestesia local para que você não sinta dores durante o procedimento. Não é preciso nenhuma internação. Após realização da cirurgia a paciente pode ir para sua casa.

Depois de uma semana será muito importante retornar para novo exame que vai avaliar se não aconteceu nenhuma infecção ou sangramento exagerado. Para sabermos se você teve controle da doença será importante retornar em 40 dias, 3 meses, 6 meses, 9

meses e 1 ano depois da cirurgia. Sempre que retornar será realizado novo exame de Papanicolaou e nova colposcopia (exame que usa um microscópio apenas para olhar seu colo do útero).

Quando seu tratamento terminar os resultados vão ser documentados e isso vai permitir que toda paciente que apresentar a mesma lesão que você, tenha o melhor tratamento possível.

Eu, _____
_____, portadora do

R.G. _____, abaixo assinada, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

1. A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e outros com a pesquisa e a cirurgia que serei submetida.
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do meu tratamento.
3. A segurança que não serei identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com minha privacidade.
4. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando.

Tenho ciência do exposto acima e desejo submeter-me ao tratamento recomendado pela médica que subscreve o documento.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura da paciente

Dra Patrícia Pereira dos Santos Melli

ANEXO 2

Protocolo de pesquisa

Tratamento das Lesões Intraepiteliais Cervicais de Alto Grau com
Cirurgia de Alta Freqüência em Mulheres Portadoras ou não do Vírus
da Imunodeficiência Humana

SEMIGO/ HCFMRP- USP

1. Identificação:

1a. nome: _____

1b. data nascimento: _____

1c. SAME: _____

1d. cor: _____

1e. estado civil: _____

1f. fone: _____

1g. endereço (ponto de referência): _____

1h. data caso novo: _____

2. Antecedentes ginecológicos e obstétricos:

2 a. gesta: _____

2 b. para: _____

2 c. aborto: _____

2 d. menarca: _____

2 e. 1º coito: _____

2 f. 1ª gestação: _____

2 g. nº parceiros: _____

2 h. passado DST: _____

2 i. prostituição: _____

2 j. tatuagem: _____

2 l. MAC: _____

2 m. parceiro com DST: _____

2 n. tipos parto: _____

3. Antecedentes pessoais:

- 3 a. uso de drogas e via: _____
- 3 b. doenças sistêmicas (especifique): _____
- 3 c. medicamentos (especifique): _____
- 3 d. tabagismo(quanto): _____
- 3 e. alcoolismo (o que? Quanto?): _____
- 3 f. sorologia anti HIV: _____ 3f. a. desde quando: _____
- 3 g. sorologia HbsAg: _____ 3g. a. desde quando: _____
- 3 h. sorologia anti HCV: _____ 3h. a. desde quando: _____
- 3 i. VDRL: _____ 3i. a. desde quando: _____
- 3 j. CD4: _____
- 3 k. Carga Viral: _____
- 3 l. Tratamento anti retroviral em uso/há quanto tempo/mudanças? _____
- _____

4. Exame ginecológico

4a. citologia:

4b. genitoscopia:

4b.1. colposcopia satisfatória – local JEC:

colposcopia insatisfatória : JEC não visual atrofia inflamação

4b.2. Achados Normais: epitélio estratificado escamoso

epitélio cilíndrico

zona transformação normal (ZTN)-última glândula (UG):

4b.3. Achados Anormais (ZTA) – UG: dentro ZT fora ZT

menores

maiores

ep. acetobranco fino

ep. acetobranco grosseiro

OGA espessados

mosaico regular

mosaico irregular

pontilhado regular

pontilhado irregular

iodo-negativa

vasos atípicos

4b.4. Teste de Schiller: negativo (iodo positivo)

positivo (iodo negativo)

4b.5. Achados Vários: condiloma erosão endometriose decíduose

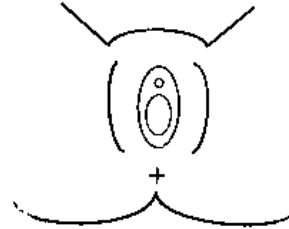
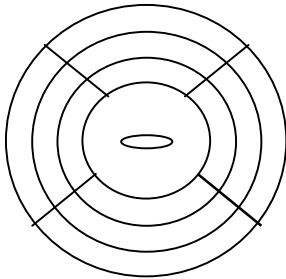
queratoses pólipos inflamação atrofia outros

4b.6. Achados sugestivos de invasão:

4b.7. Vaginoscopia:

4b.8. Vulvoscopia:

4b.9. Hipótese diagnóstica colposcópica:



4b.10. Local da biópsia:

anátomo-patológico:

5) Tratamento proposto:

6) Tratamento realizado e data:

anátomo-patológico:

7) Seguimento:

7a. 7 dias: complicações imediatas

7b. 40 dias: complicações tardias, liberação para retorno da atividade sexual

7c. 3 meses: cito/ colpo/ T-CD₄/CV

7d. 6 meses: cito/ colpo/ (anátomo patológico) / T-CD₄/ CV

7e. 9 meses: cito/ colpo/ (anátomo patológico) / T-CD₄/CV

7f. 12 meses: cito/ colpo/ (anátomo patológico) / T-CD₄

ANEXO 3

TERMINOLOGIA COLPOSCÓPICA FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE PATOLOGIA CERVICAL E COLPOSCOPIA BARCELONA-2002

I) ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS

- Epitélio escamoso original
- Epitélio colunar
- Zona de transformação

II) ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS

- Epitélio acetobranco plano
 - Epitélio acetobranco denso*
 - Mosaico fino
 - Mosaico grosseiro*
 - Pontilhado fino
 - Pontilhado grosseiro*
 - Iodo parcialmente positivo
 - Iodo negativo*
 - Vasos atípicos*
- (* achados colposcópicos maiores)

III) ALTERAÇÕES COLPOSCÓPICAS SUGESTIVAS DE CÂNCER INVASIVO

- Ulcerações
- Erosões
- Atipias vasculares

IV) COLPOSCOPIA INSATISFATÓRIA

- JEC não visível
- Infamação severa
- Atrofia severa
- Trauma

- Cérvix não visível

V) MISCELÂNIA

- Condiloma
- Pólipo
- Queratose
- Erosão
- Inflamação
- Atrofia
- Decidua

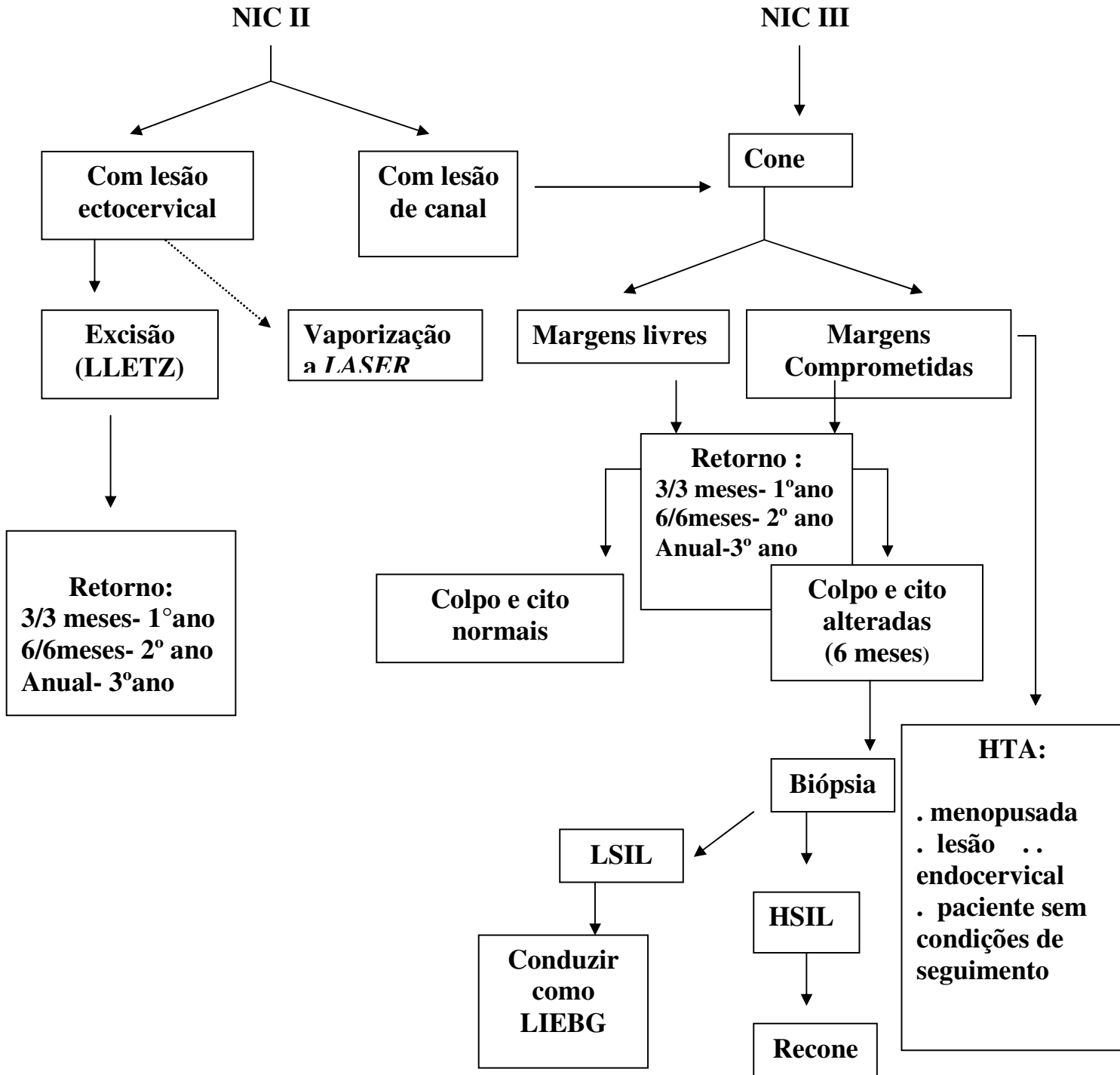
ZONA DE TRANSFORMAÇÃO

Existem três tipos de zona de transformação (ZT):

- **Tipo 1:** A ZT é completamente ectocervical e completamente visível, pode ser pequena ou grande
- **Tipo 2:** A ZT tem um componente endocervical, totalmente visível, podendo o componente ectocervical ser pequeno ou grande
- **Tipo 3:** A ZT tem um componente endocervical que não é completamente visível e pode ter um componente ectocervical pequeno ou grande.

ANEXO 4

Protocolo de Condutas em Patologias do Trato Genital Inferior para pacientes com LIEAG



**SETOR DE MOLÉSTIAS INFECTO-CONTAGIOSAS EM
GINECOLOGIA E OBSTETRICIA
SEMIGO**

CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA

Orientações pós-operatórias

- Não manter relações sexuais durante 40 dias após a cirurgia.
- Estando com tampão vaginal, retirá-lo após 12 horas do procedimento.
- Evitar esforços físicos durante três dias.
- É normal corrimento escuro e sangramento vaginal como menstruação. Se apresentar cheiro muito forte ou volume maior que menstruação, procurar atendimento antes do retorno agendado.
- Retorno obrigatório em sete dias.

ANEXO 6

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Tabela 7. Distribuição numérica de 97 pacientes portadoras de LIEAG de acordo com a faixa etária e a condição de portadora da infecção pelo HIV.

Faixa Etária	Infecção pelo HIV					
	*Sim		**Não		Total	
	n	%	n	%	n	%
20-30	20	52,5	30	47,5	50	51,5
30-40	15	39,5	18	30,5	34	34,0
> 40	3	8,0	11	18,7	14	14,5
Total	38	100,0	59	100,0	97	100,0

*média de 30 anos

** média de 33 anos

Tabela 8. Distribuição numérica de 97 pacientes portadoras de LIEAG de acordo com a paridade e a condição de portadora da infecção pelo HIV.

Paridade	Infecção pelo HIV					
	Sim		Não		Total	
	n	%	n	%	n	%
Nulíparas	1	2,6	14	23,8	15	15,5
Primigestas	6	15,8	9	15,2	15	15,5
Secundigestas	8	21,0	11	18,6	19	19,5
Tercigestas	6	15,8	7	11,9	13	13,5
Multíparas	17	44,8	18	30,5	35	36,0
Total	38	100,0	59	100,0	97	100,0

Tabela 9. Distribuição numérica de 97 pacientes portadoras de LIEAG de acordo com a idade da primeira relação sexual e a condição de portadora da infecção pelo HIV.

Idade da primeira relação sexual	Infecção pelo HIV					
	*Sim		**Não		Total	
	n	%	n	%	n	%
Desconhece	1	2,6	5	8,5	6	6,2
≤16 anos	13	34,2	8	13,5	21	21,6
16+20 anos	20	52,6	41	69,5	61	62,9
>20 anos	4	10,6	5	8,5	9	9,3
Total	38	100,0	59	100,0	97	100,0

*média de 16 anos

** média de 17 anos

Tabela 10. Distribuição numérica de 97 pacientes portadoras de LIEAG de acordo com o número de parceiros sexuais e a condição de portadora da infecção pelo HIV.

Número de parceiros sexuais	Infecção pelo HIV					
	Sim		Não		Total	
	n	%	n	%	n	%
Único	1	2,6	8	13,5	9	9,3
≤5	25	65,8	35	59,3	60	62,0
5+10	3	8,0	7	11,9	10	10,3
Incontáveis	9	23,6	9	15,3	18	18,4
Total	38	100,0	59	100,0	100	100,0

Tabela 11. Distribuição de 38 pacientes portadoras do HIV de acordo com o tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV.

Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV	n	%
≤ 1 ano	4	10,5
1-5 anos	18	47,4
> 5 anos	16	42,1
Total	38	100,0

Tabela 12. Distribuição de 38 pacientes portadoras do HIV de acordo com o tempo de infecção e o nível de carga viral (CV) para esse vírus no momento da inclusão no estudo.

CV (cópias/ ml)	Momento da inclusão no estudo		Após 12 meses do tratamento*	
	n	%	n	%
Abaixo do limite de detecção	9	23,6	20	54,0
≤ 1000	6	15,7	3	8,1
1000 - 10.000	7	18,5	2	5,4
10.000 - 100.000	12	31,7	8	21,6
> 100.000	4	10,5	4	10,9
Total	38	100,0	37*	100,0

* uma paciente excluída no início do estudo por apresentar carcinoma microinvasor

Tabela 13. Distribuição de 38 pacientes portadoras do HIV de acordo com o tempo de infecção e o número de linfócitos T-CD₄/ mm³ no momento da inclusão no estudo.

T-CD ₄ / mm ³	Momento da inclusão no estudo		Após 12 meses do tratamento*	
	n	%	n	%
≤ 100	6	15,7	4	10,8
100 + 200	4	10,5	7	18,9
200 + 500	19	50,0	20	54,0
> 500	9	23,8	6	16,3
Total	38	100,0	37*	100,0

* uma paciente excluída no início do estudo por apresentar carcinoma microinvasor

Tabela 14. Distribuição de 38 pacientes portadoras do HIV de acordo com os tipos de anti-retrovirais (ARV) em utilização no momento da seleção para o estudo.

ANTI-RETROVIRAIS	n	%
Zidovudina + Lamivudina + Abacavir	1	2,6
Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz	8	21,4
Zidovudina + Lamivudina + Indinavir	1	2,6
Zidovudina + Lamivudina + Nelfinavir	19	50,0
Zidovudina + Lamivudina + Ritonavir	1	2,6
Zidovudina + Lamivudina + Saquinavir	2	5,2
Estavudina + Lamivudina + Efavirenz	1	2,6
Estavudina + Lamivudina + Nevirapina	2	5,2
Estavudina + Didanosina + Indinavir	2	5,2
Estavudina + Didanosina + Lopinavir + Ritonavir	1	2,6
TOTAL	38	100,0

