

HIV and HPV infection – clinical relevance

Infecção VIH e HPV – importância clínica

Rosa Sardinha*, Filipa Brás**, Vera Ribeiro**, Amália Pacheco***
 Centro Hospitalar do Alto Ave e Centro Hospitalar do Algarve (Unidade de Faro)

Abstract

The connection of human papilloma virus (HPV) with cervical, vaginal, vulva, penis, anal and oropharynx cancer is well established. HPV and HIV have a common route of transmission, the sexual route. HIV-positive women are five times more likely to have concomitant HPV infection. Their weakened immune system makes them more susceptible to infection with multiple HPV viruses and diminishes the ability to eliminate the infection. The aim of this review is to describe the clinical importance of coinfection with HIV and HPV and its impact on the therapeutic approach.

Keywords: Human papilloma virus; Human immunodeficiency virus; Cervical dysplasia; Highly active antiretroviral therapy

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), inicialmente considerada uma doença terminal, é hoje, com a terapêutica antiretroviral (TAR), uma doença crónica com uma expectativa de vida próxima do paciente saudável¹. A associação do vírus papiloma humano (HPV) com a displasia/cancro cervical, cancro da vagina, vulva, pénis, ânus e orofaringe são relações bem estabelecidas. Globalmente, estima-se que sejam diagnosticadas mais de 500000 mulheres com cancro cervical relacionado com o HPV dos quais 80% são de países em desenvolvimento².

O HPV e VIH apresentam uma via de transmissão em comum, a via sexual. As mulheres VIH positivas são 5 vezes mais propensas à infecção concomitante pelo HPV³. Os seus sistemas imunitários debilitados tornam-nas mais susceptíveis à infecção com múltiplos vírus HPV, menor capacidade de eliminá-los e consequentemente maior persistência da lesão e evolução para cancro cervical. A introdução da terapêutica antiretroviral (TAR) diminuiu a incidência de sarcoma de

Kaposi e de Linfoma Hodgkin mas não de cancro cervical⁴.

VIH E HPV

Em 1988 um grupo de investigadores verificou que a prevalência do VIH era francamente superior na clínica de colposcopia (10%) em comparação com a clínica de obstetria (2%) que realizava atendimento à mesma população. O mesmo grupo, em 1990, avaliou as mulheres VIH+ com cancro cervical e verificou que todas as pacientes apresentaram persistência ou recorrência da doença, apesar da terapêutica, com evolução para óbito e sobrevida média de apenas 10 meses. Na data a terapêutica antiretroviral (TAR) não era uma realidade. Os dados apresentados destacavam-se pelas idades jovens de diagnóstico (mínimo de 16 anos) e pelo estado avançado da doença⁵.

Agarossi *et al*, 2013, avaliou as características da infecção HPV em 518 mulheres europeias com VIH1. Realizaram citologia, colposcopia e histologia semestral durante 3 anos. Estimou-se uma prevalência de HPV de alto risco de 49,5% (46,3-52,8%) com 10,2% para o HPV 16 e 4,3% para o HPV 18. Verificou-se um aumento da prevalência com o aumento da imunossupressão e detectou-se a infecção por múltiplos vírus em

*Centro Hospitalar do Alto Ave

**Interna do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetria

***Assistente Graduada em Ginecologia e Obstetria, Serviço de Ginecologia e Obstetria

26,8%. A persistência do HPV de alto risco foi de 55,8%, contudo a persistência aos 6 meses de HPV 16 registou-se apenas em 24 mulheres. Destacam-se ainda 7 casos de displasia grave todas associadas a HPV de alto risco inicial/persistente. Neste estudo confirmou-se a multiplicidade da infecção pelo HPV de alto risco na mulher VIH1. A infecção inicial ou persistente pelo HPV de alto risco associou-se a uma reduzida incidência de evolução para displasia grave⁶.

As pacientes VIH positivas estão frequentemente infetadas por mais do que um vírus HPV de alto risco⁷. A nova evidência sugere uma menor associação do HPV 16 com a displasia cervical nestas pacientes. Especula-se que a história natural e a persistência prolongada do HPV 16 e 18 atuem independentemente da carga viral e contagem de CD4. Contudo a infecção com outros vírus oncogénicos, a infecção com múltiplos vírus e a co-infecção 16/18 com vírus de baixo risco podem ser proeminentes no aparecimento da displasia na paciente VIH positiva^{9,10,11}. Outros autores como Strickler *et al* verificaram que o HPV 16 apresenta uma menor reacção imunitária (avaliado pela contagem de linfócitos T CD4+) em comparação com outros vírus HPV de alto risco¹².

O estudo longitudinal canadiano da mulher com VIH que envolveu 750 mulheres VIH positivas e 323 VIH negativas de 1993 a 2002 verificaram o aumento da prevalência, da aquisição e reduzida *clearance* dos vírus oncogénicos nas mulheres VIH positivas. As mesmas pacientes sob TAR apresentaram uma maior regressão da displasia cervical e aumento da eliminação dos vírus oncogénicos para além do 16 e 18. Este impacto positivo não se evidenciou com o HPV 16 fundamentando a importância da vacinação nesta população de risco¹³.

O *AIDS Clinical Trials Group Protocol A5240* é um estudo com 319 mulheres VIH positivas realizado no Estados Unidos, Brasil e América do Sul que determinaram a imunogenicidade e segurança da vacina quadrivalente (HPV 6, 11, 16 e 18) em 3 grupos estratificados com base na contagem de CD4 (A- >350, B- 20-350 e C- « 200 células/UL). A vacinação foi avaliada como segura e imunogénica nas mulheres VIH positivas entre os 13 e 45 anos contudo com menores taxas de seroconversão nas mulheres com carga viral >10 000 e/ou CD4 <200 células/uL salientando a importância do controle da imunossupressão nestas pacientes¹⁴.

A eficácia da vacina do HPV requer estudos adicionais nesta população específica. Apesar dos dados

disponíveis serem insuficientes, o benefício da mesma é reconhecido pelas recomendações da CDC que, nas mulheres imunodeprimidas incluindo VIH positivas, recomenda a vacinação aos 26 anos, caso não tenha ocorrido em idades jovens, independentemente de um rastreio alterado ou presença de condilomatose vulvo-vaginal^{15,16}.

HPV E TERAPÉUTICA ANTIRETROVIRAL

O tratamento do VIH com TAR potente revolucionou a evolução desta doença. A combinação de múltiplos fármacos reduziram as infecções oportunistas, a progressão para SIDA e o número de óbitos. Existem mais de 25 fármacos distribuídos por 6 classes. A estrutura base habitualmente combina 1 inibidor nucleosídeo e um não nucleosídeo da transcriptase reversa com um fármaco dos restantes grupos visando a redução da morbimortalidade associada ao VIH através da supressão máxima da carga viral¹⁷.

O efeito TAR na displasia cervical não está completamente esclarecida e os estudos são contraditórios. Está descrito o aumento da regressão^{18,19}, a redução da progressão¹⁸ ou o efeito neutro na evolução displásica. São múltiplos os estudos que sugerem que a TAR pode reverter ou diminuir a gravidade da neoplasia cervical como acontece com outras neoplasias, contudo, a incidência da neoplasia cervical invasiva mantem-se estável na época pós TAR²⁰⁻²².

Salienta-se que a maioria destes estudos têm um curto tempo de *follow up* e o efeito da TAR sob a displasia pode requerer anos para evidenciar-se.

Davis *et al*, num estudo retrospectivo com 350 mulheres VIH positivas verificou que no grupo com displasia confirmada na biópsia, a carga viral foi superior e a contagem de CD4 inferior em comparação com o grupo sem patologia cervical³. Konopnicki *et al*, 2013, num estudo com 652 mulheres VIH+ em que se avaliou o impacto da TAR combinada na persistência da infecção pelo HPV verificou que a supressão sustentada do VIH durante >40 meses e a contagem de linfócitos T CD4+ >500 cel/ul durante mais de 18 meses estão independentemente e significativamente associados à redução do risco de persistência da infecção HPV de alto risco²³.

Kim *et al*, 2013, avaliou uma coorte retrospectivamente durante 20 anos para compreender o efeito da TAR e da menopausa na progressão da lesão displásica na mulher VIH+. Este estudo estratificou a TAR em

2 categorias, TAR actual e a antiga com regimes terapêuticos contendo indinavir, saquinavir, fosamprenavir, nelfinavir, ou nevirapina associados a uma menor potência, maiores efeitos laterais e horários de toma inconvenientes. Avaliaram 245 mulheres e concluíram que a TAR actual reduziu a progressão da lesão displásica em 50%, mas, por outro lado, a TAR antiga, não diminuiu a sua progressão. Estes achados sugerem que os resultados contraditórios dos estudos anteriores podem ser consequência desta diferença na terapêutica antiretroviral²⁴ e na necessidade da sua toma por períodos prolongados como descrito por Minkoff *et al.* Estes autores verificaram um declínio significativo na prevalência do HPV-AR 2,5 anos após a iniciação da TAR em pacientes que aderiram à terapêutica em oposição às não aderentes que mantiveram a prevalência estável²⁵. No entanto, o nível de significância foi marginal ($P=,06$) sugerindo que 2,5 anos é um período curto para obter a eliminação do HPV-AR. Os resultados de Konopnicki *et al*, 2013, evidenciaram que são necessários > 3 anos de carga viral VIH indetectável e >1,5 anos de linfócitos CD4+ >500 cels/ul para obter a eliminação do HPV-AR²³.

Outros autores descreveram uma evidência crescente do importante papel dos inibidores da protease na inibição das metaloproteinases da matriz, mecanismo importante na progressão de CIN3 para cancro invasivo. Contudo, esses dados são ainda insuficientes para inferir recomendações já que, apesar destes estudos, a TAR tem-se demonstrado limitada na redução da incidência da lesão displásica cervical e anal²⁶⁻²⁹.

RECOMENDAÇÕES DE RASTREIO DE CANCRO CERVICAL NA MULHER

VIH+

A citologia permite o rastreio do cancro cervical e o seu diagnóstico num estágio pré-invasivo. O rastreio é fundamental na mulher VIH positiva em que a incidência de displasia cervical é 4 a 5 vezes superior nestas pacientes em comparação com mulheres VIH negativas com comportamentos sexuais de risco⁷.

A Sociedade Portuguesa de Ginecologia recomenda o início do rastreio organizado entre os 25 e os 30 anos, com a periodicidade de 3 a 5 anos, e o seu término aos 65. Na mulher VIH positiva recomenda-se a realização de citologia anual³⁰.

A ACOG de 2010 recomenda a citologia semestral no primeiro ano de diagnóstico e, se normal, preconiza

o rastreio citológico anual³¹. A sua repetição no primeiro ano tem como intuito aumentar a probabilidade de detecção de lesões de alto grau que podem não ser identificadas numa única citologia e pelo facto de que a displasia cervical, frequente nesta população de risco, pode ter uma evolução rápida para cancro^{32,33}. A descontinuação do rastreio é aconselhada em mulheres com mais de 65 anos com 3 citologias consecutivas negativas ou na ausência de resultados citológicos anómalos nos últimos 10 anos. Segundo a ACOG o rastreio deve ser mantido se na presença de factores de risco, nomeadamente se sexualmente ativa e com múltiplos parceiros sexuais. Existem factores de risco comuns a todas as mulheres como a idade, hábitos tabágicos ou comportamentos sexuais de risco, contudo, são exclusivos da infecção VIH a carga viral e a contagem de linfócitos T CD4+³⁴.

Apesar do coteste não estar actualmente incluído nas recomendações de rastreio na mulher VIH+, pode ser realizado com o intuito de aumentar o período de rastreio nas mulheres com mais de 30 anos. Um estudo custo-benefício de 2001 avaliou a importância de incorporar a pesquisa do HPV de alto risco no rastreio. Verificou-se que a sua adição à citologia na avaliação semestral inicial e anual e a decisão com base nestes resultados em prolongar o período de rastreio foram modificações com custo benefício superior à realização de citologia isolada como rastreio anual na mulher VIH+³⁵.

O estudo WHIS (Women's Interagency HIV Study) avaliou uma coorte de mulheres VIH positivas e negativas, na era pré TAR, e mediu a incidência cumulativa de lesão displásica cervical em pacientes com citologia e teste de HPV de alto risco negativos. Em 3 anos de *follow up* não se identificaram novos casos de HSIL e em 7 anos novos casos de cancro cervical (1994- 1995)³⁶.

Outros autores avaliaram o risco de lesão displásica aos 3 e 5 anos definidos pelo resultado da citologia (HSIL ou mais) e histologia (CIN 2 ou mais) no grupo VIH positivo e VIH negativo no estudo WHIS de 2001 a 2002 correspondendo a era pós TAR. Verificaram que o risco de lesão displásica cervical foi semelhante entre grupos com citologia e teste de HPV de alto risco negativos. Realçam que aos 5 anos a incidência cumulativa de HSIL+ ou CIN2+ foi semelhante entre grupos independentemente do valor de CD4³⁷.

Apesar destes dados favorecerem a utilização do coteste e a realização de intervalos de rastreio semelhantes à população VIH negativa são ainda insuficientes para estabelecer recomendações para a população de

risco. São necessários mais estudos de avaliação do impacto do coteste como método de rastreio na mulher VIH+.

Apesar de menos comum que o cancro cervical, a incidência do cancro anal está a aumentar em mulheres e homens da população em geral duplicando de 10 casos por milhão para 20 de 1973 a 2000³⁸. As mulheres VIH+ tem um risco 7 vezes superior ao da população em geral, e, apesar de raro, a introdução da TAR e o prolongamento da vida aumentou a incidência do cancro anal nesta população de risco³⁹. Investigadores demonstraram uma alta prevalência do HPV em tecidos de cancro anal, maioritariamente o HPV 16⁴⁰. A patologia da doença HPV do canal anal assemelha-se à do colo do útero tanto citológico como histologicamente⁴¹. Apesar de insuficientemente estudado, é consensual que nos grupos de risco dos quais se incluem as mulheres VIH positivas e/ou com doença do trato genital inferior associada ao HPV de alto risco a citologia anal e anoscopia de alta resolução são recomendadas como rastreio de patologia anal pelo HPV⁴²⁻⁴⁴.

Descrevemos um caso clínico de uma mulher de 38 anos, VIH+ sob TAR, referenciada à consulta em 2013 por LSIL + ASC-H e condilomatose perianal. A colposcopia evidenciou alterações *minor* assim como a anoscopia descrita na Figura 1.

Em suma se exames citológicos de rotina normais recomenda-se manter citologia e inspeção visual da vulva, vagina e anus anualmente^{31,42}. A pesquisa de HPV de alto risco pode realizar-se no rastreio mas, actualmente, não altera o intervalo do mesmo^{33,45}.

VIH E DISPLASIA CERVICAL

Em 1993, o *Center for Disease Control and Prevention*

(CDC), registava 16.784 casos de mulheres com SIDA e cancro representando o cancro cervical a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada. Com base nestes dados o CDC incluiu 3 novas condições clínicas como doenças definidoras de SIDA, a tuberculose pulmonar, a pneumonia recorrente e o cancro cervical invasivo. A displasia cervical moderada e grave foram incluídas como critério B de definição de infecção sintomática inicial pelo VIH⁴⁶.

Atualmente a associação da neoplasia cervical intraepitelial nas mulheres VIH positiva está bem estabelecida. Estas pacientes devem ser informadas do elevado risco de recorrência, da sua correlação com a imunossupressão (salientando a importância da adesão à TAR) e da necessidade de uma vigilância regular e frequente.

A imunossupressão surge como um importante fator de risco no seu desenvolvimento, consequência da fraca resposta imunitária na eliminação do HPV. A imunossupressão, o tipo viral e a persistência da infecção são cruciais na patogénese da displasia/cancro cervical⁴⁷⁻⁵⁰. Delmas *et al*, 2000, num estudo de 485 mulheres VIH+ verificou que a contagem de CD4 inferior a 200/mcL aumentou 2x o risco para displasia cervical e que a taxa de regressão da lesão displásica de baixo grau foi inferior às mulheres com CD4 superior a 500/mcL⁵¹. Ellerbrock *et al*, 2000, realizaram um estudo prospectivo tipo coorte com 328 mulheres VIH positivas e 325 negativas que entraram no estudo sem evidência de displasia na citologia ou colposcopia. A prevalência de infecção pelo HPV aos 30 meses foi superior na mulher VIH positiva (20%) em oposição com a VIH negativa (5%). De salientar que apenas 54% estava sob TAR e a média de CD4 era de 429x106/L⁷.

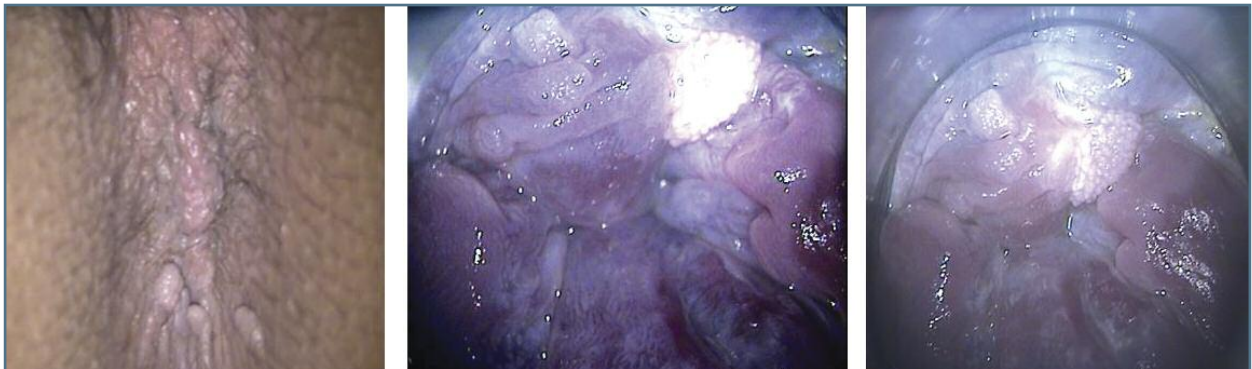


FIGURA 1. Anuscopia de alta resolução numa paciente VIH+ sob TAR. Condilomas perianais. A junção escamocolunar é visível em todos os quadrantes, com uma lesão exofítica acetobranca entre as 1-2H sugestiva de condilomatose anal. Mosaico e ponteados finos em todos os quadrantes compatível com lesão *minor*

A *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) nos consensos de 2006 aconselham que as mulheres imunodeprimidas, incluindo as VIH positivas, com ASCUS ou outras alterações citológicas superiores, sejam orientadas de igual forma à população em geral⁴². Significará que são orientadas para colposcopia todas as mulheres com alterações citológicas superiores a ASCUS. Apesar do fator de risco inerente ao VIH o que se verificou é que nesta população a citologia com ASCUS não aumenta o resultado de CIN 2, CIN 3 ou a positividade para o HPV^{52,53}.

Massad *et al*, 2014, realizou um estudo de avaliação do risco cumulativo de CIN3 ou mais após uma citologia anormal e avaliou o efeito do VIH sob esse risco. Estes autores verificaram que com citologia ASCUS e LSIL não se evidenciou progressão para CIN 2 ou mais apesar do longo *follow up* (apenas 11% com citologia LSIL evoluiu para CIN3 após 5 anos). Os resultados obtidos estão de acordo que na mulher VIH positiva com alterações citológicas o risco de CIN3 ou mais é apenas ligeiramente superior à mu-

lher VIH negativa⁵⁴.

Apresentamos um caso de uma mulher de 42 anos, referenciada à Unidade de Colposcopia por LSIL desde 2007, VIH + diagnosticada em 1998 sob TAR. As citologias de vigilância semestrais durante 7 anos mantiveram LSIL com HPV de AR positivo para outros em 2011 e 2013. A colposcopia efetuada em 2014 foi compatível com alteração *minor* (Figura 2).

Apesar de reconhecido que nas mulheres VIH negativas a resolução de lesões displásicas de baixo grau é frequente permitindo uma abordagem expectante, nas mulheres VIH positivas, este risco de progressão está menos esclarecido. Com base nesta incerteza a ASCCP defende uma abordagem semelhante entre grupos considerando na selecção da abordagem para além de factores como idade e paridade a toma e aderência à TAR, carga viral e contagem de CD4. Apresenta-se o caso clínico de uma paciente de 37 anos, enviada à Unidade de Colposcopia por citologia LSIL, grávida de 18 semanas VIH positiva sob TAR. A colposcopia efectuada identificou leucoplasia e extensa alteração *major* sem atipia vascular (Figura 3). Foi proposta para



FIGURA 2. Colposcopia em mulher VIH + sob TAR com LSIL persistente desde há 7 anos. Colposcopia com JEC visível, ZT tipo 2, área acetobranca entre as 9 e 3H com componente endocervical, múltiplas lesões satélite posteriores no colo e fundo de saco posterior acetobranca e lugol negativas



FIGURA 3. Colposcopia em grávida VIH+ sob terapêutica antiretroviral com 18 semanas por citologia LSIL. Imagem da esquerda para a direita, limpeza com soro fisiológico, aplicação de ácido acético a 3% e aplicação de soluto de lugol



FIGURA 4. Colposcopia pós parto de *follow up* de LSIL em paciente VIH positiva sob TAR. Imagem da esquerda para a direita, limpeza com soro fisiológico, aplicação de ácido acético a 3% e aplicação de soluto de lugol



FIGURA 5. Colposcopia e vaginoscopia em paciente referenciada à Unidade de Colposcopia por condilomatose vulvar com citologia de rastreamento normal. VIH positiva diagnosticada há 16 anos sob TAR. Extensa leucoplasia cervical e vaginal sem outras alterações confirmada por biópsia. Imagem da esquerda para a direita, limpeza com soro fisiológico, aplicação de ácido acético a 3% e aplicação de soluto de lugol

vigilância colposcópica trimestral que aceitou. As colposcopias realizadas foram sobreponíveis e com 36 semanas identificaram-se adicionalmente condilomas vulvares. A paciente foi reavaliada 8 semanas pós-parto com citologia e colposcopia visualizando-se condilomatose vulvar e extensa área de leucoplasia cervical que foi biopsada (Figura 4). A histologia revelou CIN1 com CIN2 focal e a citologia HSIL. Foi proposta para conização que realizou sem intercorrências (CIN2 com envolvimento glandular margens livres). Entretanto, em vigilância na Unidade, foi diagnosticada um adenocarcinoma gástrico e encontra-se actualmente em tratamento.

Um outro caso clínico evidencia a dificuldade diagnóstica colposcópica inerente à infecção (Figura 5). A leucoplasia, é na mulher VIH positiva uma realidade que pode dificultar a interpretação da vaginoscopia e colposcopia requerendo uma vigilância regular e um esclarecimento adequado à paciente.

Nas lesões de CIN 2 e 3 verificou-se que a terapêutica excisional/ablativa tem menor taxa de sucesso com maior persistência e recorrência da lesão. Uma série de 136 mulheres VIH positivas submetidas a terapêutica excisional registaram uma recorrência de 51 a 55%, salientando como fator de risco as margens positivas e a realização de LEEP em comparação com o bisturi frio⁵⁵.

Maiman *et al*, em 1999, avaliou um grupo de 101 mulheres VIH positivas submetidas a terapêutica excisional/ablativa por CIN 2 ou 3 distribuídas aleatoriamente para vigilância clínica ou administração adjuvante de 5-fluoracilo via vaginal (2g a 5% durante 6 meses). O fármaco associou-se a uma redução significativa de recorrência (28% em comparação com 47% na vigilância clínica) e na taxa de recorrência de alto grau (8% em comparação com 31%)⁵⁶. Contudo os estudos com este fármaco nesta população específica são escassos e as recomendações insuficientes.

VIH E CANCRO CERVICAL

Segundo o Programa Nacional para as Doença Oncológicas, em 2007 a taxa de incidência de cancro do colo do útero foi de 11,10/100 000 com uma taxa de mortalidade de 4,6/100 000 em 2011. O cancro do colo do útero foi um dos 10 tumores mais frequentemente diagnosticados em Portugal entre 2007 e 2011⁵⁷.

As pacientes VIH positivas estão francamente mais susceptíveis em ter neoplasias malignas das quais o sarcoma de Kaposi, 70 vezes maior probabilidade de ter um linfoma não Hodgkin e 5 vezes maior probabilidade de ter um cancro cervical em comparação com a população em geral⁵⁸.

O cancro cervical na mulher VIH+ apresenta-se em estádios mais avançados (principalmente se CD4 <200/mm³), idade de diagnóstico mais jovem (30-40 anos), pacientes mais debilitadas, maior invasão local e metastização mais frequente inclusive em locais atípicos⁵⁹⁻⁶¹. Salientamos um caso clínico de uma paciente de 26 anos, VIH positiva sob TAR, toxicod dependente, referenciada à consulta em 2008 por citologia LSIL que entretanto abandonou (Figura 6). Retorna em Fevereiro de 2013 por coitorragias, sem TAR, com um carcinoma do colo do útero, estadio IIIb (colposcopia descrita na Figura 7). Realizou radioterapia complicada por uropatia obstrutiva com necessidade de nefrostomia bilateral. Teve óbito 7 meses após o diagnóstico.

Patel *et al* demonstrou que nos indivíduos VIH positivos de 1992 a 2003 a TAR contribuiu na redução do risco de cancro cervical mas não de cancro anal. Este fato pode justificar-se pela longevidade proporcionada pela terapêutica permitindo uma maior exposição a mutações oncogénicas e à progressão da doença HPV ou simplesmente pelo aumento da vigilância imposta nesta população de risco⁶².

O tratamento do cancro cervical invasivo segue as recomendações de abordagem para mulher VIH nega-

tiva. No entanto, a paciente deve ser informada que o prognóstico é menos favorável em comparação com a paciente sem imunossupressão. No plano terapêutico devem incluir-se o rastreio de infecções oportunistas nas pacientes sem TAR, avaliação da viremia e contagem de CD4. O *follow-up* deve ser meticoloso pelas elevadas taxas de recorrência⁶³.

Gotte *et al*, 2014, num estudo multicêntrico, retrospectivo, observacional avaliou a sobrevida e factores de risco dos pacientes VIH positivos com cancro definidor e não definidor de SIDA na época TAR. Os autores verificaram que uma contagem de CD4 reduzida e o uso de drogas intravenosas se associaram a uma menor sobrevida nos cancros definidores de sida (em que se inclui o cancro cervical) em oposição aos não definidores e que, neste primeiro grupo, a TAR associou-se a um prolongamento da sobrevida⁶⁴.

CONCLUSÃO

São necessários mais estudos de avaliação das características da infecção HPV na mulher VIH positiva. É fundamental a compreensão da interacção do HPV com a iniciação/manutenção da terapêutica antiretroviral, em especial considerar os fármacos iniciados, duração da toma da medicação e resposta imunitária na forma de carga viral do VIH e contagem de linfócitos T CD4+. O seu esclarecimento permitirá investir na prevenção da aquisição do HPV-AR (através da vacinação), e, na sua presença, aconselhar e esclarecer a paciente quanto aos métodos de rastreio, iniciação/alteração da terapêutica antiretroviral mais eficaz salientando a importância da aderência ao regime prescrito com o intuito de obter melhores resultados e aumentar a eliminação do HPV.



FIGURA 6. Mulher de 26 anos, VIH+ sob TAR, citologia LSIL em 2008. Colposcopia em julho de 2009: adequada, ZT tipo 1 com alterações tipo minor (biópsia CIN 1).

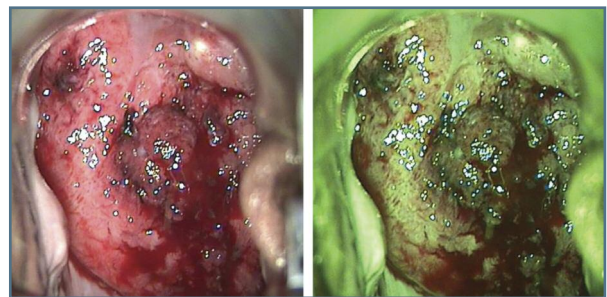


FIGURA 7. Mulher de 29 anos, VIH+ sem TAR, citologia em 2008 LSIL. Colposcopia em Fevereiro de 2013 com lesão invasiva (biópsia carcinoma pavimentocelular invasivo)

REFERÊNCIAS

1. May M.T., Gompels M, et al, Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*. May 15, 2014; 28(8): 1193-1202
2. World Health Organization. (2011) Initiative for Vaccine Research (IVR). *Viral Cancers: Human papillomavirus*.
3. Davis A.T., Chakraborty H., Flowers L., Mosunjac M.B., Cervical Dysplasia in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV): A Correlation with HIV Viral Load and CD4+ Count. *Gynecologic Oncology* (2001) 80: 350-354
4. National Cancer Institute. (2011a). HPV and Cancer. (www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV)
5. Maiman M., Fruchter R.G., Serur E., et al, Human Immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990; 38:377
6. Heard I., Cubie H.A. et al, Characteristics of HPV infection over time in European women who are HIV-1 positive.
7. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283:1031–1037.
8. Marais DJ, Passmore JAS, Denny L, Sampson C, Allan BR, Williamson AL. Cervical and oral human papillomavirus types in HIV-1 positive and negative women with cervical disease in south Africa. *J Med Virol* 2008; 80:953–959.
9. Luque AE, Jabeen M, Messing S, et al. Prevalence of human papilloma-virus genotypes and related abnormalities of cervical cytological results among HIV-1-infected women in Rochester, New York. *J Infect Dis* 2006; 194:428–434.
10. Clifford GM, Goncalves MAG, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006; 20:2337–2344.
11. McKenzie ND, Kobetz EN, Hnatyszyn J, Twigg LB, Lucchi JA. Women with HIV are more commonly infected with non-16 HPV types. *Gynecol Oncol* 2010; 116:572–577.
12. Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1062–1071.
13. Blitz S., Baxter J., Raboud J. et al, Evaluation of HIV and Highly Active Antiretroviral Therapy on the Natural History of Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytopathologic Findings in HIV – Positive and High Risk HIV-Negative Women. *Journal of Infectious Diseases* May 24 2013 pp1-9.
14. Kojic E.M., Kang M., Cespedes M.S., et al Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1 Infected Women. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr 9. pii: ciu238
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MIMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:626.
16. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, 2013. *Ann Intern Med* 2013; 158:191.
17. Bartlett JG. Selecting antiretroviral regimens for the treatment-naïve HIV infected patient (<http://www.uptodate.com>).
18. Minkoff H., Ahdieh L., Massad L.S. The effect of Highly Active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV- infected women. *AIDS* 2001 vol 15, no 16 pp 2157-2164.
19. Heard I., Tassie J.M., Kazatchkine M.D., Orth G.; Highly Active Antiretroviral Therapy Enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV seropositive women, *AIDS* 2002, vol 16, no13, pp1799-1802.
20. Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antivir Ther* 2004; 9:13.
21. Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1070.
22. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/hiv-infection>.
23. Konopnicki D., Manigart Y., Gilles C., et al, Sustained Viral Suppression and Higher CD4+ T- Cell Count Reduces the Risk of Persistent Cervical High-Risk Human Papillomavirus Infection in HIV-Positive Women. *The Journal of Infectious Diseases* 2013; 207: 1723-9
24. Kim S.C., Messing S., Shah K., Luque A.E., Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and Menopause on Risk of Progression of Cervical Dysplasia in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infected Women. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2013, Article ID 784718 pp1-9.
25. Minkoff H., Zhong Y., Burk R. et al, Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus positive women. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201: 681-690.
26. Barillari G, Iovane A, Bacigalupo I, Palladino C, Bellino S, Leone P, et al. Ritonavir or saquinavir impairs the invasion of cervical intraepithelial neoplasia cells via a reduction of MMP expression and activity. *AIDS* 2012; 26:909–919.
27. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, Ganesan A, Weintrob A, Barthel RV, et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS* 2010; 24:535–543.
28. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4:52–56.
29. Palefsky J. HIV Protease inhibitors to prevent progression of cervical intraepithelial neoplasia to cervical cancer: therapeutic opportunities and challenges *AIDS* 2012, 26:1035–1036.
30. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Consenso sobre infecção por PV e neoplasia intraepitelial do colo vulva e vagina, 2014. <http://www.spginecologia.pt/noticias-da-spg/consenso-sobre-infeccao-por-hpv-e-neoplasia-intraepitelial-do-colo-vulva-e-vagina.html>
31. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Practice Bulletins- Gynecology, (2010). ACOG Practice Bulletin No. 117: Gynecologic care for women with human immunodeficiency virus. *Obstetrics & Gynecology*, 116(8), 492–1509.
32. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, et al. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:962.
33. Palefsky JM. Human papillomavirus-associated anogenital neoplasia and other solid tumors in human immunodeficiency vi-

rus-infected individuals. *Curr Opin Oncol* 1991; 3:881.

34. Crystal L., Lambert C. Factors influencing cervical cancer screening in women infected with HIV: a Review of the literature. *Journal of the Association of Nurses in Aids Care*, Vol. 24, No 3, May/June 203, 189-197.

35. Goldie SJ, Freedberg KA, Weinstein MC, et al. Cost effectiveness of human papillomavirus testing to augment cervical cancer screening in women infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2001; 111:140.

36. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA*. 2005;293 (12):1471-1476.

37. Keller M.J, Burk R.D, Xie X. et al, Risk of cervical precancer and cancer among HIV- infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA*, July 25, 2012—Vol 308, No. 4: 362-369.

38. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004; 101(2): 281-288.

39. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ, Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;92 (18):1500-1510.

40. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer* 2009; 124 (10): 2375-2383.

41. Darragh TM, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, The anal canal and perianus HPV-related disease. In: *Modern Colposcopy Textbook and Atlas* (3rd edition). Mayeaux J, Cox JT(eds). Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 484-538.

42. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:340-345

43. Santoso J.T., Long M., Crigger M.R.N., et al, Anal Intraepithelial Neoplasia in Women with Genital Intraepithelial Neoplasia . *Obstetrics & Gynecology* September 2010 – Volume 116-Issue 3 – pp 578-582.

44. ElNaggar A.C, Santoso J.T. Risk Factors for Anal Intraepithelial Neoplasia in Women with Genital Dysplasia. *Obstetrics & Gynecology* August 2013 – Volume 122-Issue 2 PART 1 – pp 218-223.

45. Abercrombie PD, Korn AP. Lower genital tract neoplasia in women with HIV infection. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12:1735.

46. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA* 1993; 269:729.

47. 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.

48. Denny L, Boa R, Williamson AL, et al. Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women. *Obstet Gynecol* 2008; 111:1380.

49. Ahdieh L, Muñoz A, Vlahov D, et al. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and - seronegative women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1148.

50. Theiler RN, Farr SL, Karon JM, et al. High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus-infected women: risk factors for cervical viral shedding. *Obstet Gynecol* 2010; 115:1150.

51. Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. *European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. AIDS* 2000; 14:1775.

52. Massad LS, Schneider MF, Watts DH, et al. HPV testing for triage of HIV-infected women with papanicolaou smears read as atypical squamous cells of uncertain significance. *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13:147.

53. Kirby TO, Allen ME, Alvarez RD, et al. High-risk human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia at time of atypical squamous cells of undetermined significance cytologic results in a population with human immunodeficiency virus. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8:298.

54. Massad L.S. Pierce C.B., Minkoff H., Long Term Cumulative Incidence of Cervical Intraepithelial neoplasia grade 3 or worse after abnormal cytology: Impact oh HIV Infection. *International Journal of Cancer* (2014): 134, 1854-1861.

55. Reimers LL, Sotardi S, Daniel D, et al. Outcomes after an excisional procedure for cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Gynecol Oncol* 2010; 119:92.

56. Maiman M, Watts DH, Andersen J, et al. Vaginal 5-fluorouracil for high-grade cervical dysplasia in human immunodeficiency virus infection: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94:954.

57. (Portugal Doenças Oncológicas em número- 2013, DGS, ISSN: 2183-0746.

58. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta- analysis. *Lancet* 2007; 370(9581):59-67.

59. Moodley M, Moodley J & Kleinschmidt I. Invasive cervical cancer and human immunodeficiency virus (HIV) infection: a South African perspective. *Int J Gynaecol Cancer* 2001; 11(3): 194-197.

60. Fruchter RG, Maiman M, Arrastia CD et al. Is HIV infection a risk factor for advanced cervical cancer? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18(3): 241-245.

61. Lomalisa P, Smith T & Guidozi F. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical cancer in South Africa. *Gynaecol Oncol* 2000; 77(3): 460-463.

62. Patel P, Hanson D.L., Sullivan P.S. et al. Incidence of types of cancer among HIV- infected persons compared with the general population in the United Nations, 1992- 2003. *Ann Intern Med* 2008; 148:728-736.

63. Maiman M, Fruchter RG, Clark M et al. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *Obstet & Gynaecol* 1997; 89(1): 76-80.

64. Gotti D., Raffetti E., Albini L. et al, Survival in HIV-infected patients after cancer diagnosis in the cART Era: results of an Italian multicenter study. *PLoS One*. 2014 Apr 23;9(4):e94768.