

Este exemplar corresponde à versão final da
Dissertação de Mestrado da aluna CECÍLIA MA
RIA ROTELI MARTINS, apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Tocoginecologia, da FCM/UNI
CAMP, para obtenção do Título de Mestre.

Campinas, 16 de dezembro de 1996.

PROFA.DRA.SOPHIE FRANÇOISE M.DERCHAIN
ORIENTADORA

Sophie Derchain

CECILIA MARIA ROTELI MARTINS

**FATORES ASSOCIADOS À NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
CERVICAL GRAU 2 E 3 EM MULHERES COM
ALTERAÇÕES DA COLPOCITOLOGIA E DA
COLPOSCOPIA SUGESTIVAS DE INFECÇÃO POR
PAPILOMAVIRUS HUMANO**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
MESTRE EM MEDICINA: ÁREA DE
TOCOGINECOLOGIA

Orientador: Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain

Co-orientadores: Profa. Dra. Kazue Panetta

Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves

**UNICAMP-CAMPINAS
1996**

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

06.950.46

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	11 UNICAMP
V.	Ex.
TOMBO	30438
PROC.	281197
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	23/05/97
N.º CPD	

CM.00098108-5

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

M366f **Martins, Cecília Maria Roteli**
Fatores associados à neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 e 3 em mulheres com alterações da colpocitologia e da colposcopia sugestivas de infecção por papiloma vírus humano. / Cecília Maria Roteli Martins. Campinas, SP : [s.n.], 1996.

Orientadores: Sophie Françoise Mauricette Derchain, Kazue Panetta, Venâncio Avancini Ferreira Alves.

Tese (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Vírus do papiloma. 2. Carcinogênese. 3. Neoplasia do colo uterino. I. Sophie Françoise Mauricette Derchain. II. Kazue Panetta. III. Venâncio Avancini Ferreira Alves. IV. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. V. Título.

**ESTE TRABALHO FOI FINANCIADO PELA FUNDAÇÃO DE AMPARO À
PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO (FAPESP)
PROCESSO NÚMERO 1730-5/1996**

Banca Examinadora da Tese de Mestrado

Aluno: Cecília Maria Roteli Martins

Orientador: Profª Drª Sophie Françoise Mauricette Derchain

Membros:	
1	Sophie Derchain
2	Rosângela
3	Roberto

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

Data: 16/12/96

ESSE TRABALHO É DEDICADO

AOS MEUS PAIS,

RUBENS E DALVA

AO BRUNO,

CARLO

e

LÍGLIA

AGRADECIMENTOS

À Prof^{ra}. Dr^a. Sophie Françoise Mauricette Derchain, pela orientação e persistência durante a elaboração deste trabalho;

À Prof^{ra}. Dr^a. Kazue Panetta, pela orientação e estímulo;

Ao Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves, pela orientação e revisão;

À Dr^a. Sheila A. Coelho Siqueira, pela dedicação e auxílio em todas as etapas;

Ao Prof. Dr. Gerson Botacini das Dôres, pela colaboração;

Ao Prof. Dr. Kari J. Syrjänen, Departamento de Patologia Clínica da Universidade de Kuopio, Finlândia, pela contribuição na interpretação e discussão dos resultados;

À Prof^{ra}. Dr^a. Ellen E. Hardy, ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, ao Prof. Dr. Juan Diaz e ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes, pelos ensinamentos e atenção recebidos durante o curso de metodologia;

Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto-Neto, coordenador da sub-comissão de pós graduação em toco-ginecologia do DTG / FCM - UNICAMP, pelo apoio e incentivo;

Ao Dr. Coríntio Mariani Neto, diretor do Hospital e Maternidade "Leonor Mendes de Barros", pela confiança e incentivo;

Aos colegas, Dr. Valdir Tadini, Dr. Maurício Sena Martins e Dr^a. Sílvia M. F. Brenna, pelo companheirismo, amizade e apoio;

Ao Dr. Temístocles Pie de Lima, à Drª Midore Koba, à Drª Maria Cristina Meniconi, aos colegas e residentes do Hospital e Maternidade "Leonor Mendes de Barros", pela ajuda e estímulo;

Ao Laboratório de Patologia Clínica do Hospital e Maternidade "Leonor Mendes de Barros", pelo auxílio na realização dos exames - Dra. Elizabete A. Domingues, Claudete e Bete;

Às funcionárias e enfermeiras do Ambulatório do Hospital e Maternidade "Leonor Mendes de Barros", que ajudaram no atendimento - Solange, Maria, Emi, Elizabeth, Fátima, Cleonízia, Clemilde, Rose, Almira, Sônia;

À Heloisa Helena Melles e Sílvia Colombo, pesquisadoras do Instituto "Adolfo Lutz", Serviço de Virologia;

Ao Ademar Longatto Filho; pesquisador científico do Serviço de Patologia do Instituto "Adolfo Lutz", pelo carinho e estímulo;

À Cristiane Gallo e Eliane Taromaru, da Digene do Brasil, pela atenção e ajuda;

À Rosana, Arlene e Drª. Ivani, funcionárias da diretoria do Hospital e Maternidade "Leonor Mendes de Barros";

Aos médicos e enfermeiras do Ambulatório de Patologia Cervical do "Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher" CAISM, pelo auxílio no encaminhamento e atendimento.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ASCUS	Atipias escamosas cervicais de significado indeterminado.
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher.
DNA	Ácido Desoxirribonucleico.
E6	Região 6 "early" (precoce) do genoma do vírus do papiloma.
E7	Região 7 "early" (precoce) do genoma do vírus do papiloma.
et al.	e outro, e outras.
EUA	Estados Unidos da América do Norte.
HPV	Vírus do Papiloma Humano.
LIAG	Lesão Intra-epitelial de Alto Grau.
LIBG	Lesão Intra-epitelial de Baixo Grau.
NIC	Neoplasia Intra-epitelial Cervical.
pH	Logaritmo decimal do inverso da atividade dos íons hidrogênio numa solução.
pRb	proteínas celulares supressoras de tumor.
p53	proteínas celulares supressoras de tumor.
RLU	"Relative Light Unit" (unidade de leitura do quimioluminômetro).
SPSS-PC	Statistical Package for Social Sciences / Personal Computers.
sp	espécie.
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas.

RESUMO

RESUMO

Os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência de NIC 2 e 3 em mulheres sexualmente ativas, com alterações compatíveis com infecção por HPV na colpocitologia e na colposcopia, verificando a distribuição das mulheres segundo o diagnóstico histopatológico de cervicite, NIC 1 e NIC 2 e 3, com relação a cor, escolaridade, estado conjugal, número de parceiros, idade ao início da atividade sexual, uso de anticoncepcional hormonal, paridade e idade. Investigou-se, também, a associação entre o hábito de fumar, as infecções vaginais, o pH vaginal, o tipo DNA viral diagnosticado pela captura de híbridos e os resultados da colpocitologia, com as lesões cervicais determinadas pela biópsia. É um estudo observacional de corte transversal, realizado com 100 mulheres de 20 a 35 anos de idade, atendidas no Serviço de Patologia Cervical do Hospital Maternidade "Leonor Mendes de Barros" e do "Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher". Para análise bivariada e múltipla utilizaram-se os métodos de Qui-quadrado, o teste exato de Fisher e a regressão logística, com limite de confiança de 95%. A prevalência de NIC 2 e 3 foi de 23%. Os grupos de cervicite, NIC 1 e NIC 2 e 3 foram semelhantes em relação a cor, escolaridade, estado conjugal, número de parceiros, idade ao início da atividade sexual, uso de anticoncepcional hormonal e paridade. O aumento da idade e o hábito de fumar estiveram significativamente associados com a gravidade da lesão cervical. A prevalência de *Gardnerella vaginalis* foi significativamente maior nas pacientes com NIC 2 e 3. O *Mobiluncus sp*, *Trichomonas vaginalis* e a *Chlamydia trachomatis* apresentaram uma distribuição semelhantes nos três grupos. Entretanto, a *Candida sp* apresentou uma tendência a

ser mais freqüente nas pacientes com cervicite e NIC 1. Houve uma associação significativa entre NIC 2 e 3 e a detecção de DNA-HPV de alto risco oncológico. Concluímos que, nesta amostra de mulheres com alterações compatíveis com infecção por HPV na colpocitologia e colposcopia, a idade acima de 25 anos, o hábito de fumar, a presença de *Gardnerella vaginalis* e a presença de HPV de alto risco oncológico, estiveram altamente associados com NIC 2 e 3.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	13
2.1 Geral.....	13
2.2 Específicos.....	13
3. SUJEITOS E MÉTODOS.....	15
3.1 Desenho do estudo.....	15
3.2 Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos.....	15
3.3 Tamanho amostral.....	16
3.4 Variáveis.....	16
3.5 Coleta, processamento e análise dos dados.....	27
3.6 Aspectos éticos.....	28
4. RESULTADOS.....	29
6. DISCUSSÃO.....	43
8. CONCLUSÃO.....	52
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
8. ANEXOS.....	62

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Existe uma associação entre a infecção do trato genital inferior por papilomavírus humano (HPV) e o câncer do colo uterino. Entretanto, apenas 1% das pacientes infectadas irão apresentar neoplasia invasiva sendo que a maioria dos indivíduos expostos ao vírus irá permanecer com uma infecção latente (REID & CAMPION, 1988; SEDLACEK & PEIPERT, 1991). A replicação viral e o aparecimento das lesões dependem de muitos fatores que incluem a permissividade celular, o tipo de vírus e o estado imunológico do hospedeiro. A distribuição, a gravidade e a extensão dos condilomas, das neoplasias intraepiteliais de baixo ou alto grau e do câncer são individuais e produzem assim, uma ampla variedade de padrões patológicos nas mulheres infectadas (REID, 1993; HO et al., 1995).

O crescimento epitelial desordenado correlacionado aos condilomas, tem seu padrão morfológico profundamente afetado pelo grau de proliferação dos vasos sanguíneos. Nos locais onde existe uma proliferação ampla e exagerada, as projeções estromais poderão ser vistas a olho nu, assumindo a forma de papilomas exofíticos. Por outro lado, caso o crescimento vascular seja insuficiente para produzir uma verruga, as lesões permanecerão subclínicas (JENSON, KURMAN, LANCASTER, 1987; SCHIFFMAN et al., 1993).

Cerca de três meses após o surgimento das primeiras lesões, tem início uma resposta imune do hospedeiro, mesmo nas formas subclínicas. Este estágio não é observado nos indivíduos com déficit dos linfócitos T, sugerindo assim que a

imunidade do tipo celular desempenha um papel importante na defesa do hospedeiro contra o HPV. Em cerca de 10% a 20% dos indivíduos infectados, os condilomas irão regredir espontaneamente. Já, em 60% a 80% as lesões focais persistirão, mas o surgimento de novos papilomas será interrompido ou parcialmente bloqueado. Nos 10% a 20% restantes, as lesões continuam a crescer por longo tempo e são resistentes aos tratamentos (REID & CAMPION, 1988; REID, 1993).

Assim, em mulheres infectadas submetidas ao tratamento de todas as lesões condilomatosas visíveis, cerca de nove meses após o término da terapêutica pode-se observar um grupo que continua em remissão clínica e outro que apresenta recidiva ou doença em atividade. No grupo com recidiva tardia, após uma cura aparente, serão encontrados os maiores índices de progressão para neoplasia (JENSON, KURMAN, LANCASTER, 1987; REID, 1993).

A maioria das patologias associadas ao HPV no colo do útero localiza-se na transição escamo-colunar da zona de transformação, onde as células proliferativas estão mais expostas. Na camada proliferativa, o vírus pode se replicar e expressar suas proteínas precoces, dentre as quais E6 e E7, as principais proteínas transformantes do vírus; no entanto, a replicação vegetativa do DNA viral, a síntese das proteínas de capsídeo e a montagem das partículas virais só tem lugar nas células mais diferenciadas.

Os tipos de HPV de alto risco expressam proteínas com potencial oncogênico, capazes de imortalizar e eventualmente transformar células em cultura.

Estas mesmas proteínas interagem especificamente com proteínas celulares envolvidas no controle da proliferação celular, tais como pRB e p53. A ligação da proteína E6 dos HPV de alto risco à p53 causa a rápida degradação desta última, levando à perturbação do controle de crescimento celular e, por isso, acredita-se que o potencial oncogênico deste vírus seja em parte devido a essas interações (SAITO et al., 1995; VILLA, 1995).

Nas décadas de 1980 e 1990, grande parte das pesquisas sobre o papel dos microorganismos responsáveis por doenças sexualmente transmissíveis como agentes etiológicos na neoplasia cervical, concentrou-se na investigação de infecções genitais por HPV. Um conjunto crescente de evidências obtidas através de estudos laboratoriais e epidemiológicos foi demonstrando estas associações entre a infecção por HPV e a neoplasia cervical, tanto para lesões cervicais pré-invasivas, quanto para as invasivas (ALVES, 1988; REID & CAMPION, 1988; KIVIAT et al., 1989; DÓRES et al., 1991; KOUTSKY et al., 1992; SCHIFFMAN, 1993; BECKER et al., 1994; CUZICK et al., 1994; ELUF-NETO et al., 1994).

Infecções com tipos específicos de HPV foram fortemente associadas com neoplasia cervical: enquanto o HPV 16, 18, 31 e 33 têm sido associados com neoplasia intraepitelial grau 2 e 3 e câncer invasivo, o HPV 6 e 11 têm sido associados com graus menores de lesão intraepitelial - condiloma e neoplasia intraepitelial grau 1 - ou lesões mais leves também denominadas ASCUS (SYRJÄNEN et al., 1988; GITSCH et al., 1992; LORINCZ et al., 1992; MUÑOZ et al., 1993).

Os dados epidemiológicos que apoiam um papel para o HPV na neoplasia cervical são tão convincentes quanto as evidências laboratoriais. Em uma análise efetuada no Canadá foi encontrado um risco relativo 8,7 vezes maior para lesão intraepitelial de alto grau em mulheres com HPV 16 em relação a mulheres nas quais o HPV 16 não foi detectado (BRISSEON et al., 1994).

Tipos específicos de HPV, juntamente com vários fatores carcinogênicos associados à depressão da imunidade do hospedeiro, são geralmente considerados necessários para ocorrer a transformação maligna no trato anogenital. Outros microorganismos presentes na flora vaginal ou fatores ambientais como o tabagismo, poderiam estar relacionados com a evolução, embora a atuação exata destes fatores ainda não tenha sido demonstrada (JENSON et al., 1987; VILLIERS et al., 1992).

Conclui-se com isso, que a presença do genoma do HPV é uma condição necessária, porém não suficiente, para o aparecimento da doença proliferativa maligna ou benigna. Conseqüentemente, as lesões do trato anogenital associadas ao HPV devem ser vistas como infecções crônicas que sofrem influências dos fatores regionais intrínsecos e extrínsecos e, a interação entre o vírus e a célula parece ser regulada principalmente através de fatores locais (ROCHE & CRUM, 1991; SCHIFFMAN et al, 1993).

Apesar da dificuldade em estimar a prevalência do HPV no colo do útero por falta de dados de novas infecções, persistências ou reativações, diversos estudos de corte transversal tem mostrado que, a infecção cervical pelo HPV têm seu pico

de prevalência em adolescentes sexualmente ativas e mulheres com idade ao redor dos vinte anos, diminuindo com o aumento da idade. Este pico de prevalência contrasta com a prevalência de neoplasia intraepitelial de alto grau que ocorre 5 a 10 anos mais tarde e também com a de câncer invasivo observado 20 anos depois (LEY et al., 1991). Na maioria dos países desenvolvidos, o diagnóstico e controle do câncer cervical é realizado através de esfregaços cérvicos vaginais, coletados a intervalos regulares, nas mulheres sexualmente ativas.

Recentes avaliações de mulheres jovens com citologias cérvico-vaginais normais demonstraram a prevalência de infecções por HPV, confirmadas por técnicas de hibridização molecular, ao redor de 10%. Durante o período de investigação, que compreendeu 5 anos de seguimento, quase 1% das pacientes que inicialmente apresentavam esfregaços citológicos negativos na primeira avaliação, progrediram para carcinoma "*in situ*" ou invasivo (VILLIERS et al., 1992; SCHNEIDER et al., 1992).

A discariose presente nas células esfoliadas indica a presença de neoplasias intraepiteliais ou também, câncer. Na Inglaterra cerca de 5 milhões de mulheres foram submetidas a este exame, sendo que a discariose acentuada foi detectada em aproximadamente 1,5% e, quando biopsiadas, encontrou-se, confirmado histologicamente, neoplasia intraepitelial cervical (NIC 2 e 3) em 60% a 70% delas. Já a discariose leve foi detectada em 5% das mulheres submetidas ao exame sendo que somente 20% a 30% eram portadoras de NIC 2 ou 3 (TERRY et al., 1994).

Conclui-se que para um controle adequado e efetivo das mulheres com esfregaços citológicos alterados, existe a necessidade de distinguir aquelas com maior probabilidade de terem neoplasia intraepitelial de alto grau que requerem um encaminhamento precoce para serviços especializados, da maioria das mulheres que podem ser controladas adequadamente somente com seguimento colpocitológico (WRIGHT, SUN, KOULOS, 1995).

Assim, foram necessários novos estudos na procura de indicadores mais específicos para avaliar o potencial de progressão neoplásica e, atualmente, dispõem-se de técnicas de biologia molecular para identificação de DNA de tipos específicos de HPV que estão associados a neoplasia intraepitelial de baixo e alto grau, no trato genital. A hibridização coloca-se, atualmente, como principal método para correlacionar os achados clínicos e patológicos de infecção pelo HPV. Foram descritas muitas técnicas de hibridização - "in situ", "dot blot", "southern blot" cada uma com sensibilidade e especificidade diferentes e realizadas com diversos materiais: esfregaço citológico fresco ou fixado, tecido congelado ou fixado em parafina. Entretanto, nenhuma desta técnicas têm se mostrado adequada e conveniente para rastreamento populacional.

Recentemente, a captura de híbridos, um teste mais simples, tem sido pesquisada na tentativa de ser aplicada na rotina clínica, especialmente nas pacientes com esfregaços duvidosos (TERRY et al., 1994; HATCH, SCHNEIDER & ABDEL-NOUR, 1995). A detecção de HPV é realizada através de um método não radioativo, e, uma das suas características é utilizar soluções que agrupam os tipos de HPV de baixo risco oncogênico e os tipos de risco intermediário e alto. Os vírus

atualmente incluídos são o HPV 6, 11, 42, 43 e 44, considerados de baixo risco oncológico e os vírus 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 e 56, considerados de risco intermediário e alto. Não inclui por enquanto provas para os tipos 39 e 58 considerados também de alto risco. Entretanto, em 32 países estudados, existe grande predomínio dos tipos incluídos na captura de híbridos, sendo os mais prevalentes os tipos 16 e 18. As vantagens deste teste são: agrupar em cada reação um largo espectro de tipos de DNA-HPV e quantificar a concentração viral contida no esfregaço, dado que parece estar altamente relacionado com a transformação neoplásica (BOSCH et al.1995, SCHIFFMAN et al.,1995).

Diferentemente dos primeiros testes de hibridização, a captura de híbridos oferece também a capacidade de detectar baixas concentrações de DNA purificado. Portanto poderia ser de grande utilidade, para seleção das mulheres com maior risco de desenvolver NIC 2 e 3 ou cânceres invasivos. Entretanto poucos estudos têm sido publicados, avaliando a captura de híbridos como um auxiliar à colpocitologia, na triagem secundária de pacientes que seriam encaminhadas para colposcopia (BROWN et al., 1993; COX et al., 1995; HATCH et al., 1995 SUN et al., 1995).

Verifica-se que, atualmente um dos pontos mais importantes na pesquisa em patologia cervical é o estudo da neoplasia intraepitelial, lesão cuja evolução não é sequencial, podendo evoluir para malignização num intervalo que varia de 1 a 20 anos, ou que, em qualquer etapa, pode sofrer uma remissão espontânea. O condiloma plano viral e a neoplasia intraepitelial de grau 1, assim como as de grau 2 e 3 são muito semelhantes do ponto de vista clínico, molecular e biológico

(RICHART & WRIGHT, 1993). Assim, essas lesões podem ser agrupadas e são chamadas de baixo grau, quando condiloma e NIC 1, e de alto grau, que corresponde às NIC 2 e 3.

Por outro lado, apesar da infecção por HPV ser necessária para o aparecimento de NIC e câncer invasivo, não é por si só um fator suficiente. Algumas características sociodemográficas parecem interferir na evolução da infecção por HPV para NIC e câncer invasivo. A idade da paciente, início da atividade sexual, estado marital, número de parceiros, métodos anticoncepcionais, antecedentes obstétricos e tabagismo são fatores habitualmente correlacionados com o risco, tanto para infecção por HPV, como para NIC de alto grau e câncer (ROTKIN, 1967; BRINTON et al., 1986; DERCHAIN, 1996).

Em relação à idade, a prevalência de condiloma é maior em torno de 15 a 25 anos, sendo que o pico de aparecimento da NIC 3 ocorre na década seguinte em torno dos 35 anos, e o câncer invasivo após mais dez anos (KOUTSKY, GALLOWAY, HOLMES, 1988; ZEFERINO, 1994). Esta distribuição temporal linear sugere que o HPV funciona como fator iniciador, levando a alguma alteração genotóxica; entretanto, outros fatores são necessários para promover o crescimento neoplásico tumoral invasivo.

O estado marital e o número de parceiros estão associados principalmente ao risco de contrair a infecção por HPV. O papel do fator masculino é mais facilmente avaliado em países onde a incidência de câncer cervical é alta, por

exemplo a Índia, nos quais se encontram muitas mulheres monogâmicas com câncer de colo (AGARWAL et al., 1993).

O número de parceiros sexuais não parece estar relacionado como um fator de risco para o câncer cervical entre mulheres que são HPV positivas, mas é um fator associado à infecção das mulheres ainda não contaminadas por esse vírus. Este achado sugere que um aumento de parceiros sexuais nas mulheres que são HPV positivas, não acrescenta risco para o desenvolvimento de neoplasia cervical, porque a exposição já ocorreu, enquanto que entre as HPV negativas, o número de parceiros sexuais permanece como risco para uma infecção e conseqüentemente, para neoplasia cervical (MUÑOZ et al., 1993). Também o comportamento masculino, principalmente relacionado aos hábitos de higiene, esperma e líquido seminal, exposição ocupacional a carcinógenos, tabagismo, promiscuidade e infecções sexualmente transmissíveis, está relacionado como fator de risco para câncer do colo nas suas parceiras. Entretanto, seriam necessários estudos biológicos e moleculares para definir qual o papel específico do fator masculino na progressão da infecção por HPV para lesões de alto grau ou para câncer do colo do útero em mulheres.

Fatores hormonais, como o uso de contraceptivos orais e alta paridade, parecem conferir um risco adicional na progressão da infecção crônica por HPV para câncer. Em relação aos métodos anticoncepcionais, sabe-se que os métodos hormonais contendo estrógeno estão significativamente associados ao câncer invasivo quando utilizados por longo período de tempo. Em estudo com mulheres portadoras de condiloma, naquelas usuárias de contraceptivos orais encontrou-se

tendência ao aumento na taxa de lesões intraepiteliais de alto grau, enquanto que nas não usuárias a taxa de infecção por HPV foi igualmente alta, porém, com menor prevalência de NIC 2 ou 3 (BRINTON et al., 1986; GITSCH, et al., 1992; MUÑOZ et al., 1993).

Em relação aos antecedentes obstétricos, a multiparidade sempre esteve associada com o risco para neoplasias intraepiteliais e câncer invasivo do colo uterino; todavia, parece que também está associada com o início precoce da atividade sexual (BRINTON et al., 1986; BREMOND, 1990).

Tem sido sugerido que o tabagismo causa um defeito na imunidade local cervical que facilitaria não só a infecção pelo papilomavírus como também a persistência desta infecção. O fato da prevalência dos HPV oncogênicos estarem relacionados ao número de cigarros fumados favorece a hipótese da relação causal entre o tabagismo e o risco para neoplasia cervical (BURGER et al., 1993). As evidências, associando o hábito de fumar mais que 10 cigarros ao dia com uma alta taxa de lesões intraepiteliais e câncer cervical, sugere que as pacientes portadoras de infecção por HPV deveriam ser aconselhadas a abandonar o tabagismo. Por outro lado, permanece pouco claro se o tabagismo e o uso de contraceptivos orais podem afetar o início da neoplasia intraepitelial cervical, independentemente da infecção por HPV ou então facilitar a progressão de uma simples lesão proliferativa clínica ou subclínica para neoplasia (ROGSTAD et al., 1993; BRISSON, et al., 1994).

Por outro lado, entre as queixas mais frequentes que levam as pacientes aos consultórios de ginecologia, encontram-se as vulvo-vaginites, que correspondem a cerca de 5 a 10 milhões de consultas ao ano nos EUA. As vaginites infecciosas podem ser classificadas, segundo o agente causal, em bacterianas, fúngicas, protozoárias e virais; entretanto a prevalência de cada infecção é desconhecida. No Brasil, um estudo realizado através de colpocitologia, demonstrou uma taxa global de infecção de 44,1%. Os microorganismos mais frequentes foram *Gardnerella vaginalis*, *Candida sp*, *Trichomonas vaginalis* e cocos. Por outro lado, a taxa de infecções por *Chlamydia trachomatis*, atualmente muito estudada como co-fator para neoplasia cervical, foi baixa - 0,5%. Deve-se considerar, entretanto, que a metodologia diagnóstica utilizada não está descrita, e sua sensibilidade pode ser baixa (CARR, HANNA, JAWETZ, 1979; PAAVONEN et al., 1979; LIRA-NETO, 1985; FARO, 1991).

Estas infecções, a maioria sexualmente transmitida, foram investigadas por muito tempo como agentes etiológicos no desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical. Atualmente, quando avaliada de uma forma global, a presença de alguma vulvo-vaginite está associada com um risco relativo estimado significativo de 2, para lesões intraepiteliais de alto grau. Este risco é mais relevante em relação à *Chlamydia* e *Trichomonas*, não sendo significativo em relação à *Gardnerella*. No que se refere à *Candida sp* é descrita uma correlação negativa para NIC 2 e 3 e câncer invasivo (KOUTSKY et al., 1988; BECKER et al., 1994).

Depreende-se dos estudos citados que a evolução da paciente com infecção por HPV, para NIC 2 e 3, apesar de muito estudada, ainda não é bem conhecida.

Os fatores associados às lesões de alto grau são multivariados e estão ligados a certas condições sistêmicas, loco regionais e do tipo viral envolvido. A avaliação destes fatores, em diferentes populações infectadas, poderá fornecer dados epidemiológicos necessários para o desenvolvimento de projetos de pesquisa oncogenética. E para assistência médica, o seu conhecimento poderá permitir uma melhor orientação tanto populacional como pessoal das mulheres portadoras de alteração colpocitológica e colposcópica sugestivas de infecção por HPV em relação aos exames complementares necessários e à frequência das consultas de seguimento. Neste estudo, correlacionamos as infecções cérvico vaginais mais frequentes, o pH vaginal e os diversos tipos de HPV, com a presença de NIC 2 e 3 em pacientes jovens com alterações colpocitológicas e colposcópicas sugestivas de infecção por HPV.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL: avaliar fatores associados à neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 e 3 em mulheres jovens com alterações colpocitológicas e colposcópicas sugestivas de infecção por HPV e comparar os diagnósticos citológicos e da hibridização molecular de ácidos nucleicos para o diagnóstico de papilomavirus humano.

2.2 ESPECÍFICOS

2.2.1. Avaliar a prevalência de NIC 2 e 3 em mulheres com alterações compatíveis com infecção por HPV na colpocitologia e na colposcopia.

2.2.2. Avaliar a distribuição das mulheres com e sem NIC 2 e 3 segundo a cor, escolaridade, estado conjugal, número de parceiros, idade ao início da atividade sexual, uso de anticoncepcional hormonal, paridade e idade.

2.2.3. Investigar a associação entre o hábito de fumar e a presença de NIC 2 e 3.

2.2.4. Investigar a possível associação entre as infecções vaginais por *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus sp*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp*, *Chlamydia trachomatis* e o pH vaginal com a presença de NIC 2 e 3.

2.2.5. Correlacionar a presença de DNA viral diagnosticado pelo método de "captura de híbridos" com o diagnóstico anátomo-patológico de biópsia das lesões cervicais.

2.2.6. Correlacionar os resultados dos exames colpocitológicos e histopatológicos nestas mulheres.

SUJEITOS E MÉTODOS

3. SUJEITOS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo: foi realizado um estudo observacional de corte transversal.

3.2 Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos.

Foram avaliadas 111 mulheres de 20 a 35 anos de idade, sexualmente ativas, não grávidas, encaminhadas para o Serviço de Patologia Cervical do Hospital Maternidade "Leonor Mendes de Barros" e do "Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher" por alterações devido a prévia detecção de alterações colpocitológicas. Após consentimento informado, foram incluídas no estudo 100 mulheres com lesões colposcópicas cervicais que responderam ao questionário. Onze pacientes foram excluídas por não apresentarem lesões cervicais à colposcopia.

Foram coletadas amostras de todas as mulheres obedecendo a seguinte sequência: nova coleta de colpocitologia, "swab" da endocérvice e ectocérvice colocados em meio de transporte (Digene Diagnostics) para posterior identificação do genoma de HPV; medida do pH vaginal com papel de tornassol; "swab" endocervical para identificação de *Chlamydia trachomatis* por imunofluorescência; "swab" vaginal para exame a fresco e bacterioscopia mediante coloração de Gram. A seguir foi realizada a colposcopia, com biópsia dirigida das lesões suspeitas.

Foi fornecido tratamento para todas condições anormais apresentadas pelas mulheres incluídas neste estudo.

Foram critérios de exclusão para este estudo: parto há menos de 40 dias; presença atual ou anterior de neoplasia cervical invasiva; uso de antibióticos e drogas sistêmicas ou locais que pudessem interferir na microflora vaginal e uterina, nos últimos 30 dias; ausência de imagens colposcópicas suspeitas, não realização de algum dos exames propostos.

3.3 Tamanho amostral: o tamanho mínimo da amostra definido para este estudo foi de 96 sujeitos com base nos seguintes parâmetros: utilizou-se um erro tipo alfa de 0,05, com uma diferença de 25%. O valor de p foi considerado como prevalência populacional de neoplasia intraepitelial cervical de 40% em mulheres com alterações colpocitológicas, na faixa etária inferior a 35 anos (KIVIAT et al., 1989).

3.4 Variáveis

Variável dependente

Biópsia cervical:

As amostras de tecidos foram obtidas por biópsia realizada nas regiões com aspectos colposcópicos mais alterados. Os fragmentos foram colhidos mediante pinça de Gaylor-Medina e foram fixados em formol salino (pH 7,4) por 24-48 hs. Seguiu-se processamento histológico convencional mediante desidratação em banhos em álcool absoluto e a diafanização em xilol à temperatura ambiente. Os dois banhos de parafina foram feitos a 60-62 graus Celsius, sendo este conjunto de incubações feito em aparelho "Auto- technicon" (EUA) em ciclos de 12 horas

durante a noite. Após inclusão em blocos de parafina, foram preparados cortes de 4-5 micra, a seguir corados pela hematoxilina-eosina.

Todas as lâminas foram avaliadas no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Ipiranga - SUS - que presta este serviço para o Hospital Leonor M. de Barros, pela mesma médica-patologista (Dra Sheila A. C. Siqueira). Os critérios utilizados foram aqueles definidos pela Classificação Internacional de Tumores, Organização Mundial de Saúde (SCULLY et al., 1994).

- **Cervicite crônica:** é a resposta tecidual do colo uterino a fenômenos infecciosos, químicos ou mecânicos de longa duração, incluindo aspectos da inflamação e da reparação. O exsudato tem predomínio de mononucleares, especialmente linfócitos, mas também histiócitos e plasmócitos. Há também fibroblastos depositando colágeno e graus variados de neoformação vascular e exsudação de polimorfonucleares. O epitélio exibe arquitetura preservada, com camada basal, estrato espinhoso e superfície mostrando maturação. As alterações epiteliais incluídas nestes critérios são: hiperplasia da basal, vacúolos citoplasmáticos no estrato espinhoso desacompanhados de atípias nucleares, bem como queratinização superficial. O epitélio escamoso detectado pode ser original (ectocervical) ou metaplásico, sem distúrbios de maturação (WRIGHT & FERENCZY, 1994).

- **Neoplasia intra-epitelial cervical grau 1 (NIC 1):** proliferação de células epiteliais escamosas com alterações leves de arquitetura do tecido e dos aspectos celulares: há hiperplasia da camada basal, mas é característico o amadurecimento dos

queratinócitos em direção à superfície. As atipias nucleares, marca fundamental das NIC, incluem contornos irregulares, distribuição grosseira da cromatina e encontro de algumas mitoses, por vezes anômalas. Na mais recente classificação da OMS (SCULLY et al., 1994) foram incluídas nesta classe as alterações atribuídas a "efeito citopático" de HPV, a saber, coilocitose (halo perinuclear associado a atipias dos núcleos); disqueratose (queratinização citoplasmática em células não superficiais), bi ou multinucleação de queratinócitos.

- **Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 (NIC 2):** proliferação de células epiteliais escamosas, com alterações moderadas da arquitetura do tecido e dos aspectos celulares. Além da exuberante hiperplasia da camada basal, há perda parcial da maturação dos queratinócitos, ainda com evidências de células maduras na superfície. As atipias nucleares são mais marcadas, com maior aumento da relação núcleo-citoplasma e das aberrações da cromatina, predominando os grânulos grosseiros "tipo sal e pimenta", sendo relativamente frequente as mitoses. Podem ser vistos "efeitos citopáticos de HPV".

- **Neoplasia intra-epitelial cervical grau 3 (NIC 3):** proliferação de células epiteliais escamosas, com alterações acentuadas da arquitetura do tecido e dos aspectos celulares correspondendo às lesões anteriormente chamadas "displasias acentuadas" e "carcinoma *in situ*". Não é aceito qualquer foco de ruptura da lâmina basal com invasão do estroma conjuntivo subjacente. A organização em estratos é perdida, sendo poucos os sinais de maturação em toda a espessura. As atipias nucleares são acentuadas e as mitoses, incluindo as anômalas, são vistas em todas

as camadas do epitélio. Podem também ser encontrados “efeitos citopáticos de HPV”.

As pacientes foram agrupadas em 3 categorias conforme o diagnóstico anátomo-patológico da área mais acometida dos espécies de biópsia: cervicite no primeiro grupo, NIC 1 no segundo grupo, NIC 2 e NIC 3 no terceiro grupo (Figuras 1, 2, 3).

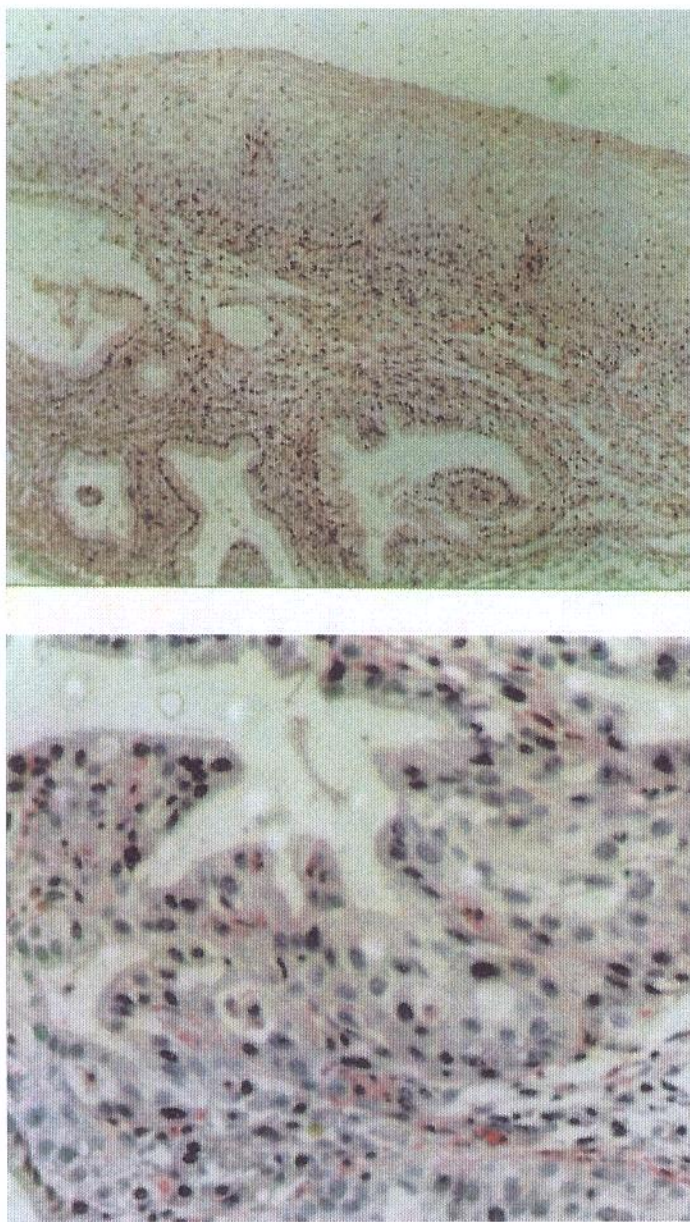


FIGURA 1 - Fotomicrografias, obtidas de biópsias do colo do útero, dos casos com diagnóstico histopatológico de cervicite crônica com metaplasia escamosa madura e imatura (H&E).

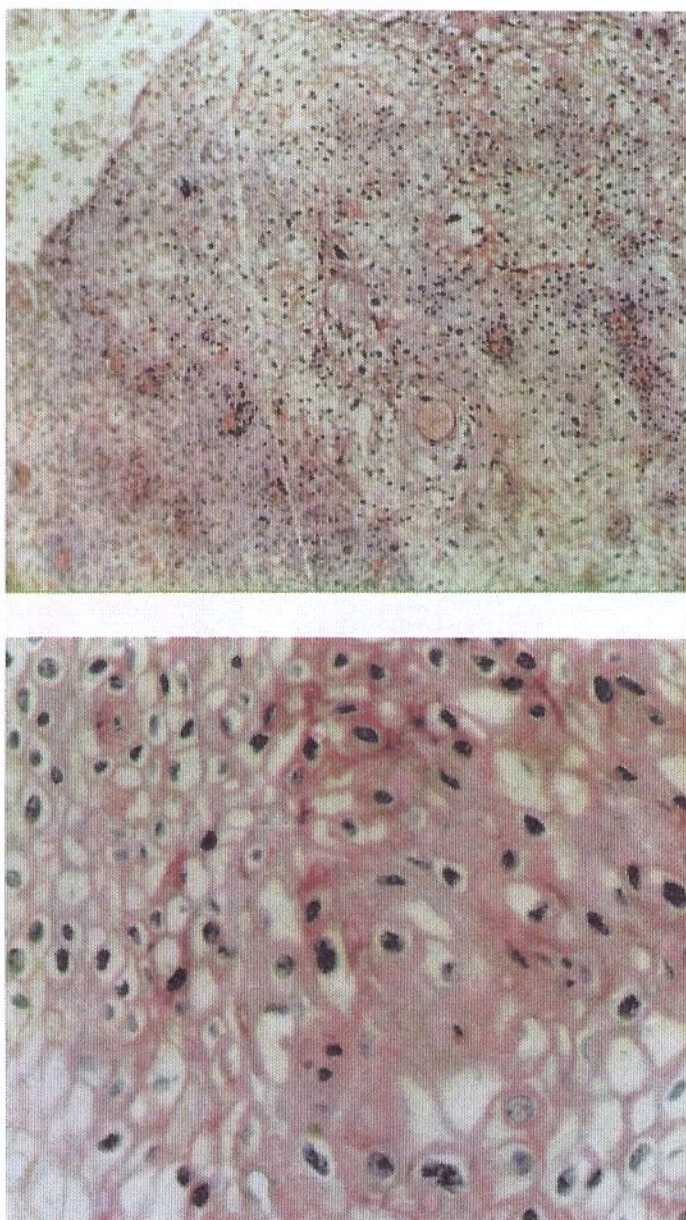


FIGURA 2 - Fotomicrografias, obtidas de biópsias do colo do útero, dos casos com diagnóstico histopatológico de condiloma com alterações coilocitóticas (NIC 1) (H&E).

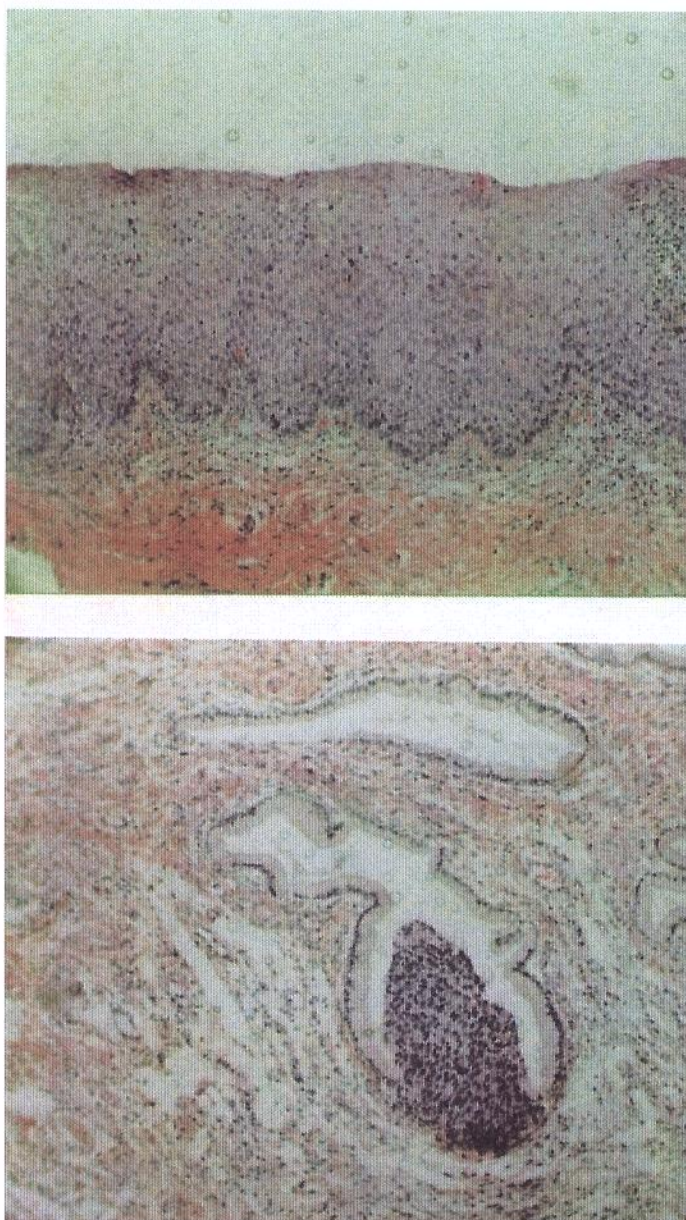


FIGURA 3 - Fotomicrografias, obtidas de biópsias do colo do útero, dos casos com diagnóstico histopatológico de NIC 2 e NIC 3 com extensão glandular (H&E).

Variáveis de controle

Cor: branca e não branca.

Escolaridade: última série que completou na escola.

Estado conjugal: casada (mora junto), solteira, separada ou viúva. Agrupada em duas categorias: mora junto com parceiro sim ou não.

Número de parceiros: número de homens com os quais a mulher refere já ter tido relações sexuais desde o início da sua atividade sexual até a consulta.

Idade no início da atividade sexual: idade em anos completos, referida pela mulher, em que ela iniciou as relações sexuais.

Método anticoncepcional atual e anterior: método em uso atualmente e utilizado nos últimos 2 anos, conforme referido pela mulher.

Paridade: número de partos referido pela mulher.

Variáveis independentes

Idade: em anos completos no momento da primeira consulta no Serviço de Patologia Cervical.

Hábito de fumar: se tem o hábito de fumar no momento, quantos cigarros fuma ao dia, há quanto tempo. Foram definidas as categorias: fumante e não fumante.

Conteúdo vaginal: avaliado através do exame a fresco e bacterioscopia corada pelo método de Gram. Foram colhidas duas amostras do conteúdo do terço médio da parede vaginal lateral, utilizando-se "swab" estéril. A primeira amostra foi diluída em soro fisiológico e encaminhada para leitura "a fresco". A segunda amostra, constituída de um esfregaço em lâmina de vidro, foi coletada para exame bacterioscópico e corada pelo método de Gram (leituras realizadas no laboratório do Hospital Leonor M. de Barros). Também foi realizada reação imunofluorescência para detecção de antígeno *Chlamydia trachomatis* usando anticorpo monoclonal (Micro-trak, EUA), reação realizada no Serviço de Virologia do Instituto A. Lutz.

Conforme estas reações as amostras foram classificadas em:

- Flora normal: presença de células epiteliais, raros polimorfonucleares ou ausência destes; flora bacteriana representada por 90% de *Lactobacillus sp.*
- Flora anormal sem agente etiológico identificado: presença de células epiteliais, raros a numerosos polimorfonucleares; flora bacteriana com pouca quantidade ou ausência de *Lactobacillus sp.*
- Flora anormal com agente etiológico específico: identificação de elementos leveduriformes e/ou patogênicos.

pH vaginal: o teste consiste na medição da concentração hidrogeniônica avaliada com papel de tornassol no conteúdo vaginal, cujo resultado foi expresso em números de 4 a 9. Foram definidas duas categorias:

- normal - menor ou igual a 4,5

- básico - maior que 4,5

Colpocitologia: foram utilizados os resultados da colpocitologia de encaminhamento. Como critério de inclusão a presença de alteração colpocitológica sugestiva de infecção por HPV ou neoplasia intraepitelial cervical no exame inicial do posto de origem. Todas as pacientes apresentaram resultado de colpocitologia com HPV, NIC 1 ou NIC 2 e 3.

- **Neoplasia intra-epitelial cervical grau 1 (NIC 1):** o número de células com núcleos alterados é, em geral, pequeno, predominando no esfregaço as células superficiais, relativamente grandes, com forma habitual. A relação núcleo-citoplasmática é pouco aumentada, à custa de pequeno aumento no volume de núcleos, com discreta hipercromasia e cromatina homogênea, finamente granular.

- **Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 (NIC 2):** o número de células com núcleos alterados é maior, incluindo número considerável de elementos descamados com forma e volume similares aos de células intermediárias, além das superficiais. A variação de formas e volumes já é evidente, predominando as células ovóides ou redondas, com relação núcleo-citoplasmática maior, cromatina mais grosseira, com vários autores salientando ser este um grupo limítrofe, cujo diagnóstico tem grande componente de subjetividade.

- **Neoplasia intra-epitelial cervical grau 3 (NIC 3):** com a perda da maturação em toda a espessura do epitélio e a significativa perda da coesividade das células neoplásicas, o esfregaço mostra numerosas células atípicas, contendo, além dos elementos das duas entidades descritas acima, quantidade considerável de células

pequenas, pobres em citoplasma, com aspecto semelhante ao de células basais e parabasais. A variação de formas e volumes é marcante, vendo-se desde células redondas, ovóides, poligonais até elementos fusiformes. A relação núcleo-citoplasmática é bem elevada, com núcleos muito basófilos com irregularidades grosseiras da cromatina intercalada com espaços claros, levando aos aspecto de “sal e pimenta” e “cerebriforme”. Nas diversas neoplasias intra-epiteliais, as alterações nucleares são menos marcantes que a dos carcinomas invasores, não sendo encontrado o fundo sujo característico da “diátese tumoral” (ALVES, 1993).

As pacientes foram agrupadas em 2 grupos. Lesão intra-epitelial de baixo grau - NIC 1 e/ou alterações citopáticas compatíveis com infecção por HPV, no primeiro grupo. Lesão intra-epitelial cervical de alto grau: NIC 2 e NIC 3 com ou sem alterações citopáticas compatíveis com infecção por HPV, no segundo grupo (NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP, 1989).

Deteção e tipagem de seqüências gênicas do HPV. Diagnosticados através do método de Hibridização Molecular mediante “captura de híbridos DNA-RNA” em material fornecido pelo laboratório Digene do Brasil, segundo instruções da Digene Diagnostics Inc. (EUA). O teste de “captura de híbridos” foi realizado com soluções não radioativas, usando quimioluminescência para qualitativamente detectar os 14 tipos de HPV mais freqüentes em trato ginecológico, incluindo os HPV de “baixo risco oncogênico” (6, 11, 42, 43 e 44) e os de “intermediário ou alto risco oncogênico” (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 e 56). A leitura, realizada em um quimioluminômetro, foi medida em RLU (Relative Light Unit).

Os resultados são expressos como:

- negativo: RLU abaixo do limiar "cut-off" definido para a reação do dia.
- positivo: para papilomavírus de alto risco com quantificação viral acima do "cut-off" definido para a reação do dia. RLU maior ou igual a 1
- positivo: para papilomavírus de baixo risco com quantificação viral acima do "cut-off" definido para a reação do dia. RLU maior ou igual a 1

Dentre os casos positivos, seguindo a sugestão do Prof. Attila Lőrincz (comunicação pessoal) 1996, os casos foram divididos como portadores de "baixa carga viral" ($1 < \text{RLU} < 20$) ou de alta carga viral ($\text{RLU} > 20$).

3.5. Coleta, processamento e análise dos dados

Os dados foram coletados através de um questionário estruturado pré codificado preparado para esta pesquisa e pré-testado (Anexo 1). As fichas foram revisadas imediatamente após concluída a consulta e foram arquivadas em ordem numérica e com segurança. Em seguida, os dados foram digitados duas vezes num banco de dados, utilizando-se o programa SPSS-PC. Digitados os dados, foram emitidas as frequências das variáveis e corrigidas as inconsistências.

Para análise, inicialmente foi realizada uma análise bivariada para avaliar a homogeneidade da população estudada em relação às características sociais e dos antecedentes sexuais e reprodutivos. A seguir, foi realizada uma análise bivariada para verificar as possíveis associações entre as variáveis independentes com a variável dependente. Foram utilizados os métodos de Qui-quadrado, com correção de Yates quando necessário, ou o teste exato de Fisher para tabelas 2x2, com limite

de confiança de 95%. Também foi realizada uma análise múltipla através do método de regressão logística “step-wise”, para identificar as variáveis independentes significativamente associadas à NIC 2 e 3 (SOARES & BARTMANN, 1985). Para realização da análise de regressão foram agrupados os casos com diagnóstico de cervicite e NIC 1 que foram comparadas com aquelas com diagnóstico NIC 2 e 3.

3.6. Aspectos éticos

As mulheres convidadas a participar do estudo foram esclarecidas sobre a sua participação conforme consta no termo de consentimento informado. Foram respeitados os princípios para pesquisa humana enunciados pela Declaração de Helsinki (Bol. Of. Sanit. Panam., 1990).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Prevalência de NIC 2 e 3

Tabela 1. Distribuição das mulheres segundo o diagnóstico histopatológico da biópsia do colo do útero

Diagnóstico	Número	Porcentagem
Cervicite	23	23
NIC 1	54	54
NIC 2 e 3	23	23
TOTAL	100	100

Nesta amostra a prevalência de cervicite, NIC 1 e NIC 2 e 3 foram respectivamente 23%, 54% e 23% (Tabela 1).

4.2. Análise bivariada das variáveis de controle em relação ao diagnóstico histológico

Tabela 2. Distribuição percentual das mulheres segundo algumas características sociodemográficas

Variáveis	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3	p
Cor				
Branca	74	76	74	0,97
Não Branca	26	24	26	
Escolaridade				
Até 4a serie	22	28	43	0,23
Mais que 4a serie	78	72	57	
Parceiro fixo				
Com	78	65	61	0,40
Sem	22	35	39	
TOTAL(N)	(23)	(54)	(23)	

A maior parte das mulheres avaliadas neste estudo eram de cor branca. Embora a proporção de mulheres com baixa escolaridade fosse maior naquelas com NIC 2 e 3, esta diferença não foi significativa. Nos três grupos a maioria das mulheres viviam com seus parceiros (Tabela 2).

Tabela 3. Distribuição porcentual das mulheres segundo algumas características sexuais e reprodutivas

Característica	Cervicite	NIC 1	NIC 2,3	p
Número de parceiros				
Um	57	41	48	0,43
Dois ou mais	43	59	52	
Início da atividade sexual				
Menor que 18 anos	39	52	70	0,11
18 anos ou mais	61	48	30	
Anticoncepcional hormonal				
Sim	35	46	48	0,59
Não	65	54	52	
Paridade				
Nulipara	13	22	7	0,37
1 ou 2 partos	52	54	48	
3 partos ou mais	35	24	43	
TOTAL(N)	(23)	(54)	(23)	

Aproximadamente 50% das mulheres tinham tido apenas um parceiro sexual durante sua vida. A proporção NIC 2 e 3 foi maior naquelas que iniciaram sua atividade sexual antes dos 18 anos, porém esta diferença não foi significativa. Quase metade das mulheres usavam anticoncepcional hormonal em todos os grupos. Em relação à paridade a maioria das mulheres já tinham tido pelo menos um parto e, embora a proporção de mulheres com 3 partos ou mais fosse maior naquelas com NIC 2 e 3, esta diferença não foi significativa (Tabela 3).

4.2. Análise bivariada entre as variáveis independentes e a biópsia cervical.

Tabela 4. Distribuição percentual das mulheres segundo a idade e a presença de NIC 2 e 3

Idade (anos)	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
20 a 24	17	46	26
25 a 29	22	30	30
30 a 35	61	24	44
TOTAL (N)	(23)	(54)	(23)
Comparando os três grupos: $\chi^2=14,38$ $p=0,0007^*$			
Cervicite x NIC 1: $\chi^2=10,17$ $p=0,0061^*$			
NIC 1 x NIC 2 e 3: $\chi^2=3,67$ $p=0,159$			
Cervicite x NIC 2 e 3: $\chi^2=1,4$ $p=0,49$			

Houve uma proporção significativamente maior de mulheres com idade mais avançada naquelas com cervicite quando comparadas com aquelas com NIC 1. Considerando-se apenas as mulheres com NIC houve uma tendência daquelas com idade acima de 30 anos apresentarem maior proporção de NIC 2 e 3. Entretanto, a distribuição por idade das mulheres com cervicite foi semelhante àquelas com NIC 2 e 3 (Tabela 4).

Tabela 5. Distribuição porcentual das mulheres segundo o hábito de fumar e a presença de NIC 2 e 3

Tabagismo	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
Fuma	30	35	78
Não fuma	70	65	22
TOTAL (N)	(23)	(54)	(23)

$\chi^2=14,38$ $p=0,0007^*$

Entre as mulheres com NIC 2 e 3 verificou-se uma proporção significativamente maior de fumantes. Não houve diferença em relação ao hábito de fumar nas pacientes com cervicite ou NIC 1 (Tabela 5).

Tabela 6. Distribuição porcentual das mulheres fumantes segundo o número de maços de cigarro/ano e a presença de NIC 2 e 3

Maços de cigarro/ano	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
< 182	29	47	39
>=182	71	53	61
TOTAL (N)	(7)	(19)	(18)

$\chi^2=0,80$ $p=0,67$

Tabela 7. Distribuição porcentual das mulheres fumantes segundo o tempo de fumo e a presença de NIC 2 e 3

Tempo de fumo (anos)	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
< 10 anos	29	74	44
>= 10 anos	71	26	56
TOTAL (N)	(7)	(19)	(18)

$\chi^2=5,45$ $p=0,065$

A maior parte das tabagistas fumavam mais que 182 maços de cigarro ao ano e não houve correlação entre a quantidade de cigarros fumados e o tempo de fumo com a gravidade da lesão cervical (Tabela 6 e Tabela 7).

Tabela 8. Distribuição porcentual das mulheres segundo o conteúdo vaginal e a presença de NIC 2 e 3

Conteúdo vaginal	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
Normal	13	7	0
Anormal	87	93	100
TOTAL (N)	(23)	(54)	(23)

 $\chi^2=3,03$ $p=0,21$
Tabela 9. Distribuição porcentual das mulheres segundo a presença de *Gardnerella vaginalis* e a presença de NIC 2 e 3

<i>Gardnerella vaginalis</i>	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
Presente	30	20	52
Ausente	70	80	48
TOTAL (N)	(23)	(54)	(23)

 $\chi^2=7,77$ $p=0,02^*$

A grande maioria das mulheres estudadas apresentaram conteúdo vaginal alterado sendo que nenhum caso de NIC 2 e 3 tinha resultado considerado normal (Tabela 8). A *Gardnerella vaginalis* foi encontrada em 30 casos. Entre as mulheres com NIC 2 e 3 a prevalência deste microorganismo foi significativamente maior (Tabela 9).

Tabela 10. Distribuição porcentual das mulheres segundo a presença de *Mobiluncus sp* e a presença de NIC 2 e 3

<i>Mobiluncus sp</i>	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
Presente	30	20	30
Ausente	70	80	70
TOTAL (N)	(23)	(54)	(23)

 $\chi^2=1,34$ $p=0,5112$
Tabela 11. Distribuição porcentual das mulheres segundo a presença de *Trichomonas vaginalis* e a presença NIC 2 e 3

<i>Trichomonas vaginalis</i>	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
Presente	4	4	9
Ausente	96	96	91
TOTAL (N)	(23)	(54)	(23)

 $\chi^2=0,87$ $p=0,64$

O *Mobiluncus sp* foi encontrado em 25 casos e sua distribuição foi semelhante nos 3 grupos estudados (Tabela 10). A prevalência de *Trichomonas vaginalis* foi muito baixa, apenas 5 casos e não houve associação entre este microorganismo e a presença de NIC 2 e 3 (Tabela 11).

Tabela 12. Distribuição porcentual das mulheres segundo a presença de *Chlamydia trachomatis* e a presença de NIC 2 e 3

<i>Chlamydia trachomatis</i>	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
Presente	0	9	4
Ausente	100	91	96
TOTAL (N)	(23)	(54)	(23)

$\chi^2=1,89$ $p=0,38$

Tabela 13. Distribuição porcentual das mulheres segundo a presença de *Candida sp* e a presença de NIC 2 e 3

<i>Candida sp</i>	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
Presente	26	26	9
Ausente	74	74	91
TOTAL (N)	(23)	(54)	(23)

$\chi^2=3,08$ $p=0,21$

A presença de *Chlamydia trachomatis* também foi muito baixa, apenas 6 casos e não houve associação entre este microorganismo e a presença de NIC 2 e 3 (Tabela 12). A *Candida sp* foi encontrada em 22 casos e embora sua prevalência fosse maior nas mulheres com cervicite e NIC 1, esta diferença não foi significativa (Tabela 13).

Tabela 14. Distribuição porcentual das mulheres segundo o pH e a presença de NIC 2 e 3

pH	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
< 4,5	22	9	4
=> 4,5	78	91	96
TOTAL (N)	(23)	(54)	(23)
x ² =3,92 p=0,14			

A maior parte das mulheres dos três grupos apresentavam um pH vaginal maior que 4,5 (Tabela 14).

Tabela 15. Distribuição das pacientes segundo o resultado da captura de híbridos

Captura de híbridos	Número	Porcentagem
Positivo para DNA-HPV de alto risco oncológico	35	35
Positivo para DNA-HPV de baixo risco oncológico	1	1
Positivo para DNA-HPV de alto e baixo risco oncológico	8	8
Negativo	56	56
TOTAL	100	100

Tabela 16. Distribuição percentual das mulheres segundo a presença de HPV de alto risco oncológico e a presença de lesão intraepitelial de alto grau

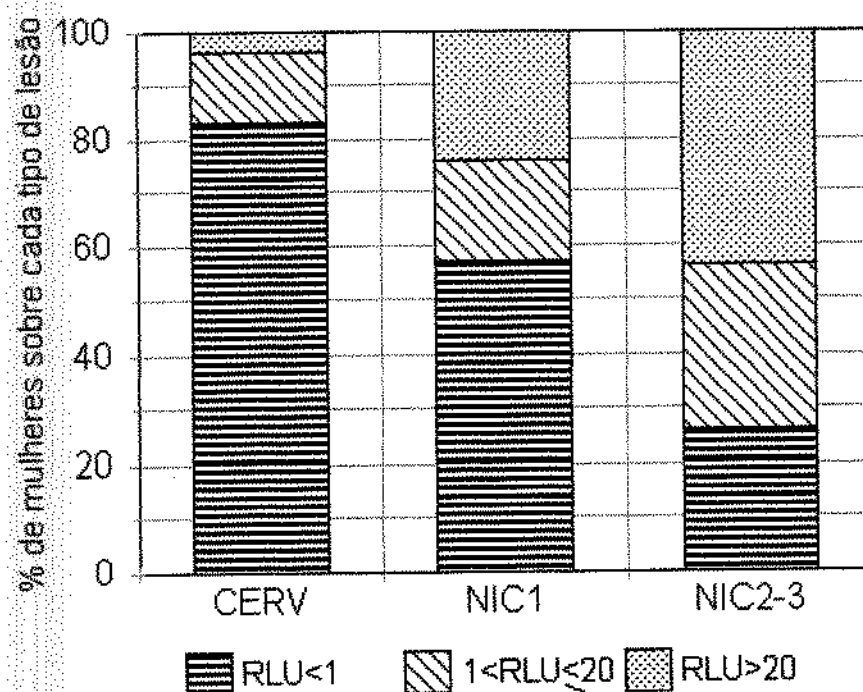
HPV de alto risco oncológico	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
Presente	17	48	74
Ausente	83	52#	26
TOTAL (N)	(23)	(54)	(23)

Uma paciente apresentava captura de híbridos positiva para baixo risco

 $\chi^2=14,79$ $p=0,0006^*$

A captura de híbridos foi positiva para DNA-HPV de alto risco oncológico exclusivo em 35 casos e para DNA-HPV de risco oncológico alto e baixo em 8 casos. Apenas um caso foi positivo para DNA-HPV de baixo risco oncológico exclusivo (Tabela 15). A proporção de pacientes com captura de híbridos positiva para DNA viral de risco oncológico intermediário e alto, foi significativamente associada com a gravidade da lesão cervical (Tabela 16).

Figura 4. Quantificação do HPV de alto risco oncológico segundo o diagnóstico histopatológico da biópsia cervical.



Nas mulheres com captura de híbridos positiva para DNA-HPV de alto risco oncológico, a carga viral foi progressivamente maior segundo a gravidade da lesão: dentre as cervicites, 19/23 (83%) resultaram negativas; 3/23 (13%) mostraram baixa carga viral ($RLU < 20$) e, apenas 1/23 (4%) revelou-se positivo para alta carga viral ($RLU > 20$).

A reação resultou negativa em 31/54 (57%) dos casos de NIC 1, enquanto 10/54 (19%) revelaram baixa carga viral e, 12/54 (22%) mostraram alta carga viral.

Já as NIC 2 e 3, mostraram elevados índices de positividade, com 7/23 (30%) de casos “positivos com baixas cargas virais”, e 10/23 (43%) apresentando elevadas cargas virais (Figura 4).

4.3. Análise multivariada através de regressão logística para determinar as variáveis independentes relacionadas com a presença de NIC 2 e 3

Tabela 17 . Fatores correlacionados com a presença de NIC 2 e 3 segundo análise múltipla

FATORES	F DE ENTRADA	p
Idade	3,33	0,0709
Hábito de fumar	16,26	0,0001
Presença de Gardnerella	7,37	0,0078
Presença de Mobiluncus	0,46	0,4977
Presença de Trichomonas	0,85	0,3591
Presença de Chlamydia	3,12	0,8717
Presença de Candida sp	0,03	0,0807
pH vaginal	1,34	0,2496
DNA-HPV de alto risco oncológico	9,32	0,0029

Após a análise múltipla, as variáveis que se mantiveram significativamente associadas com a presença de NIC 2 e 3 foram: o hábito de fumar; a presença de Gardnerella vaginalis; a presença de DNA-HPV de risco oncológico intermediário e alto no conteúdo vaginal (Tabela 17).

4.4. Correlação entre a biópsia e a colpocitologia no diagnóstico das lesões intraepiteliais de alto grau

Tabela 18. Distribuição das mulheres segundo a colpocitologia e a presença de NIC 2 e 3

Colpocitologia	Cervicite	NIC 1	NIC 2 e 3
NIC 1	96	95	39
NIC 2 e 3	4	5	61
TOTAL (N)	(23)	(54)	(23)

Houve uma forte correlação entre as alterações apresentadas na colpocitologia e o resultado da biópsia cervical. Entretanto, entre as pacientes com NIC 2 e 3, quase 40% dos casos tinham apenas alterações leves na colpocitologia (Tabela 18).

DISCUSSÃO

5- DISCUSSÃO

O aumento do número de NIC 2 e 3 em mulheres jovens e do carcinoma invasor em idade inferior a 40 anos, verificado em alguns países nas últimas duas décadas, seria expressão de fatores associados ao agente desviante, o HPV, para realizar a transformação neoplásica (LEVINE et al, 1993). No grupo de mulheres com idade entre 20 e 35 anos, avaliadas no presente estudo, as lesões intra-epiteliais de alto grau foram mais freqüentes em mulheres com 25 anos ou mais embora esta diferença não fosse significativa. O efeito oncogênico epigenético dominante do papiloma vírus humano pode levar a uma latência de 10 a 20 anos entre a infecção e a possível alteração neoplásica (REID & CAMPION, 1988).

A metodologia proposta, de corte transversal em pacientes encaminhadas com alterações da colpocitologia compatíveis com infecção por HPV, foi a mais adequada para atingir os objetivos do estudo. A prevalência de NIC 2 e 3 em mulheres com infecção pelo HPV varia de 11% a mais de 30% (KATAJA et al, 1990). Em nossa população, a taxa de NIC 2 e 3 foi de 23%.

Existe na concepção médica, uma preocupação muitas vezes iatrogênica no tratamento da infecção pelo HPV, como prevenção do câncer (FOCCHI et al., 1987; GUIJON et al., 1993). Assim, nossos dados mostram que, de 100 mulheres com alterações colpocitológicas compatíveis com infecção pelo HPV, apenas 1/5 tinham lesões intra-epiteliais de alto grau, de risco de progressão para neoplasia invasiva.

A análise crítica dos fatores de risco associados a NIC 2 e 3 em um grupo de pacientes infectadas pelo HPV é fundamental, pois, na realidade brasileira, as condutas e rotinas preventivas em relação à neoplasia invasiva do colo uterino, não se ajustam aos dados epidemiológicos (DÔRES et al., 1991).

Não se sabe por quanto tempo uma infecção por HPV subclínica pode permanecer como tal e quantas evoluirão para uma lesão clinicamente detectável ou invasiva (KOUTSKY et al., 1988). O carcinoma invasor tem uma incidência máxima na quarta e na quinta décadas de vida e a neoplasia intra-epitelial precede em 10 anos o pico máximo de incidência do carcinoma invasor (REID & CAMPION, 1988). A escolha de um grupo de mulheres com risco para câncer de colo, porém fora da faixa etária para neoplasia invasiva, pode ajudar a esclarecer aspectos importantes da história natural da doença (COPPLESON et al., 1987).

Há uma importante pergunta formulada pelos programas de controle do câncer cérvico uterino: quando iniciar a coleta dos exames de rastreamento e quais as mulheres de maior risco? Segundo o Ministério da Saúde as mulheres deveriam ser rastreadas a partir dos 25 anos, pois é a partir desta faixa etária que ocorre o maior risco de lesões pre-invasivas moderadas e graves (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1988). A mulher que mais frequentemente procura o programa de controle é jovem e apresenta uma alta proporção de exames de rastreamento positivos para infecção pelo HPV e NIC 1 (PINTO-NETO et al., 1990). A investigação clínica dessas pacientes através de exames como colposcopia e biópsia, levou a uma taxa muito alta de diagnóstico de lesões precursoras de baixo grau (DERCHAIN et al., 1994).

Por outro lado, os programas de controle colocam como de maior risco para câncer invasivo do colo uterino, as mulheres que iniciaram sua atividade sexual antes dos 18 anos de idade, pois nestas, a taxa de lesões precursoras é significativamente mais alta (LEVINE et al., 1993; HINCHLIFFE et al., 1995). Em nossa população, composta exclusivamente de mulheres infectadas pelo HPV, o aumento da idade correlacionou-se com a gravidade da transformação neoplásica. Portanto, é nestas mulheres que uma investigação mais precisa da lesão, através de colposcopia e biópsia, se faz necessária.

Os grupos de cervicite, NIC 1 e NIC 2 e 3 foram semelhantes em relação a cor, escolaridade, estado conjugal, número de parceiros, idade ao início da atividade sexual, uso de anticoncepcional hormonal e paridade. Evidentemente, esta amostra não é representativa da população feminina brasileira, visto que as mulheres deste estudo foram procurar o serviço de saúde para a realização da colpocitologia, que foi critério para o encaminhamento ao serviço de patologia cervical. Entretanto, podemos concluir que neste grupo de mulheres, os fatores acima mencionados, não estiveram correlacionados com a gravidade das lesões cervicais.

A população estudada apresentou uma grande proporção de mulheres brancas com escolaridade maior que a quarta série. Ainda não se consegue explicar de forma convincente a influência do nível socio econômico na evolução das doenças crônicas degenerativas de origem infecto contagiosas. Alguns autores tendem a acreditar que populações menos favorecidas tenham um maior risco de adquirir as infecções e por isso que a taxa de doença seja maior. Entretanto, outros

verificaram que a própria infecção tem maior risco de evoluir para formas graves de doença em pessoas desnutridas, com má higiene ou condições gerais de saúde desfavoráveis (SILVA, 1992).

O número de parceiros, na maior parte das mulheres apenas um, não esteve correlacionado com a presença de NIC 2 e 3. Relevamos, entretanto, que todas as nossas pacientes já estão infectadas, portanto provavelmente seus parceiros também. Outro fator freqüentemente citado é a conduta do parceiro sexual: tanto o número de parceiros como o grau de promiscuidade dos mesmos parece interferir tanto na taxa de infecção das mulheres pelo HPV como na sua evolução para neoplasia intraepitelial ou invasiva (AGARWAL et al., 1993). Entretanto, se existem co-fatores masculinos que interferem na evolução da doença estes não foram significantes nesta pesquisa.

No grupo estudado, o uso de anticoncepcional oral hormonal não apresentou maior associação com NIC 2 e 3 estando de acordo com o relato de Muñoz et al. (1994). No entanto, outros autores encontraram forte associação entre este fator e o risco para câncer cervical invasivo, porém o mecanismo pelo qual os contraceptivos hormonais exercem efeitos adversos no epitélio cervical permanecem obscuros (BRINTON et al., 1986; GITSCH et al., 1992; BRISSON et al., 1994).

O hábito de fumar esteve significativamente associado com a presença de NIC 2 e 3. As lesões cervicais, entretanto, não apresentaram uma tendência a maior gravidade quanto maior a quantidade de maços de cigarros fumados ao ano e quanto maior o tempo de exposição ao fumo. Notamos que, quase metade da nossa

amostra era fumante, o que é muito mais elevado do que as taxas apresentadas para mulheres jovens da população em geral (PIERCE, LEE, GILPIN, 1994). O tabagismo é um fator de risco bastante estudado em relação a diversos tipos de câncer, incluindo o câncer invasivo do colo uterino. Em relação às lesões precursoras, entretanto, o papel do hábito de fumar é mais vago e a associação entre fumo e neoplasia intraepitelial não é consenso (WINKLESTEIN, 1990; DERCHAIN, 1994). Sabe-se que a nicotina e seus derivados, entre eles a cotidina, são encontrados em proporção muito elevada no muco cervical. Esses agentes funcionam como cofatores oncogênicos, através da imunodeficiência celular local, por eles provocada. O hábito de fumar está associado com uma diminuição da concentração das células de Langerhans no epitélio cervical normal (DERCHAIN et al., 1996). Burger et al. (1993), sugerem que o hábito de fumar, produzindo este defeito celular local, facilitaria a infecção e a persistência do HPV.

A prevalência de *Gardnerella vaginalis*, de 30%, foi significativamente maior nas pacientes com NIC 2 e 3. O *Mobiluncus sp* presente em 25% destas mulheres apresentou uma distribuição homogênea neste estudo. O *Trichomonas vaginalis* e a *Chlamydia trachomatis* foram encontrados em apenas 5 e 6 casos respectivamente e tiveram uma distribuição semelhante nos três grupos. A *Candida sp* esteve presente em 22 casos e apresentou uma tendência a ser mais freqüente nas pacientes com cervicite e NIC 1. Estes resultados estão de acordo com estudo caso-controle recente, que mostrou diferentes forças de associação entre infecções vaginais e presença de neoplasia intra-epitelial cervical (BECKER, et al., 1994). Esta associação, porém, não significa necessariamente relação causa efeito; ela

pode apenas resultar de que tanto infecções vaginais como neoplasia intraepitelial cervical tenham fatores de risco comuns. Acrescentamos que, embora os testes laboratoriais que usamos para identificação de infecções cérvico-vaginais - realizados pelas técnicas de pesquisa à fresco, coloração por Gram e pesquisa de clamídias por imunofluorescência direta - fossem cuidadosamente selecionados, o fato de pesquisar em um único ponto do tempo, pode não ter refletido a verdadeira condição do meio vaginal.

Neste grupo de mulheres jovens selecionadas através da alteração da colpocitologia, houve uma alta prevalência de tipos de HPV de maior risco oncológico, tanto nas pacientes com cervicite e NIC 1 quanto naquelas com NIC 2 e 3. A taxa de detecção destes vírus foi maior nas lesões de maior gravidade, entretanto a presença de vírus de risco oncológico intermediário e alto em pacientes com cervicite e NIC 1 também esteve elevado. Note-se que nesta população apenas um caso de NIC 1 foi positivo para HPV de baixo risco.

Assim, neste nosso estudo, houve uma associação significativa entre NIC 2 e 3 e a detecção de DNA-HPV de grupo oncogênico intermediário e alto. Vários estudos, de populações por todo o mundo, mostraram riscos moderados a fortes associando a infecção cervical por HPV com neoplasia cervical (SYRJÄNEN, 1988; BRINTON, 1986; HO, 1995). Embora alguns desses estudos não tenham considerado outros fatores de confusão em suas análises, investigações bem planejadas, de fatores de risco para câncer cervical em mulheres da América Latina, mostraram fortes associações entre infecção por HPV 16 e 18 e neoplasia cervical. Mostraram ainda que, a presença de múltiplos tipos de HPV estava mais

significativamente relacionada com neoplasia de alto grau (MUNOZ & BOSCH, 1992).

Nossos resultados são semelhantes ao estudo de Sun et al. (1995) que encontraram 42% de HPV em pacientes sem evidência de NIC, 80% naquelas com NIC 1 e 79% naquelas com NIC 2 e 3 ou câncer, com franco predomínio dos tipos virais de maior risco oncológico em todos os grupos (57% DNA-HPV de alto risco versus 7% DNA-HPV de baixo risco) (SUN et al., 1995). Na realização do teste pela captura de híbridos utiliza-se um largo espectro de HPV no grupo de alto risco oncológico, detectam-se os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 e 56. Não conhecemos a distribuição de cada um nas populações estudadas. Uma das hipóteses possíveis para explicar as elevadas taxas de vírus de maior risco oncológico em pacientes com cervicite e NIC 1 é que elas tenham vírus de grau oncológico intermediário. Entretanto, como são mulheres jovens, estão sendo diagnosticadas numa fase em que a alteração celular está em estágios iniciais de transformação intraepitelial e poderão portanto, evoluir para lesões mais graves (SUN et al., 1995). Neste caso, poderíamos selecionar através da captura de híbridos, as mulheres com lesões leves que tem maior probabilidade de progredir e cujo seguimento deva ser mais rigoroso, ou seja, aquelas com este exame positivo para vírus de maior risco oncológico. As outras poderiam ser seguidas apenas com colpocitologia anual (WRIGHT et.al., 1995).

Conclui-se que houve um predomínio de DNA-HPV de maior risco oncológico, neste grupo de pacientes, significativamente maior nas pacientes com

NIC 2 e 3, porém elevado nas pacientes com cervicite e NIC 1, triando nestes dois últimos grupos as pacientes de maior risco de progressão para câncer.

É interessante notar que houve uma alta especificidade da colpocitologia com o diagnóstico histológico. Deve-se considerar entretanto, que a nossa população é constituída de mulheres com colpocitologia alterada, portanto não avaliamos aquelas com esfregaço cervical normal. Por isso a especificidade indica apenas a diferenciação das pacientes com citologia sugestiva de NIC 1, que realmente não tinham na biópsia NIC 2 e 3. Mesmo assim, em relação ao rastreamento populacional de lesões cervicais, nas pacientes com colpocitologia alterada, este exame, de grande difusão, alta aplicabilidade e baixo custo, mantém um papel fundamental na orientação diagnóstica (FOCCHI, LEITZKE, LIMA, 1987).

Assim, a captura de híbridos talvez tenha sua maior importância na previsão da evolução das pacientes com colpocitologia sugestiva de lesão de baixo grau do que no diagnóstico histológico propriamente dito. Para pacientes com esfregaços cervicais sugestivos de NIC 2 e 3, quando se avalia a correlação histológica, a maior especificidade da colpocitologia coloca este exame como sendo, ainda, o método de maior acurácia, quando associado à colposcopia para o diagnóstico histológico.

Devemos ressaltar que não existe tratamento, do destrutivo ao clínico, que cure a infecção pelo HPV. Entretanto, a adoção de medidas como mudanças de hábitos, tais como tabagismo e tratamento de infecções vaginais pela paciente infectada por este vírus poderia melhorar a resposta imunológica a este agente, o

que poderia diminuir a evolução para NIC 2 e 3. Além disso, alguns fatores, tais como a idade acima de 25 anos e tipos de HPV de risco oncológico intermediário e alto, identificaram mulheres de maior probabilidade de progressão para câncer. Nestas, o seguimento continuado através de colpocitologia, colposcopia, eventual biópsia e tratamento das lesões são necessários. Nas demais mulheres, poderia ser proposto apenas a repetição da colpocitologia anual, com uma diminuição significativa do custo do programa de rastreamento, sem prejuízo na queda da mortalidade. Entretanto, para propor-se medidas deste tipo, continuam necessários estudos de coorte, observando periodicamente mulheres com NIC 1 até comprovar-se ou não evolução para neoplasia de alto grau ou invasivas.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

6.1 A prevalência de NIC 2 e 3 encontrada neste grupo de mulheres foi de 23%.

6.2. Os grupos de cervicite, NIC 1 e NIC 2 e 3 foram semelhantes em relação a cor, escolaridade, estado conjugal, número de parceiros, idade ao início da atividade sexual, uso de anticoncepcional hormonal e paridade. O aumento da idade esteve significativamente associado com a gravidade da lesão cervical, nas mulheres com NIC.

6.3. O hábito de fumar esteve significativamente associado com a presença de NIC 2 e 3.

6.4. A prevalência de *Gardnerella vaginalis*, de 30%, foi significativamente maior nas pacientes com NIC 2 e 3. O *Mobiluncus sp* presente em 25 mulheres teve uma distribuição homogênea neste estudo. O *Trichomonas vaginalis* e a *Chlamydia trachomatis* foram encontrados em apenas 5 e 6 casos, respectivamente, e tiveram uma distribuição semelhantes nos três grupos. A *Cândida sp* esteve presente em 22 casos e apresentou uma tendência a ser mais freqüente nas pacientes com cervicite e NIC 1.

6.5 Houve uma associação significativa entre NIC 2 e 3 e a detecção de DNA-HPV grupo oncogênico, de alto risco.

6.6. As alterações da colpocitologia compatíveis com NIC 2 e 3 apresentaram uma concordância significativa com a biópsia cervical, embora houvesse uma alta proporção de mulheres com NIC 2 e 3 com alterações leves da colpocitologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGARWAL, S. S.; SEHGAL, A.; SARDANA, S.; KUMAR, A.; LUTHRA, K. - Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner. **Cancer**, **72** (5): 1666-9, 1993.
- ALVES, V.A.F.; YAMAMOTO, L.S.U.; PEREIRA, E.A.G.; SOUEN, J.S. - Condilomas do colo uterino - Correlação de dados colposcópicos, histológicos e imuno-histoquímicos. **J. Bras. Ginec.**, **98** (5): 257-261, 1988.
- ALVES, V.A.F. - Citologia cervicovaginal (colpocitologia oncológica) . In: HALBE-
Tratado de Ginecologia - 2ª ed. - São Paulo: Roca, 434-40, 1993.
- BECKER, T.M.; WHEELER, C. M. ; McGOUGH, N. S.; PARMENTER, C.
A.JORDAN, S. W.; STIDLEY, C. A.; McPHERSON, S. ; DORIN, M. H. -
Sexually transmitted diseases and other risk factors for cervical dysplasia
among southwestern hispanic and non-hispanic white women. **J A M A**, **2**: 1181
- 8, 1994.
- BOSCH, F. X.; MANOS, M.M.; MUÑOZ, N.; SHERMAN, M.; JANSEN, A.M.; PETO,
J.; MORENO, V.; KURMAN, R.; SHAH, K.V. - Prevalence of Human
Papillomavirus in Cervical Cancer: a worldwide perspective. **J Natl Cancer
Inst**, **87**: 796-802, 1995.
- BRASIL - Ministério da Saúde. Campanha Nacional de Combate ao Câncer.
Programa de Oncologia - **Pró-onco. Consenso: periodicidade e faixa etária
no exame de prevenção do câncer cérvico-uterino.** Reunião de Consenso.
Rio de Janeiro, out/1988.
- BREMOND, A. - Facteurs de risque du cancer du col de l'uterus. **J. Gynecol.
Obstet. Biol. Reprod.**, **19** : 9, 1990.

- BRINTON, L.A.; HUGGINS, G.R.; LEHMAN, H.F.; MALLIN, K.; SAVITZ, D.A.; TRAPIDO, E.; ROSENTHAL, J.; HOOVER, R. - Long-term use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. **Int. J. Cancer**, **38**: 339-44, 1986.
- BRISSON, J.; MORIN, C.; FORTIER, M.; ROY, M.; BOUCHARD, C.; LECLERC, J.; CHRISTEN, A.; GUIMONT, C.; PENAULT, F.; MEISELS, A. - Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high - grade lesions. **Am. J. Epidemiol.**, **140** (8): 700-9, 1994.
- BROWN, D.R.; BRYAN, J.T.; CRAMER, H.; FIFE, K.H. - Analysis of Human Papillomavirus types in exofit condylomata acuminata by Hybrid Capture and Southern Blot techniques. **J. Clin. Microbiol.**, **31** (10): 2667-73, 1993.
- BURGER, M.P.M.; HOLLEMA, H.; GOUW, A.S.H.; PIETERS, W.J.L.M.; QUINT, W.G.V. - Cigarette smoking and human papillomavirus in patients with reported cervical cytological abnormality. **B.M.J.**, **306**: 749-52, 1993.
- CAAR, M.C.; HANNA, L.; JAWETZ, E. - Chlamydiae, cervicitis, and abnormal Papanicolaou smears. **Obstet. Gynecol.**, **53** (1): 27-30, 1979.
- COPPLESON, M.; ELLIOTT, P.; REID, B.L. - Puzzling changes in cervical cancer in young women. **Med. J. Aust.**, **146**: 405-406, 1987.
- COX, J. T.; LORINCZ, A. T.; SCHIFFMAN, M. H.; SHERMAN, M. E.; CULLEN, A.; KURMAN, R.J. - Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of ASCUS - **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **172**: 946-54, 1995.
- CUZICK, J.; TERRY, G.; HO, L.; HOLLINGWORTH, T.; ANDERSON, M. - Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia - **Br. J. Cancer**, **69**: 167-171, 1994.

DECLARAÇÃO DE HELSINKI- Recomendaciones para guiar los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos- Bol. Of. Sanit. Panam. 108 (5-6): 626-37, 1990.

DERCHAIN, S.F.M.- Fatores de risco para condiloma do colo uterino em adolescentes. Campinas, 1994. [Tese - Mestrado - Unicamp].

DERCHAIN, S F M; TAMBASCIA, J.K.; ANDRADE, L.A.L.A., LARSSON,I.; NEVES-JORGE, J.P.; SILVA, J.L.P. - Correlação entre citologia colposcopia e biópsia em adolescentes com patologia cervical. J.Bras.ginec. 104 (6): 167-70, 1994.

DERCHAIN, S.F.M.; VASSALO, J.; PINTO, G.A.; IRAZUSTA, S.P.; ANDRADE, L.A. - Langerhans cell number in cervical condyloma and intraepithelial neoplasia in smoking and non-smoking adolescents. Acta Derm. Venereol., "in press", 1996.

DÔRES, G.B.; RIBALTA, J.C.L.C.; MARTINS, N.V.; FOCCHI, J.; NOVO, N.F.; KOSMISKAS, J.B.; LIMA, G. R. - Aspectos epidemiológicos da infecção cérvico-vaginal pelo papilomavírus humano. J. Bras. Ginecol., 101 (9): 369-375, 1991.

ELUF-NETO, J.; BOOTH, M.; MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.; MEIJER, C.J.L.M.;WALBOOMERS, J.M.M. -Human papillomavirus and invasive cancer in Brazil. Br. J. Cancer, 69: 114-19, 1994.

FOCCHI, J.; LEITZKE, G.; LIMA FILHO, O.A. - Lesões precursoras do câncer do colo do útero - diagnóstico e tratamento. J. Bras. Ginec., 97 (6): 299-303, 1987.

FARO, S. - Bacterial vaginitis. Clin. Obstet. Gynecol., 34 (3) : 582-6, 1991.

GITSCH, G.; KAINZ, C.; STUDNICA, M.; REINTHALLER, A.; TATRA, G.;BREITENECKER, G. - Oral contraceptives and human papillomavirus

- infection in cervical intraepithelial neoplasia. **Arch. Gynecol. Obstet.**, **252**: 25-30, 1992.
- GUIJON, F.; PARASKEVAS, M.; McNICOL, P. - Human papillomavirus infection and the size and grade of cervical intraepithelial neoplastic lesions associated with failure of therapy. **Int.J.Gynecol.Obstet.**,**42**: 137-142, 1993.
- HATCH, K.D.; SCHNEIDER, A.; ABDEL-NOUR, M. W. - An evaluation of Human papillomavirus testing for intermediate- and high-risk types as a triage before colposcopy. **Am J Obstet Gynecol**, **172 (4)**: 1150-7, 1995.
- HINCHLIFFE, S.A.; VAN VELZEN, D.; KORPORAAL, H.; KOK, P.L.; BOON, M.E. - Transience of cervical HPV infection in sexually active, young women with normal cervicovaginal cytology. **Br. J. Cancer**, **72**: 943-5, 1995.
- HO, G.Y.F.; BURK, R.D.; KLEIN, S.;KADISH, A.S.; CHANG, C.J.;PALAN, P.; BASU, J.; TACHEZY, R.; LEWIS, R.; ROMNEY, S. - Persistent Genital Human Papillomavirus Infection as a Risk Factor for Persistent Cervical Dysplasia. **J Natl Cancer Inst** , **87 (18)**: 1365-71, 1995.
- JENSON, A.B.; KURMAN, R.J.;LANCASTER, W.D. - Tissue effects and host response to human papillomavirus infeccion. **Obst. Gynecol. Clin. North Am.**, **14 (2)**: 397-406, 1987.
- KATAJA, V.; SYRJÄNEN, K.; SYRJÄNEN, S.; MÄNTYJÄRVI, R., YLISKOSKI, M.; SAARIKOSKI, S.; SALONEN, J.T. - Prospective follow-up of genital HPV infections: survival analysis of the HPV typing data. **Eur. J. Epidemiol.**, **6**: 9-14, 1990.
- KIVIAT, N.B.; KOUTSKY, L.A.; PAAVONEM, J.A.; GALLOWAY, D.A.; CRITCHLOW, C.W.; BECKMANN,A.M.; MCDUGALL, J.K.;PETERSON, M.L.; STEVENS, C.E.; LIPINSKI, C.M.; HOLMES, K.K. - Prevalence of genital papillomavirus infection among women attending a college student health clinic or a sexually transmitted disease clinic. **J Infect Dis.**, **159**, 2: 293, 1989.

- KOUTSKY, L. A.; GALLOWAY, D. A.; HOLMES, K.K. - Epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Epidemiol. Rev.**, **10** : 122-63, 1988.
- KOUTSKY, L. A.; HOLMES, K. K.; CRITCHLOW, C. W.; STEVENS, C. E.; PAAVONEN, J.; BECKMANN, A. M.; DEROUEN, T. A.; GALLOWAY, D. A.; VERNON, D.; KIVIAT, N. B. - A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection - **N Engl J Med**, **327**: 1272-8, 1992.
- LEVINE, A.J.; HARPER, J.; HILBORNE, L.; ROSENTHAL, D.L.; WEISMEIER, E.; HAILE, R.W. - HPV DNA and the risk of squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix in young women - **A.J.C.P.**, **100** (1): 6-11, 1993.
- LEY, C.; BAUER, H.M.; REINGOLD, A.; SCHIFFMAN, M.H.; CHAMBERS, J.C.; TASHIRO, C.J.; MANOS, M.M. - Determinants of genital Human Papillomavirus infection in young women. **J Natl Cancer Inst**, **83**: 997-1003, 1991.
- LIRA NETO, J. B. - Achados colpocitológicos em 1.787 casos de vaginites. **J. Bras. Ginec.**, **95**(11 - 12):529-35, 1985.
- LORINCZ, A. T.; REID, R.; JENSON, A. B.; GREENBERG, M. D.; LANCASTER, W.; KURMAN, R. J.; - Human Papillomavirus Infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. **Obstet. Gynecol.**, **79**: 328-37, 1992.
- MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.; SANJOSÉ, S.; SHAH, K.V. - The role of HPV in etiology of cervical cancer. **Mutat. Res.**, **305** : 293-301, 1993.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP - The 1988 bethesda system for reporting cervical / vaginal cytological diagnoses - **JAMA**, **262** (7): 931-4, 1989.
- PAAVONEN, J.; VESTERINEN, E.; MEYER, B.; SAIKKU, P.; SUNI, J.; PUROLA, E.; SAKSELA, E. - Genital *Chlamydia trachomatis* infections in patients with cervical atypia. **Obstet. Gynecol.**, **54** (3): 289-91, 1979.

- PIERCE, J.P.; LEE, L.; GILPIN, E. A. - Início do tabagismo por meninas adolescentes - **JAMA**, **271**: 608-611, 1994.
- PINTO-NETO, A. M.; PETTA, C.A.; COSTA-PAIVA, L. H.; MARTINS, R.; COSTA, A.M., SILVA, J.L.P. - Citologia cervical atípica em adolescentes com vida sexual ativa: Revisão de 6256 casos - **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, **6**: 218-22, 1990.
- REID, R.; CAMPION, M.J. - The biology and significance of human papillomavirus infections in the genital tract. **Y. J. Biol. Med.**, **61**: 307-25, 1988.
- REID, R. - Biologic and colposcopic features of human papillomavirus, related cervical diseases. **Obst. Gynecol. Clin. North Am.**, : 125-53, 1993.
- RICHART, R. M. & WRIGHT, T. C. - Controversies in the management of low-grade cervical intrepithelial neoplasia. **Cancer (supp)**, **71** (4): 1413-21, 1993.
- ROCHE, J.K.; CRUM, C.P. - Local immunity and the uterine cervix :implications for cancer associated viruses. **Cancer Immunol. Immunother.**, **33**: 203-9, 1991.
- ROGSTAD, K.; DIXON, C.; AHMED-JUSHUF, I.H. - Cervical epithelium vulnerable in smokers. **B.M.J.**, **306**: 1269, 1993.
- ROTKIN, I.D. - Sexual characteristics of a cervical cancer population. **A.J.P.H.**, **57**: 815-29, 1967.
- SAITO, J; SUMIYOSHI, M.; NAKATANI, H.; IKEDA, M.; HOSHIAI, H.; NODA, K.; - Dysplasia and HPV infection initially detected by DNA analysis in cytomorphologically normal cervical smears. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **51**: 43-48, 1995.
- SCHIFFMAN, M.H.; BAUER, H.M.; HOOVER, R.N.; GLASS, A.G.; CADELL, D.M.; RUSH, B.; SCOTT, D.R.; SHERMAN, M.E.; KURMAN, R.J.; WACHOLDER, S.; STANTON, C.K.; MANOS, M. M. - Epidemiologic evidence showing that

- Human Papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. **J Natl Cancer Inst**, **85** (12): 958-64, 1993.
- SCHIFFMAN, M.H.; KIVIAT, N.B.; BURK, R.D.; SHAH, K.V.; DANIEL, R.W.; LEWIS, R.; KUYPERS, J.; MANOS, M.; SCOTT, D.R.; SHERMAN, M.E.; KURMAN, R.J.; SIOLER, M.H.; GLASS, A.G.; RUSH, B.B.; MIELZYNSKA, I.; LORINCZ, A.T. - Accuracy and interlaboratory reliability of Human Papillomavirus DNA testing by Hybrid Capture. **J. Clin. Microbiol.**, **33** (3), 1995
- SCHNEIDER, A.; KIRCHHOFF, T.; MEINHARDT, G.; GISSMANN, L. - Repeated evaluation of Human Papillomavirus 16 in cervical swabs of young women with a history of normal Papanicolaou smears - **Obstet Gynecol**, **79** (5): 683-8), 1992.
- SCULLY, R.E.; BONFIGLIO, T.A.; KURMAN, R.J.; SILVERBERG, S.G.; WILKINS, E.J.: Histological typing of female genital tract tumours - **World Health Organization** - International Histological Classification of Tumours, 2th Ed., Springer-Verlag, Berlin, 1994.
- SEDLACEK, T.V. & PEIPERT, J.F. - Genital human papillomavirus infections **Postgraduate Obstetrics and Gynecology**. **11**: 1-7, 1991.
- SILVA, E.M.A.F. - Estudo de prevalência das infecções por vírus da imunodeficiência humana e *Treponema pallidum* e sua associação com fatores sociodemográficos em parturientes de Campinas - [Tese de Mestrado] - FCM, UNICAMP, 1992
- SOARES, J.F. & BARTMANN, F.C. - Introdução aos métodos estatísticos em oncologia. Belo Horizonte, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 99 p., 1985.
- SUN, X.; FERENCZY, A.; JOHNSON, D.; KOULOS, J.P.; LUNGU, O.; RICHART, R.M.; WRIGHT, T.C. - Evaluation of the hybrid Capture human papillomavirus

- deoxyribonucleic acid detection test. **Am J Obstet gynecol**, **173** (5): 1432-7, 1995.
- SYRJÄNEN, K.; MÄNTYJÄRVI, R.; SAARIKOSKI, S.; VÄYRYNEN, M.; SYRJÄNEN, S.; PARKKINEN, S.; YLIKOSKI, M.; SAASTAMOINEN, J.; CASTREN, O. - Factors associated with progression of cervical human papillomavirus (HPV) infections into carcinoma *in situ* during a long-term prospective follow-up. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **95**: 1096-1102, 1988.
- TERRY, G.; HO, L.; SZAREWSKI, A.; CUZICK, J. - Semiautomated detection of Human Papillomavirus DNA of high and low oncogenic potencial in cervical smears. **Clin. Chem.**, **40** (10): 1890-2, 1994.
- VILLA, L.L. - HPV e neoplasia do trato genital inferior - **X Congresso Brasileiro de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia** - São Paulo, 1995.
- VILLIERS, E.M.; WAGNER, D.; SCHNEIDER, A.; WESCH, H.; MUNZ, F.; MIKLAW, H.; ZUR HAUSEN, H. - Human Papillomavirus DNA in women without and with cytological abnormalities: results of a 5- year follow-up study. **Gynecol. Oncol.** **44**: 33-9, 1992.
- WINKELSTEIN, W.J. - Smoking and cervical cancer - Current status: a review. **J. Epidemiol.**, **131**: 945-58, 1990.
- WRIGHT, T.C.; FERENCZY, A: Benign diseases of the cervix - in KURMAN, R. J.; **Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 4th Ed., chapt. 6**: 203-227, Springer-Verlag, New York, 1994.
- WRIGHT, T.C.; SUN, X. W.; KOULOS, J. - Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. **Obstetrics & Gynecology**, **85** (2): 202-10, 1995.

ZEFERINO, L.C. - Influência da idade ao início da atividade sexual e do número de parceiros sexuais da mulher na história natural da neoplasia do colo uterino. Campinas, 1994. [Tese-Doutorado-Unicamp].

ANEXOS



ANEXO 1.**FICHA DE ATENDIMENTO DA PACIENTE COM ALTERAÇÃO DA
COLPOCITOLOGIA**

PRONTUÁRIO | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ |

NÚMERO | _ | _ | _ | _ |

NOME _____

DATA __/__/__

ENDEREÇO: RUA _____ No _____

BAIRRO _____

MUNICÍPIO _____

NÚMERO |_|_|_|_|

SEÇÃO I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS1.1. Qual a data do seu nascimento? |_|_|_|_|_|_|_|_|
DIA MÊS ANO

1.2. Quantos anos fez em seu último aniversário? |_|_| ANOS

1.3. ENTREVISTADORA ASSINALE A COR DA PACIENTE

|1| BRANCA |2| NÃO BRANCA

1.4. Atualmente a senhora é casada, solteira, separada ou viúva?

|1| SOLTEIRA |2| CASADA |3| SEPARADA |4| VIÚVA

1.5. A senhora fuma? |1| SIM |2| NÃO

PASSE PARA 1.8.

1.6. Há quanto tempo? |_|_|_| ANOS |_|_|_| MESES

1.7. Quantos cigarros fuma por dia? |_|_|

PASSE PARA 1.11.

1.8. Já fumou alguma vez? |1| SIM |2| NÃO

PASSE PARA SEÇÃO 1.11.

1.9. Há quanto tempo parou? |_|_|_| ANOS |_|_|_| MESES

1.10. Quantos cigarros fumava por dia? |_|_|

1.11. Qual a última série que completou na escola?

_____ SÉRIE DO _____ |8| Nenhuma

SEÇÃO II: COMPORTAMENTO SEXUAL E ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

2.1. Usa algum método para não engravidar atualmente? 111 SIM 121 NÃO

PASSE PARA 2.4.

2.2. Que método você usa?

111 ANTICONCEPCIONAL ORAL 121 DIU 131 CONDOM 141 DIAFRAGMA

151 COITO INTERROMPIDO 161 OUTROS _____

2.3. Há quanto tempo está usando?
ANOS MESES

2.4. Já usou antes algum método para não engravidar? 111 SIM 121 NÃO

PASSE PARA 2.8.

2.5. Qual o último método que você usou?

111 ANTICONCEPCIONAL ORAL 121 DIU 131 CONDOM 141 DIAFRAGMA

151 COITO INTERROMPIDO 161 OUTROS _____

2.6. Quando parou de usar?
ANOS MESES

2.7. Por quanto tempo usou?
ANOS MESES

2.8. Com que idade a senhora teve a sua primeira relação sexual?
ANOS

2.9. Com quantos homens já teve relação sexual na sua vida?

2.10. Alguma vez já ficou grávida? 111 SIM 121 NÃO

PASSE PARA SEÇÃO III

2.11. Quantos partos você teve? |__|__|

2.12. Quantos abortos você teve? |__|__|

2.13. Atualmente a senhora tem relação sexual? |1| SIM |2| NÃO
PASSE PARA 2.15 PASSE PARA 2.14

2.14. Há quanto tempo |__|__| MESES

2.15. Com quantos parceiros |__|__| (QUANDO >1 PASSE PARA SEÇÃO III)

2.16. Há quanto tempo tem relação sexual com este parceiro |__|__| MESES

SEÇÃO III: EXAMES LABORATORIAIS

(MARQUE QUANTAS ALTERNATIVAS FOREM NECESSÁRIAS)

3.1. Citologia oncológica

DATA ____/____/____

I1I LIBG I2I LIAG

I10I *Candida sp* I11I *Trichomonas vaginalis*I12I *Gardnerella vaginalis*/ *Haemophilus vaginalis*/ *Corynebacter*

I13I Outros _____

3.2. PH vaginal I____I

3.3. Pesquisa de *Chlamydia trachomatis* I1I Positivo

I2I Negativo

3.4. BACTERIOSCOPIA DA SECREÇÃO VAGINAL

A FRESCO						GRAM					
		0	+	++	+++	++++	0	+	++	+++	++++
1	Células epiteliais										
2	Clue cells										
3	Leucócitos										
4	Bacilos Döderlein										
5	Fungos em gemulação										
6	Hifas										
7	Trichomonas Vaginalis										
8	Gardnerella Vaginalis										
9	Mobiluncos										
10	Outros bacilos G-										
11	Outros bacilos G+										
12	Outros cocos G+										
13	Outros cocos G-										
14	Outros cocobacilos G										
15	Bacterióides										
16	Outros elementos										

1. Padrão normal : Predomínio de Lactobacilos: ++++

Leucócitos: +/-4

2. Padrão infeccioso: Leucócitos: +++ ou mais

Presença de microorganismo supostamente patogênico

3. Padrão inflamatório: Leucócitos: +++ ou mais

Alteração da flora

4. Resultado indeterminado

Alteração da flora incomparável

CLASSIFICAÇÃO DO RESULTADO BACTERIOSCÓPICO

CLASSIFICAÇÃO: 11) NL 12) INFECCIOSO 13) INFLAMATÓRIO 14) INDETERMINADO

SEÇÃO IV: AVALIAÇÃO COLPO-HISTOLÓGICA DO TRATO GENITAL INFERIOR**(MARQUE TANTAS ALTERNATIVAS QUANTO FOREM NECESSÁRIAS)****4.1 Vulvoscopia** I1I condiloma acuminado I2I área aceto reagente

I3I espículas esbranquiçadas I4I outros _____

4.2 Vaginoscopia I1I condiloma acuminado I2I área aceto reagente

I3I espículas esbranquiçadas I4I schiller positivo

I5I outros _____

4.3 Colposcopia I1I epitélio aceto-branco I2I mosaico

I3I pontilhado I4I leucoplasia

I5I vasos atípicos I6I schiller positivo

I6I outros _____

4.4 Biópsia do colo

I1I Cervicite ou metaplasia típica

I2I LIBG I3I LIAG

4.5 Outras biópsias: I1I sim I2I não**4.5.1 Vulva** I1I condiloma I2I outros

4.5.2 Vagina I1I condiloma I2I outros

SEÇÃO V : PESQUISA DE HPV PELA CAPTAÇÃO DE HIBRIDOS

I1I ALTO RISCO ONCOLÓGICO

I2I BAIXO RISCO ONCOLÓGICO

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu,.....anos, RG número....., moradora da rua....., com prontuário número....., abaixo assinado, concordo em participar voluntariamente do estudo sobre fatores associados às alterações encontradas no colo do meu útero e fui informada pela doutora Cecília que: 1) responderei às perguntas do questionário 2) serei submetida a exame ginecológico para a coleta de amostras de secreção vaginal necessários para um adequado diagnóstico dessas alterações 3) retornarei ao hospital para receber os resultados e os tratamentos necessários 4) receberei vale transporte para o retorno . Recebi, antes da entrevista realizada, informações sobre a realização e sigilo do estudo. Sei também que poderei recusar-me a participar ou a continuar no estudo a qualquer momento, sem apresentar explicações ou motivos, e que esta recusa não irá interferir na continuidade do meu tratamento.

São Paulo, de de 199. Assinatura da paciente

Doutora Cecília - telefone: 241-9848

Assinatura

Comissão de Ética - telefone: 292-4188

ABSTRACT

ABSTRACT

The target of this study was to evaluate the NIC 2 and 3 prevalence in sexually active women, with colposcopy and colposcopy showing changes compatible with HPV infection. It was verified the distribution of women according too histopathologic diagnostic of cervicite, NIC 1 and NIC 2 and 3, with respect to color, schooling, marital status, number of sexual partners, age of first sexual intercourse, oral contraceptive use, parity and age. Also, It was investigated the relationship between smoking habit, vaginal infections, vaginal pH, viral DNA type diagnostic by hybrid capture, and the colposcopy results, with the cervical lesions showed by biopsy. This is a cross sectional observation study carried out on 100 women, between 20 and 35 years of age, attended in the cervical pathology department of "Hospital Leonor Mendes de Barros" and "Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - CAISM." The data analysis was done with Chi-Square, Fisher test and logistical regression, with 95% confidence interval. The NIC 2 and 3 prevalence was 23%. The cervicite, NIC 1, NIC 2 and 3 groups were similar in respect to color, schooling, marital status, number of sexual partners, age of first sexual intercourse, oral contraceptive use and parity. However, the increase in age and the smoking habit was significantly associated with the severity of cervical lesion. The *Gardnerella vaginalis* prevalence was significantly higher in patients with NIC 2 and 3. The *Mobiluncus sp*, *Trichomonas vaginalis* and *Chlamydia trachomatis* showed similar distribution in the three groups. However, the *Candida sp* showed a tendency to be more frequent in patients with cervicite and NIC 1. The association between NIC 2 and 3 and the detection of high risk DNA-HPV was significant.

We concluded that, in this group of 100 women with changes in colpocitology and colposcopy compatible with HPV infection, the age above 25, the smoking habit, the presence of *Gardnerella vaginalis* and the presence of HPV of high oncological risk, was strongly associated with NIC 2 and 3.