

**LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS
EM ADOLESCENTES**

Incidência e Prognóstico em dois anos

DENISE LEITE MAIA MONTEIRO

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Alexandre José Baptista Trajano
Co-orientadores: Prof. Dra. Kátia Silveira da Silva
Prof. Dr. Fábio Bastos Russomano

Rio de Janeiro
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA
DEPARTAMENTO DE ENSINO
Curso de Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher

DENISE LEITE MAIA MONTEIRO

LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS
EM ADOLESCENTES

Incidência e Prognóstico em dois anos

Tese de Doutorado apresentada à Coordenação de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira – Fundação Oswaldo Cruz – como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências na área da Saúde da Criança e da Mulher.

ORIENTADOR: Prof. Dr. ALEXANDRE JOSÉ BAPTISTA TRAJANO
CO-ORIENTADORES: Prof. Dra. KÁTIA SILVEIRA DA SILVA
Prof. Dr. FÁBIO BASTOS RUSSOMANO

Rio de Janeiro

2008

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

M775c Monteiro, Denise Leite Maia
Lesões Intra-epiteliais cervicais em adolescentes: incidência
e prognóstico em dois anos / Denise Leite Maia Monteiro.- 2008
xvi, 103f. ; il. ; tab.

Tese (Doutorado em Saúde da Mulher e da Criança) -
Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2008.

Orientador: Alexandre José Baptista Trajano
Co-orientador: Kátia Silveira da Silva
Fábio Bastos Russomano

Bibliografia: f 65 – 72.

1. Neoplasias do colo do útero. 2. Papillomavirus humano.
3. Adolescentes. 4. Prognóstico. 5. Taxa de incidência. I. Título.

CDD - 22 □ ed. 616. 994 65

Folha de Aprovação

Título:

**LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS EM ADOLESCENTES:
Incidência e Prognóstico em dois anos**

***Autora:* Denise Leite Maia Monteiro**

Tese submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente da Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Alexandre José Baptista Trajano

**Defesa e aprovação pela Comissão Examinadora
em 26 de agosto de 2008**

**Rio de Janeiro
2008**

Dedico este trabalho ...

... à minha maravilhosa avó Alice,
meu exemplo e inspiração,
na sabedoria dos seus 101 anos.

... à minha mãe Edméa,
sempre ao meu lado,
pelo amor incondicional, estímulo e orgulho.

... ao meu marido Flavio,
companheiro nas horas difíceis e
principal responsável pelo meu êxito.

... às minhas filhas Flavia e Roberta
pela admiração, carinho, apoio, compreensão
e alegria que trazem à minha vida.

... aos meus genros Domênico e Henrique,
pela amizade, reconhecimento, respeito e
dedicação à nossa família.

... a todas as minhas clientes adolescentes,
muito especiais para mim e que
me permitiram realizar esse sonho.

Agradecimentos

Ao professor *José Maria Barcellos*, Professor Titular da Disciplina de Citopatologia da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), mestre insubstituível, grande entusiasta do estudo do Papilomavírus humano, pelo interesse e dedicação demonstrados ao orientar-me nos primeiros passos do estudo, permanecendo ao meu lado até janeiro de 1998, quando Deus o subtraiu de nossa convivência.

Ao professor *Carlos Alberto Basílio de Oliveira*, Professor Titular da Disciplina de Anatomia Patológica da UNIRIO, pelo carinho e orgulho visíveis ao substituir seu grande mestre nesta tarefa.

À professora *Maria Elizabeth Lopes Moreira*, coordenadora da Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira (IFF) na época em que iniciei o curso, meu reconhecimento pela acolhida para que eu pudesse realizar o sonho da conclusão do curso de Mestrado.

Ao professor *Alexandre José Baptista Trajano*, Professor Titular da Disciplina de Obstetrícia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), meu orientador neste estudo, amigo e conselheiro incansável nestes seis anos de orientação do Mestrado e Doutorado, que apesar de todos os seus afazeres, ainda disponibilizou tempo para ajudar-me em outras pesadas tarefas, como a organização do livro *Gravidez e Adolescência*, assim como do X Congresso Brasileiro de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência.

À professora *Kátia Silveira da Silva*, Professora da Disciplina de Epidemiologia da Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira, co-orientadora dos dois estudos, por sua competência, dedicação e disponibilidade, “pegando na minha mão” para

que eu percorresse o melhor caminho. Amiga Kátia, jamais esquecerei seus conselhos e sua amizade que foram fundamentais na superação dos momentos mais difíceis!

Ao *professor Fábio Bastos Russomano*, Professor da Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do IFF, grande incentivador e entusiasta no estudo do Papilomavírus humano, meu co-orientador, que agradeço por toda a dedicação, empenho e vibração. Tenha certeza de que sua ajuda, sua grande experiência no tema e a seriedade do seu trabalho foram de primordial importância no desenrolar deste estudo.

À *professora Josele Rodrigues de Freitas*, da Uerj, a quem devo minha iniciação em Ginecologia da Infância e Adolescência, durante o Internato e a Residência Médica no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Uerj. Sinto-me muito orgulhosa por ter aceitado meu convite para fazer parte da Comissão Científica do X Congresso Brasileiro de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência, cuja colaboração na organização do evento vem sendo de grande valor.

Ao *professor Álvaro da Cunha Bastos*, “pai” da Ginecologia Infanto-Juvenil no Brasil, fundador e presidente Emérito da Sociedade Brasileira de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência (SOGIA-BR), mestre idolatrado por todos os seus seguidores, e que me indicou para representar a “sua Sociedade” no Rio de Janeiro, o que me causa muito orgulho.

Ao *professor José Alcione Macedo Almeida*, presidente da SOGIA-BR, meus agradecimentos pela brilhante condução de nossa Sociedade e pela ajuda diária na organização de nosso evento. Estendo este agradecimento a todos os delegados, diretores e vice-presidentes da SOGIA-BR, assim como a todos os membros da comissão organizadora do X Congresso Brasileiro de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência pela ajuda na divulgação e participação na organização. Indiretamente, todos vocês contribuíram para que eu pudesse conciliar o tempo e concluir esta tese.

Ao professor *Hildoberto Carneiro de Oliveira*, Professor Titular de Ginecologia da Uerj, mestre e amigo que conheci em 1982, logo após ter concluído a Residência Médica, chefe zeloso e dedicado durante os 11 anos subseqüentes, que acompanhou toda a minha trajetória de vida, sempre me incentivando e orientando com amizade e consideração. Apesar da correria do dia-a-dia que afastou nossa convivência diária, mantém-se sempre presente nos momentos em que é solicitado, nunca recusando convite para participar das atividades mais importantes da minha vida. A você, Hildoberto, meu muito obrigada!

À *professora Renata Nunes Aranha*, recente e importante aquisição na época do exame de qualificação do curso de Doutorado em 2007, por suas relevantes sugestões, que contribuíram para o enriquecimento do meu trabalho.

Aos *professores Alfredo de Almeida Cunha e Haroldo José de Mattos*, pela iniciação em Informática Médica em 1992, no curso EPI-INFO no Laboratório de Pesquisa Médica Avançada (LAMPADA) da Disciplina de Informática da Faculdade de Ciências Médicas da Uerj.

À *professora Nazaré Serra Freire*, responsável pela Disciplina de Citopatologia da UNIRIO, pela ajuda carinhosa em meu estudo por todo o tempo em que permaneci no Hospital Gaffrée e Güinle da UNIRIO.

Ao *Dr. Nelson Luiz Carvalho Mesquita*, chefe do Serviço de Ginecologia do Hospital Geral de Jacarepaguá, amigo e companheiro, pela compreensão da importância da minha dedicação aos estudos e estímulo constante a todas as atividades a que me proponho a empreender. Não tenho palavras para agradecer seu carinho e seu apoio, Nelson!

Ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Geral de Jacarepaguá e aos funcionários do laboratório SITEC, pela realização dos exames citopatológicos e histopatológicos das adolescentes, que me permitiram concluir este trabalho, assim como a todos os funcionários do Hospital Geral de Jacarepaguá que colaboraram no atendimento às adolescentes.

À amiga *Dra. Danielle de Carvalho Bittencourt Sodré*, que tivemos o prazer de orientar no período em que foi residente do Hospital Geral de Jacarepaguá, por toda a dedicação ao atendimento às adolescentes, pela fundamental ajuda na tradução do resumo para o inglês, pela colaboração em vários artigos e na organização do já citado congresso.

À jornalista *Roberta Monteiro*, minha filha, pelo carinho demonstrado e qualidade do seu trabalho na revisão do texto.

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACS - *American Cancer Society*

ACOG - *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AGUS - atipias em células glandulares de significado indeterminado

ANVISA/MS - Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde

AP 4.0 - área programática 4 do município do Rio de Janeiro

ASC - células escamosas atípicas

ASCCP - *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*

ASC-H - células escamosas atípicas com suspeita de lesão de alto grau

ASCUS - atipias em células escamosas de significado indeterminado

ASC-US - células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas

CAF - Cirurgia de Alta Frequência, atualmente denominada EZT (exérese da ZT)

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CIS- carcinoma *in situ*

DST - doença sexualmente transmissível

HIV - vírus da imunodeficiência humana

HPV – Papilomavírus humano

HSIL – lesão intra-epitelial de alto grau ou SIL de alto grau (*high grade squamous intraepithelial lesion*)

IC – intervalo de confiança

INCA - Instituto Nacional do Câncer

LEEP - *Loop Electrosurgical Excisional Procedure*

LLETZ - *Large Loop Excision of the Transformation Zone*

LSIL – lesão intra-epitelial de baixo grau ou SIL de alto grau (*low grade squamous intraepithelial lesion*)

NIC - neoplasia intra-epitelial cervical

OR – Razão de chance (*Odds Ratio*)

PCR - reação em cadeia de polimerase

RR - risco relativo

SEER - Surveillance, Epidemiology and End Results

SIL - lesão intra-epitelial cervical (*squamous intraepithelial lesion*)

SISCOLO - Sistema de Informação de Controle do Colo do Útero

SUS - Sistema Único de Saúde

VIA - inspeção visual do colo do útero utilizando ácido acético

VILI - inspeção visual do colo do útero utilizando lugol

WHO – World Health Organization

ZT- zona de transformação

A prevalência de doença cervical pré-invasiva e invasiva do colo uterino de 3,1%, em jovens atendidas no Setor de Ginecologia para Adolescentes do Hospital Geral de Jacarepaguá (RJ), verificada no estudo que desenvolvemos como dissertação de Mestrado (Monteiro, 2004), nos motivou a prosseguir a investigação seguindo a mesma linha de pesquisa.

Na presente tese, estudamos através de estudo longitudinal: o tipo da lesão intra-epitelial cervical (SIL) incidente na adolescência, sua incidência e o prognóstico dessas lesões. A população de estudo foi selecionada entre as 846 adolescentes com vida sexual ativa, atendidas no período entre 1993 e 2006. Para cálculo da incidência das alterações citopatológicas referente a cinco anos de acompanhamento após o início da atividade sexual, utilizamos dados das 403 adolescentes que preenchem os critérios de inclusão, observando incidência de 24,1%(IC95% 20-28,5) de lesões cervicais no primeiro ano de atividade sexual e redução nos 4 anos subsequentes com variação entre 3 e 8%. A SIL de baixo grau (LSIL) foi a lesão mais incidente. Para descrevermos o comportamento da SIL por 24 meses a partir do seu diagnóstico inicial, foram acompanhadas 147 adolescentes com diagnóstico de alteração citopatológica incidente. A mediana do intervalo iniciação sexual-diagnóstico foi de 12 meses e, após seguimento citológico de dois anos, verificou-se regressão (ASCUS 91%, LSIL 63,6%, HSIL 50%) e progressão de 6,1% das LSIL. No grupo biopsiado, a regressão histológica em 2 anos foi de 59,4% na NIC1 e 71,4% na NIC2, enquanto a progressão para NIC2/3 foi de 3,1%. Estes achados justificam a especial atenção que deve ser dada à esta população, não incluída na faixa etária prioritária dos programas de prevenção, e ratificam as recomendações para a conduta conservadora em adolescentes que apresentam adesão ao seguimento.

The prevalence of 3.1% of cervical pre-invasive and invasive disease in young patients attended in the Gynecological Ambulatory for Adolescents at Hospital Geral de Jacarepaguá (RJ), verified in the study developed as masters essay (Monteiro, 2004), has motivated us to proceed the investigation following the same line of research.

In the present thesis, by means of a longitudinal design, we study: the type of cervical intra-epithelial lesion (SIL) occurring in the adolescence, its incidence and the prognostic of such lesions. The studied population was selected among 846 sexually-active adolescents attending the ambulatory between 1993 and 2006. In order to calculate the incidence of cytopathological alterations in the five years of follow-up after the first intercourse, we have used the data of 403 patients who fulfilled the inclusion criteria, observing an incidence of 24.1%(CI95% 20-28.5) of cervical lesions within the first year of sexual activity and a decrease in the 4 subsequent years, varying from 3 to 8%. Low-grade SIL (LSIL) was the most frequent lesion. In order to describe the evolution pattern of the SIL for 24 months from its first diagnosis, 147 adolescents with recent finding of cytopathological abnormality were followed. The median of the interval first intercourse-diagnosis was 12 months and after a two-year-follow by cytology, the regression (ASCUS 91%, LSIL 63.6%, HSIL 50%) and progression (LSIL 6.1%) could be verified. In the group undergoing biopsy, the two-year histological regression reached 59.4% for CIN 1 and 71.4% for CIN 2, while the progression from CIN1 to CIN 2/3 was 3.1%. Such findings support the need for especial attention to this population, which is not included in the screening programmes due to the age bracket, and ratify the recommendations for conservative management of compliant adolescents.

ELEMENTOS PRÉ-TEXTUAIS	
Ficha catalográfica	iii
Símbolos, siglas e abreviaturas	x
Resumo	vii
Abstract	viii
Sumário	xiv
Lista de quadros, figuras e tabelas	xv
ELEMENTOS TEXTUAIS	
Apresentação	1
Capítulo I - Introdução	3
Capítulo II - Objetivos	22
Capítulo III - Apresentação dos artigos	23
Artigo 1 - INCIDENCE OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL LESIONS IN A POPULATION OF ADOLESCENTS ATTENDING PUBLIC HEALTH CARE IN RIO DE JANEIRO	23
Artigo 2 - PROGNÓSTICO DA LESÃO INTRA-EPITELIAL CERVICAL NA ADOLESCÊNCIA EM ATÉ DOIS ANOS DE SEGUIMENTO	41
Capítulo IV – Considerações finais	63
ELEMENTOS PÓS- TEXTUAIS	
Referências bibliográficas	65
Anexos	73
Anexo 1 – Folha de Rosto de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira	73
Anexo 2 – Normas do Periódico: Cadernos de Saúde Pública	74
Anexo 3 - Carta de Aprovação do Artigo 1	77
Apêndices	78
Apêndice 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	78
Apêndice 2- Instrumento de Coleta de Dados	80
Apêndice 3 – Resultados Complementares	83
Apêndice 4 - Artigo 1 (na Língua Portuguesa)	85
Apêndice 5 - Normas para Apresentação de Dissertação ou Tese em Formato de Artigo	101

Lista de quadros, tabelas e figuras

	<i>página</i>
<i>1- Referentes à estrutura da tese</i>	
Figura 1: Distribuição dos tipos de câncer mais incidentes no Brasil, estimados para 2008	5
Figura 2- Casos de câncer do colo uterino e os genótipos mais frequentes de HPV (%)	10
Figura 3 - Principais passos na carcinogênese cervical	14
Figura 4 – Conduta em Adolescentes portadoras de ASC-US e LSIL	17
Figura 5 – Conduta em Adolescentes portadoras de HSIL	18
Tabela 1 – Distribuição sumária da história natural da SIL	15
Tabela 2: Análise de sensibilidade (pior-melhor)	84
Tabela 3: Características clínico-demográficas nos grupos de pacientes perdidas e que permaneceram em seguimento	85
<i>2- Referentes ao artigo 1</i>	
Figure 1: Flow diagram of participants	28
Box 1 - Incidence of cytopathological alterations in different studies involving adolescents	33
Table 1: Profile of the adolescents included in the study	39
Table 2: Cytopathological alterations in adolescents after the beginning of sexual life to 5 years of intervals of follow-up	39
Table 3: Incidence and probability of cytopathological alterations per year of sexual activity	40
Graph 1: Probability of the occurrence of cytopathological alterations estimated by the Kaplan-Meier method along the first year of follow-up after the onset of sexual activity	40
<i>3- Referentes ao artigo 2</i>	
Figura 1: Fluxo de inclusão das adolescentes até os desfechos observados	50
Tabela 1: Distribuição do perfil das adolescentes incluídas no estudo	58
Tabela 2: História natural da SIL: seguimento citológico (G1)	59
Tabela 3: Evolução da SIL: seguimento citológico no grupo de pacientes submetidas à biópsia no início do estudo ou durante o 1º ano do seguimento (G2)	59

Esta tese é apresentada sob a forma de artigos conforme o disposto em “Orientações e Sugestões para Apresentação de Dissertações de Mestrado e Teses de Doutorado sob Forma de Artigos”, estabelecidas pelo Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher (PGSCM) do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (Apêndice 4 e disponível no endereço http://www.fiocruz.br/incqs/arquivos/pdf/norma_dissertacoes_teses.pdf).

É constituída por cinco capítulos: I- introdução; II- objetivos; III- dois artigos originais, um deles já aceito para publicação pelo periódico “Cadernos de Saúde Pública”; IV- considerações finais. Como elementos pós-textuais estão descritas em ordem alfabética todas as referências bibliográficas utilizadas no trabalho, incluindo as dos artigos, de acordo com as normas da PGSCM; os anexos, estão separados em anexo 1- folha de rosto de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do IFF/FIOCRUZ, anexo 2- normas do periódico “Cadernos de Saúde Pública” e anexo 3- carta de aprovação do artigo 1 pelo periódico citado; além dos apêndices, separados em apêndice 1- termo de consentimento livre e esclarecido, apêndice 2- modelo de instrumento de coleta de dados utilizado no estudo, apêndice 3- resultados complementares, onde estão duas tabelas referentes à análises que não caberiam no artigo a ser publicado e apêndice 4- normas para apresentação de dissertação ou tese em formato de artigo.

As adolescentes estudadas em todas as etapas da pesquisa foram atendidas no Hospital Geral de Jacarepaguá (HGJ) do Ministério da Saúde - Rio de Janeiro (RJ), onde a autora coordena o Setor de Ginecologia para Adolescentes desde a sua criação em 1993. O HGJ está situado na área programática 4 do município do Rio de Janeiro (AP 4.0) abrangendo os bairros de Jacarepaguá, Cidade de Deus, Rio das Pedras, Praça Seca, Vila Valqueire, Joá, Itanhangá,

Barra da Tijuca, Recreio dos Bandeirantes, Curicica, Camorim, Grumari, Vargem Grande e Vargem Pequena.

Desde 1993, o Serviço de Ginecologia do Hospital Geral de Jacarepaguá desenvolve parceria com o Setor de Atenção à Saúde do Adolescente, responsável pela assistência integral e multidisciplinar ao adolescente. Desta forma, é possível propiciar a captação precoce da adolescente e o atendimento ginecológico antes mesmo da iniciação sexual.

A saúde dos adolescentes constitui grande desafio que o mundo enfrentará no terceiro milênio. A geração atual de jovens, apesar de ser a mais educada formalmente e a mais urbana da história, ainda tem dificuldade de acesso a informações e serviços adequados ao atendimento de suas necessidades em saúde sexual e reprodutiva, para que possam tomar decisões de maneira livre e responsável (Miranda *et al.*, 2005; Teixeira *et al.*, 2006).

As práticas sexuais na juventude têm sido descritas como dinâmicas e em constantes transformações e a iniciação sexual vem ocorrendo mais precocemente (Borges e Schor, 2005; Nascimento *et al.*, 2005). Estudo do Ministério da Saúde (2000) evidenciou que a idade média do início da vida sexual feminina diminuiu de 16 para 15,2 anos entre 1984 e 1998. Cabe salientar que a antecipação da primeira relação sexual está presente nos diferentes estratos sociais, podendo ser admitida como uma tendência generalizada (Melo e Yazaki, 1998; Ministério da Saúde, 2000).

Os jovens, além de lidarem com todas as ansiedades e preocupações inerentes à iniciação sexual, enfrentam dificuldades que podem aumentar sua vulnerabilidade e resultar na falta de contracepção e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (DST). A primeira relação sexual geralmente não ocorre em momento planejado, acontecendo habitualmente dentro de casa, o que justifica o imprevisto e até mesmo pressa em terminar o ato sexual, visto que, podem ser surpreendidos pela chegada de algum membro da família (Borges e Schor, 2005). Alterações econômicas, culturais, sociais e tecnológicas influenciam a saúde, incluindo a saúde reprodutiva, podendo colocar em perigo a saúde física como também o bem-estar emocional, econômico e social (Halbe *et al.*, 2000).

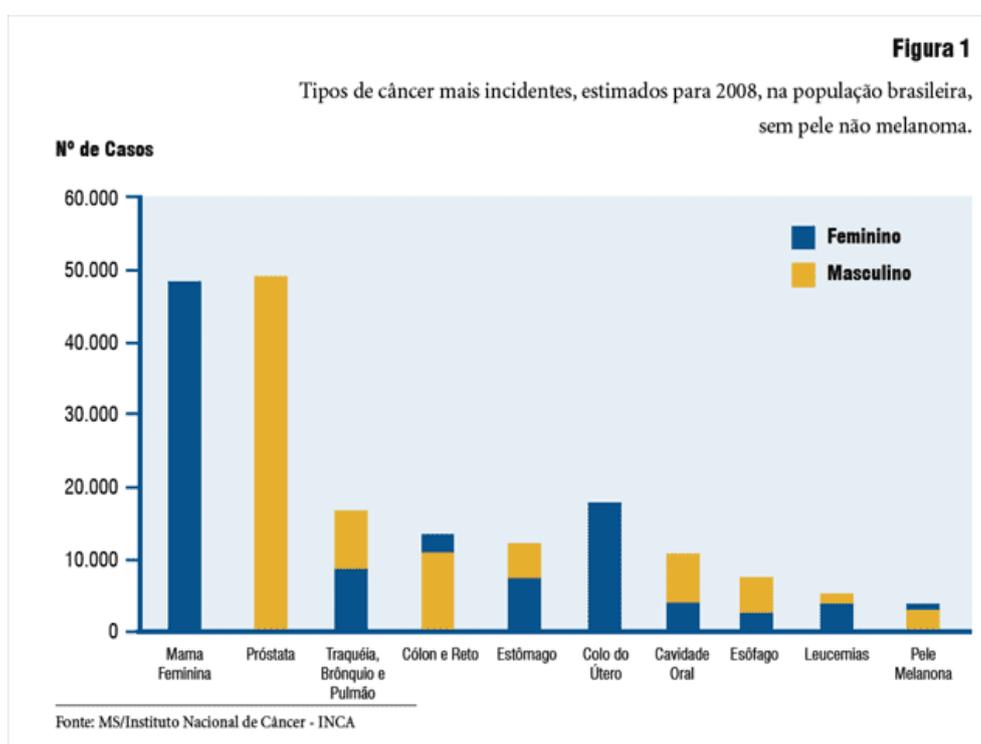
Aliado a isso, os profissionais de saúde e de educação também sentem falta de cursos de formação e capacitação sobre essa fase da vida, dificultando o contato e o atendimento aos adolescentes e, conseqüentemente, criando barreiras na relação e interação com essa clientela. Assim, são necessárias políticas públicas de saúde e de educação que minimizem os riscos relacionados ao exercício da sexualidade (Ferrari *et al.*, 2006).

Fatores biológicos, sociais e psíquicos podem aumentar a vulnerabilidade das adolescentes às DST. Do ponto de vista biológico, o epitélio cilíndrico da endocérvice se encontra mais exposto e os agentes sexualmente transmitidos como gonococo, clamídia e Papilomavírus humano (HPV) apresentam predileção por este tecido (Moscicki *et al.*, 1989). As DST ainda podem contribuir no aumento do número de casos de Aids, infertilidade e dor pélvica crônica (Grant e Demetriou, 1988; Taquette *et al.*, 2004). Na esfera social, a menor escolaridade e menor nível socioeconômico estão associados às DST (Leite, 2001). No âmbito psíquico, a adolescência é fase de definição da identidade sexual com experimentação e variabilidade de parceiros, sendo comum o sentimento de invulnerabilidade inerente a essa faixa etária que os faz pensar que nada vai acontecer com eles (Taquette *et al.*, 2005), aliados à impulsividade, paixão e confiança depositada no parceiro, o que justifica o uso do condom sem regularidade.

Mulheres com história de DST podem ter risco aumentado para câncer cervical. As lesões precursoras do câncer de colo uterino foram aproximadamente cinco vezes mais freqüente entre mulheres atendidas em clínicas de DST do que entre as atendidas em clínica de planejamento familiar (Kamb, 1995).

Segundo estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o colo do útero permanece como o segundo local mais comum de instalação do câncer entre as mulheres a nível mundial, sendo superado apenas pela mama (MS/INCA, 2008). É responsável por

aproximadamente 510 mil casos novos anualmente e por 288 mil óbitos por ano (Pagliusi - WHO, 2006). Sua incidência torna-se evidente entre os 20 e 29 anos e o risco aumenta rapidamente até atingir seu pico, geralmente, entre 45 e 49 anos. Sua ocorrência é em torno de duas vezes maior em países menos desenvolvidos, onde são diagnosticados em estádios relativamente avançados. A figura 1 ilustra a distribuição dos tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2008, no Brasil (MS/INCA, 2008).



Nos Estados Unidos, a incidência da doença era de 44/100.000, antes da introdução dos programas coletivos de prevenção, tendo redução de 75% e, a mortalidade de 74% nos 50 anos seguintes à introdução da citologia cervical em 1949, passando de primeira para 13ª causa de morte por câncer em mulheres (Ries *et al.*, 2006; Saslow *et al.*, 2002). A *American Cancer Society* estimou que nos Estados Unidos, em 2007, aproximadamente 11 mil mulheres teriam diagnóstico de câncer cervical e aproximadamente 3600 morreriam em função desta doença (CDC, 2007). Em países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em cinco anos

varia de 59 a 69%, enquanto nos países em desenvolvimento, é de aproximadamente 49% após cinco anos (MS/INCA, 2008).

No Brasil, o INCA aponta que o número de casos novos de câncer de colo do útero esperado para o Brasil em 2008 seja de 18.680, com 51 casos novos por dia e risco estimado de 19 casos a cada 100 mil mulheres. É o mais incidente na região Norte (22/100.000). No Sul (24/100.000), Centro-Oeste (19/100.000) e Nordeste (18/100.000) ocupa a segunda posição mais freqüente e no Sudeste (18/100.000), a quarta posição (*id.*).

As lesões precursoras do câncer cervical foram inicialmente designadas como displasias (Reagan *et al.*, 1953) e carcinoma *in situ*. Posteriormente, foram denominadas de neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) e classificadas de acordo com o grau de comprometimento do epitélio em NIC1, NIC2 e NIC3 (Richart, 1967). Em 1988, foi aprovado novo sistema de classificação específico para o diagnóstico citológico, o Sistema de Bethesda, numa reunião de especialistas realizada na cidade de mesmo nome em Maryland, EUA. Seu objetivo era estabelecer normas de classificação para reduzir confusões diagnósticas entre alterações celulares benignas e realmente atípicas. Para isso, as NIC foram renomeadas e categorizadas como lesões intra-epiteliais escamosas (*squamous intraepithelial lesion* – SIL) de baixo e alto grau, segundo o risco de progressão para carcinoma escamoso. Neste sistema, as lesões induzidas pelo HPV sem neoplasia intra-epitelial e a NIC1 foram agrupadas como SIL de baixo grau (*low grade intraepithelial lesion* - LSIL); as NIC2 e NIC3 como SIL de alto grau (*high-grade intraepithelial lesion* - HSIL) e foram criadas as categorias ASCUS e AGUS para as atípicas citológicas insuficientes para o diagnóstico de lesão intra-epitelial. Esta nova categoria, no entanto, apresenta limitações, pois não define se as alterações presentes à citologia são reparativas ou neoplásicas (National Cancer Institute Workshop, 1989). Por este motivo foi revista a classificação citológica de ASCUS na última reunião realizada entre

especialistas em Bethesda em 2001, sendo o termo agora definido como categoria de “células escamosas atípicas” ou ASC, subdividida em ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas) e ASC-H (células escamosas atípicas não se podendo excluir lesão intra-epitelial de alto grau) (Solomon *et al.*, 2002; Wright *et al.*, 2003).

Estima-se que possa ser alcançada a redução de 80% da mortalidade por câncer cervical pelo rastreamento da doença com o teste de *Papanicolaou* e tratamento das lesões precursoras com alto potencial de malignidade. Para tanto é necessário garantir a organização, integralidade e a qualidade do programa de rastreamento, bem como o seguimento das pacientes (MS/INCA, 2008).

A recomendação para o intervalo do rastreamento varia de acordo com o país, mas os protocolos da *American Cancer Society (ACS)* and *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* recomendam realização anual entre os 21 e 30 anos e a cada dois ou três anos para mulheres com 30 anos ou mais, se três testes anuais consecutivos foram negativos (Saslow *et al.*, 2002; Wright *et al.*, 2003; CDC, 2006).

No Brasil, o Programa Viva Mulher foi implantado em 1997, atua nas 27 unidades da federação e consiste no desenvolvimento e prática de estratégias que reduzam a mortalidade e as repercussões físicas, psíquicas e sociais do câncer do colo do útero e de mama. O Programa introduziu nas unidades secundárias de saúde, a Cirurgia de Alta Frequência¹ (CAF) e o Sistema de Informação de Controle do Colo do Útero (SISCOLO) que consiste em base de

¹ Cirurgia de alta frequência (CAF) – também denominada de LLETZ (*large loop excision of transformation zone*) ou LEEP (*loop electrosurgical excisional procedure*) ou eletrocirurgia. Atualmente denomina-se EZT (exerese da zona de transformação). Consiste na utilização de um eletrobisturi de alta frequência com eletrodo metálico, capaz de fazer excisão local sob controle colposcópico. Pode ser realizada ambulatorialmente, sendo útil para exereses de pequenas áreas do colo uterino, assim como para conização (Prendiville *et al.*, 1989; Wright *et al.*, 1992; Russomamo, 2003)

dados capaz de fornecer subsídios para avaliação e planejamento do Programa, objetivando a implantação do método de tratamento intitulado "Ver e Tratar"² (MS/INCA, 2002).

Até a década de 90, o teste *Papanicolaou* convencional constituiu-se na principal estratégia utilizada em programas de rastreamento voltados ao controle do câncer do colo do útero. Novos métodos como, testes de detecção do DNA do HPV e inspeção visual do colo do útero utilizando ácido acético (VIA) ou lugol (VILI), são apontados em vários estudos como eficazes na redução das taxas de mortalidade por câncer cervical. No Brasil, o exame citopatológico é a estratégia de rastreamento recomendada pelo Ministério da Saúde, prioritariamente, para mulheres de 25 a 59 anos (MS/INCA, 2008).

Tem sido demonstrado que a cobertura alcançada pelo teste do *Papanicolaou* é muito baixa em nosso país. Como causas são citadas as possíveis dificuldades das mulheres em procurarem assistência: vergonha, medo, desconhecimento sobre a importância do exame, não se considerarem como integrantes de grupo de risco, objeção por parte do companheiro, temor da doença, inatividade sexual e baixo nível cultural, acrescido pelo problema das filas de espera que dificultam o acesso (Ferrigno, 1992). Zeferino *et al.* (2003) enfatizam a importância do aumento do rastreamento do câncer do colo uterino entre 35 e 49 anos de idade, propondo busca ativa destas mulheres, pois a incidência do câncer invasivo aumenta a partir de 35 anos de idade e, após os 45 anos adquire maior importância como causa de óbito. No entanto, esta é a faixa de menor procura por atendimento ginecológico. Esses autores verificaram que 4% das adolescentes com até 19 anos apresentaram células atípicas no exame citológico, sendo o grupo etário com o maior percentual encontrado. Considerando todas as faixas etárias, cerca de 3% das mulheres apresentaram exame de *Papanicolaou* alterado.

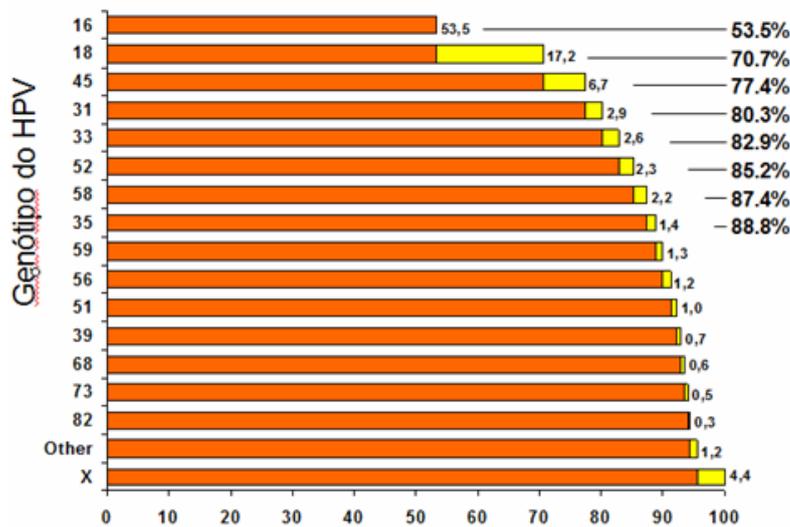
² Ver e Tratar – método de tratamento orientado pela colposcopia e realizado através de CAF.

Evidências baseadas em estudos epidemiológicos indicam claramente a associação da infecção por HPV com o câncer do colo uterino (Richart, 1990; Bosch, 1995; IARC, 1995; Walboomers, 1999). Entretanto, a confirmação de sua presença em tumores só foi possível em 1970, quando a tecnologia de DNA recombinante abriu novas possibilidades para o conhecimento do vírus. Em 1974, foi iniciado estudo que levou à descoberta do DNA do HPV no carcinoma do colo uterino (zur Hausen, 1977). Meisels e Fortin (1976) mostraram que as alterações celulares encontradas em condilomas eram muito semelhantes àquelas encontradas em displasias epiteliais, surgindo, então, as primeiras evidências da associação entre o HPV e o câncer cervical. Bosch *et al.* (1995) verificaram a presença do HPV em 93% dos cânceres cervicais e, em 1999, através do re-exame meticuloso deste material por reação em cadeia de polimerase (PCR), concluíram que o DNA do HPV estava presente em 99,7%. No entanto, apenas 1% das mulheres infectadas por um dos vários tipos virais oncogênicos apresenta risco para desenvolvimento de câncer (Bosch *et al.*, 1995; Walboomers *et al.*, 1999; Munoz, 2000).

O risco relativo para a associação entre a infecção pelo HPV e a neoplasia cervical é de alta magnitude, entre 20 e 70. Este grau de associação é maior que entre fumo e câncer de pulmão, sendo comparável somente ao risco entre hepatite B crônica e câncer hepático, relação causal inquestionável. Os achados indicam que a infecção por HPV é fator necessário para o desenvolvimento do câncer cervical uterino (Franco, 2001; Walboomers *et al.*, 1999).

Mais de 40 tipos infectam o epitélio genital e atualmente é amplamente aceito que os 15 tipos oncogênicos (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) estão associados às HSIL e neoplasias malignas, sendo mais frequentes os HPV-16 e 18, responsáveis por aproximadamente 70% dos cânceres cervicais. O grupo de baixo risco inclui os tipos 6, 11, 34, 40, 42, 43 e 44 (Muñoz *et al.*, 2004; zur Hausen, 2000; Bosch *et al.*, 1995). A figura 2 mostra os genótipos mais frequentes do HPV nos casos de câncer cervical.

Figura 2- Casos de câncer do colo uterino e os genótipos mais freqüentes de HPV (%)



Fonte: Adaptado de Muñoz *et al.*, 2004

O primeiro contágio com o vírus ocorre mais freqüentemente no início da vida sexual, do mesmo modo que a maioria das DST. Portanto, a prevalência em faixas etárias mais jovens é maior e, com a resolução das infecções transitórias, tende a cair em idades mais elevadas (Schiffman, 1992; Melkert *et al.*, 1993; Villa, 1997). Corroborando esses achados Molano *et al.* (2002) verificaram prevalência de HPV de 26,1% entre adolescentes e de 2,3% entre 45 e 54 anos. Melkert *et al.* (1993) estudaram a detecção do HPV por PCR em 5857 holandesas com exame citopatológico normal, encontrando prevalência de 18% entre 15-19 anos, 22% de 20-24 anos, 14% de 25-29 anos, diminuindo para 10% entre 30-34 anos e 6,5% após 35 anos.

Grande parte dos casos de infecção por HPV não causa sintomas e regride espontaneamente. Entretanto, nos casos persistentes, pode levar ao desenvolvimento de lesões precursoras do câncer do colo do útero e à transformação em células cancerosas (Villa, 1997; Muñoz *et al.*, 2000 e 2003). No Brasil, estima-se que 3% das mulheres infectadas por um tipo viral oncogênico, poderá desenvolver câncer de colo uterino quando não são adotadas medidas preventivas (MS/INCA, 2002).

A revolução sexual iniciada na década de 60 com o advento dos contraceptivos orais e aliada a mudanças culturais, levou ao aumento da frequência de atividade sexual entre mulheres solteiras, e, conseqüentemente, aumento do número de parceiros e das DST. Verificou-se também redução da idade à iniciação sexual. No Brasil, em 10 anos (1986-96), a proporção de jovens entre 15 e 19 anos que tiveram relação sexual pré-marital subiu 16% (Borges e Schor, 2005).

Assim, a prevalência da lesão intra-epitelial HPV-induzida aumentou nas últimas décadas e a idade média ao diagnóstico diminuiu, sendo a lesão encontrada com maior frequência entre adolescentes e mulheres antes dos 30 anos (Sadegui *et al.*, 1984; Lüdicke, 2001). Entre 190.000 jovens de 15 a 19 anos avaliadas em 1981, 1,9% apresentavam lesões cervicais (Sadegui *et al.*, 1984). Em 1999, a SIL foi encontrada em 4% das citopatologias de 10.296 adolescentes estudadas e ASCUS em 10% delas (Mount e Papillo, 1999). O HPV é mais prevalente em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou com outros tipos de imunodepressão (como por exemplo, uso de imunossupressores em transplantados), mostrando maior índice de progressão para neoplasia de colo uterino e curso mais agressivo da doença (Bosch *et al.*, 1995).

A história natural da lesão intra-epitelial cervical na adolescência permanece pouco estudada em virtude dos programas de prevenção não incluírem esta faixa etária. Entretanto, nos últimos anos, estudos longitudinais sobre o tema têm demonstrado que a incidência de anormalidades citopatológicas é crescente (Edelman *et al.*, 1999; Kahn *et al.*, 2001; Simsir *et al.*, 2002; Moscicki *et al.*, 2004; Wright *et al.*, 2005; Moore *et al.*, 2007).

Apesar do desenvolvimento da SIL ser comum em adolescentes portadoras de HPV, sua regressão espontânea tem se mostrado alta, mesmo nas SIL de alto grau, com taxas variando de 52 a 94% em 36 meses de seguimento (Evander *et al.*, 1995; Chan *et al.*, 2003;

Wright *et al.*, 2005; Moscicki, 2006). Isto demonstra a natureza transitória da infecção, com probabilidade de regressão da LSIL em 12 meses de 61% (IC95% 53-70), alcançando 91% (IC95% 84-99) em 36 meses de seguimento e tempo médio de regressão de oito meses (Moscicki *et al.*, 2004). Taxas semelhantes foram observadas por Haidopoulos *et al.* (2007) com regressão da LSIL em 74% das adolescentes em 12 meses e em 93% em 24 meses de seguimento. Em adultas, estudos evidenciaram que 50 a 80% das LSIL se resolvem sem tratamento (Syrjanen *et al.*, 1992; Moscicki *et al.*, 2004).

Estudo visando avaliar a duração da infecção por HPV e os tipos virais prevalentes mostrou que a infecção em mulheres jovens tem duração aproximada de 2 anos, tendo o HPV-16 (3,3%) e o HPV-6 (2,9%) sido os mais prevalentes no início do estudo. No seguimento, o HPV-6 não foi mais detectado e a regressão da infecção ocorreu em 80%. Nova infecção por HPV-tipo específico foi detectada em 7,2% das jovens, sendo independentemente associada com novo parceiro ou teste de *Papanicolaou* anormal desde o início (Evander *et al.*, 1995).

Portanto, na maioria dos casos, a infecção do epitélio metaplásico da zona de transformação cervical por HPV, mesmo oncogênico, é rapidamente eliminada pelo sistema imune inato no período de um a dois anos. Algumas vezes, causam alterações citopatológicas leves, incluindo alterações escamosas atípicas (ASC), LSIL e neoplasia intra-epitelial grau 1 (NIC1) histológica, a maioria delas também clareadas pela resposta imune do hospedeiro e, consideradas como consequência citológica benigna da replicação do vírus (Wright e Schiffman, 2003; Moscicki *et al.*, 2001).

Atualmente, a persistência viral é considerada como o principal fator que leva ao desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e câncer (*id.*). Mulheres jovens de 13 a 21 anos apresentaram os seguintes riscos para LSIL em função da persistência do HPV: infecção por menos de 1 ano (OR=7,40; IC95% 4,74-11,57); entre 1 e 2 anos (OR=10,27; IC95% 5,64-

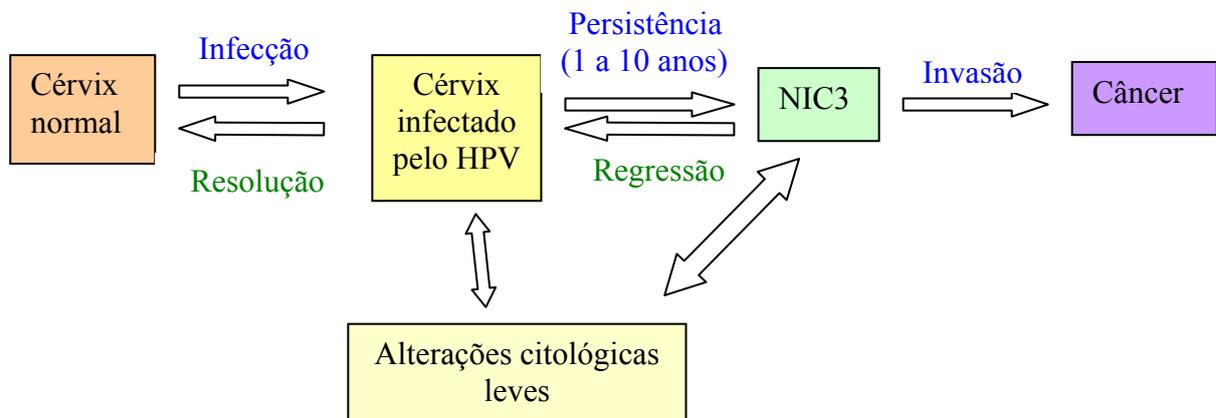
18,69); de 2 a 3 anos (OR= 6,11; IC95% 1,86-20,06) (Moscicki *et al.*, 2001). A probabilidade de regressão diminui, quando o teste HPV permanece positivo após 12 meses, observando-se que a regressão só ocorre em 60% aos 24 meses de seguimento (Moscicki *et al.*, 2004), o que reforça a influência da persistência da infecção nos índices de regressão das lesões.

O risco de progressão para HSIL é maior em pacientes positivas para o HPV-16. Estudo observou que 11,4% (28/246) das adolescentes, com pelo menos um exame citopatológico alterado, apresentaram progressão para HSIL em 3 anos, principalmente de 6 a 12 meses após a primeira detecção do HPV-16 (Woodman *et al.*, 2001). Outro estudo verificou que 11,1% das jovens com infecção incidente por HPV de qualquer tipo apresentaram NIC2/3 em 3 anos de seguimento, número este que atingiu 27,2% ao se considerar somente as portadoras de infecção inicial por HPV-16 ou 18 (Winer *et al.*, 2005).

Estudo longitudinal sobre a história natural da infecção por HPV, em São Paulo, confirmou forte associação entre a infecção persistente e a incidência da SIL, particularmente para portadoras dos HPV-16/18. Entre 1611 mulheres sem lesões citológicas, seguidas por teste de *Papanicolaou* e PCR, verificou-se em 2 anos que o risco relativo (RR) de SIL foi de 10,19 nas infecções persistentes por HPV-16/18, comparado às por HPV não-oncogênico e o RR para HSIL foi de 11,67 (Schlecht *et al.*, 2001).

Por apresentar maior tempo de persistência, o HPV-16 é o mais prevalente na neoplasia intra-epitelial grau 3 (NIC3) ou em lesões mais graves. No entanto, nem todas as infecções persistentes progridem para doença pré-invasiva e nem todas essas HSIL para o câncer (Moscicki *et al.*, 2004; Syrjänen, 1996). Quanto mais tempo persiste a infecção por HPV, é menos provável que a paciente elimine sua infecção (Ho *et al.*, 1998; Schiffman *et al.*, 2005). Os principais passos na carcinogênese cervical são mostrados na figura 3.

Figura 3 - Principais passos na carcinogênese cervical



Fonte: Adaptado de *Moscicki, 2006*

Como já citado, o estado imunológico parece ser fator decisivo para a ocorrência, progressão e recorrência da infecção. Após o contágio com o vírus, o surgimento de lesões e a evolução destas estariam diretamente ligados ao confronto entre o vírus e o hospedeiro (Coleman *et al.*, 1994; Ho *et al.*, 1998). Foi demonstrado, que pacientes infectadas pelo HIV apresentam risco de recorrência de lesões pré-invasivas cervicais após tratamento excisional cerca de sete vezes maior (Russomano, 2003).

As implicações sociais e econômicas do câncer de colo uterino para os programas de saúde pública mundiais e o recente interesse pelo desenvolvimento de vacinas anti-HPV têm levado à realização de estudos prospectivos de longo tempo sobre a história natural do câncer cervical para investigar o papel da infecção por HPV no desenvolvimento das lesões intra-epiteliais cervicais (Schlecht *et al.*, 2001).

A mais extensa revisão da literatura sobre a história natural da SIL foi realizada por Östor (1993), analisando os trabalhos publicados nos 40 anos anteriores sobre as taxas de regressão, persistência e progressão da lesão, conforme ilustrado na tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição sumária da história natural da SIL

	Regressão	Persistência	Progressão para CIS ³	Progressão para invasão
NIC I	57%	32%	11%	1%
NIC II	43%	35%	22%	5%
NIC III	32%	<56%	-	>12%

(modificado de Östor, 1993)

Embora o trabalho de Östor não seja uma meta-análise, seus resultados são muito semelhantes aos encontrados por Melnikow *et al.* (1998), que realizaram meta-análise da história natural das SIL, mostrando regressão de ASCUS, LSIL e HSIL de 68,2%, 47,4% e 35%, respectivamente, após dois anos de seguimento.

Estudos visando avaliar a progressão das lesões mostraram resultados semelhantes. O risco de desenvolver NIC2/3 é de 9 a 16% em mulher com biópsia NIC1 (Nasiell *et al.*, 1986) e a taxa de progressão de NIC1 para NIC3 é de aproximadamente 1% ao ano e de NIC2 para NIC3 de 16% em 2 anos, aumentando para 25% em 5 anos (Holowaty *et al.*, 1999).

Em mulheres jovens portadoras de HPV de alto risco que desenvolveram LSIL, foi observada progressão para HSIL em 3% (Moscicki, 2002) e em 7% (Woodman *et al.*, 2001).

Nasiell *et al.* (1983) observaram que o tempo de progressão de NIC2 para CIS ou câncer entre mulheres de 26 a 50 anos era de 41-42 meses e de 54-60 meses para mulheres abaixo de 25 anos, porém, não definido entre adolescentes. Atualmente, a relevância destes achados para as jovens não é claro, pois houve mudanças no comportamento sexual, no uso de contraceptivos e na prática de tabagismo entre a época em que estes estudos foram realizados (1960 a 1980) e os dias de hoje. O intervalo de 41 meses foi a base para a *American Cancer*

³ CIS- carcinoma *in situ*

Society recomendar, como de três anos, o intervalo entre a iniciação sexual e o início do rastreio (Saslow *et al.*, 2002).

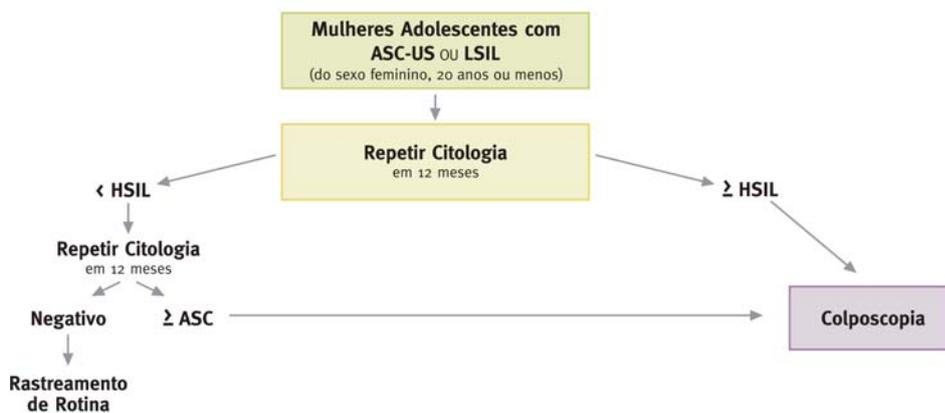
Ainda não há método definitivo para identificar quais as LSIL que irão regredir, persistir ou progredir (Wright *et al.*, 2003). Estudos recentes sobre a progressão da HSIL são escassos, porque o carcinoma *in situ* está agora incluído na categoria de HSIL e, por razões éticas é questionável o seguimento destas lesões. No entanto, estudos mais antigos mostram que nem toda HSIL tem comportamento semelhante. A importância dessas diferenças é que a NIC2 constitui a maioria das HSIL em adolescentes, enquanto a NIC3 é mais rara (Mount e Papillo, 1999; Sadegui *et al.*, 1984). Já, a taxa de incidência do câncer cervical é de 0/100.000 adolescentes de 10 a 14 anos e de 1,7/100.000 entre 15 e 19 anos, de acordo com o *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) (Ries *et al.*, 2005).

Embora o câncer cervical na adolescência seja evento raro e a taxa de regressão da SIL seja alta, a incidência de HSIL de 9% encontrada mostra a necessidade de controle. No seguimento de 50 adolescentes com HSIL que foram submetidas à biópsia do colo uterino, foi observado NIC2 em 13, NIC3 em 13 e adenocarcinoma *in situ* em uma adolescente (Wright *et al.*, 2004; Wright *et al.*, 2005). Haidopoulos *et al.* (2007) evidenciaram que 10 a 15% das NIC1 em adolescentes persistiram ou progrediram para HSIL em dois anos.

Com base nos estudos que evidenciaram alta taxa de regressão e na observação da pequena taxa de câncer cervical na adolescência, a estratégia atual recomendada pela *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP), de acordo com o consenso de 2006, considera aceitável para adolescentes com alterações citopatológicas, a conduta conservadora de seguimento citológico, evitando-se procedimentos invasivos como colposcopia e biópsias ou tratamentos excisionais. As atípicas de significado indeterminado e as LSIL podem ser acompanhadas por citologia, com intervalos anuais por até dois anos,

antes que a colposcopia seja necessária. Portanto, o teste DNA-HPV e a colposcopia não estão indicados para adolescentes com ASC-US e LSIL e, caso seja realizado o teste HPV, seu resultado não deve influenciar a conduta, já que os HPV oncogênicos são muito prevalentes nesta faixa etária. No 12º mês de seguimento de adolescentes com LSIL, caso a citologia revele HSIL, a colposcopia deve ser realizada, enquanto aquelas que persistam com lesões de menor grau só serão submetidas ao procedimento no 24º mês (figura 4). Nos casos com diagnóstico histológico NIC1, a conduta é semelhante (citologia anual), a menos que ocorra o desenvolvimento de lesão de alto grau (NIC2 ou NIC3) (Wright *et al.*, 2007; Moscicki, 2008).

Figura 4 - Conduta em Adolescentes portadoras de ASC-US e LSIL

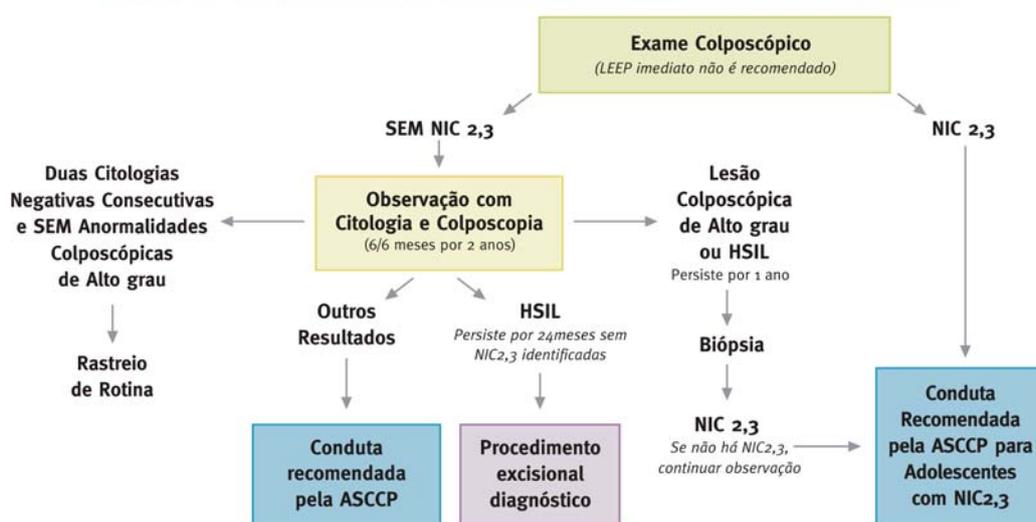


Fonte: Adaptado de ASCCP, 2006-2007

Na HSIL, a colposcopia é recomendada, mas o método “Ver e Tratar” não é aceitável na adolescência, sendo enquadrada como nível de recomendação AII, isto é, apresenta boa evidência de eficácia e benefícios clínicos substanciais. Nos casos em que revele HSIL colposcópica ou que ocorra persistência de HSIL citológica por um ano, é recomendada a realização de biópsia do colo uterino orientada pela colposcopia, cujo nível de recomendação é BIII, indicando serem opiniões de respeitadas autoridades baseadas em experiência clínica, estudos descritivos ou relatos de comitês de especialistas com evidência moderada de eficácia

ou de benefícios clínicos limitados. Quando NIC2/3 não for identificada histologicamente, a adolescente deve ser seguida durante 24 meses por colposcopia e citologia semestralmente. No entanto, se histologicamente confirmar NIC2 ou NIC3, a conduta recomendada é a LLETZ, com nível de recomendação BIII. (Wright *et al.*, 2003 e 2007) (figura 5).

Figura 5 - Conduta na Adolescente (20 anos ou menos) com HSIL



Fonte: Adaptado de ASCCP, 2006-2007

Como o tratamento cirúrgico da HSIL como fator de risco para o parto prematuro constitui tema controverso, a conduta em mulheres em idade fértil deve ser cuidadosamente avaliada e individualizada. Sadler *et al.* (2004) estudaram o tratamento da HSIL através da conização a laser, ablação a laser e LLETZ, tendo observado aumento não significativo do risco de partos prematuros, não havendo diferença significativa entre as técnicas, porém o risco de amniorrexe prematura com conseqüente prematuridade aumentou significativamente conforme a profundidade da área cervical removida na conização. Murta (2004) não observou evidência de que a LSIL progrida mais rápido durante a gravidez, sugerindo que a vigilância citológica e colposcópica de lesões cervicais durante a gestação parecem ser seguras e, que a biópsia cervical durante a gestação não mostra maiores complicações. No entanto, relata

complicações como sangramento e trabalho de parto pré-termo em pacientes submetidas à LLETZ ou conização, concordando com Sampson *et al.* (2005) que verificou risco aumentado de parto pré-termo, amniorrexe prematura e baixo peso fetal, além de persistência ou recorrência da anormalidade citológica em 571 adolescentes grávidas após LLETZ, sugerindo que o procedimento não teria bom papel terapêutico. Por outro lado, o acompanhamento de 35 adolescentes submetidas à LLETZ, das quais 14 engravidaram mostrou que não ocorreram casos de abortamento espontâneo, confirmando a segurança deste procedimento (Perlman *et al.*, 2003).

A observação da alta taxa de regressão da SIL em adolescentes, assim como a indefinição sobre o prognóstico do tratamento cirúrgico da HSIL nesta faixa etária em relação ao futuro desempenho obstétrico, justifica a estratégia da manutenção da conduta conservadora na NIC2 nas adolescentes (Wright *et al.*, 2003; Sampson *et al.*, 2005; Fuchs *et al.*, 2007; Moore *et al.*, 2007; Moscicki, 2008).

Através do atendimento ginecológico de adolescentes no Ambulatório de Ginecologia para Adolescentes do MS/Hospital Geral de Jacarepaguá (RJ) desde 1993, constatamos diminuição da idade média da iniciação sexual e o aumento da incidência das DST nesta população, assim como a ocorrência de lesões intra-epiteliais cervicais (SIL), incluindo casos de doença cervical pré-invasiva entre as adolescentes e, até mesmo um caso de câncer cervical.

Esta observação motivou o estudo de prevalência que desenvolvemos como dissertação de Mestrado, abrangendo os primeiros dez anos de atendimento, quando estudamos 702 adolescentes sexualmente ativas. Neste estudo, verificamos prevalência da SIL de 8,4% (IC95% 6,4-10,7) e prevalência de 3,1% (IC95% 1,9-4,7) ao considerarmos a doença

cervical pré-invasiva e invasiva do colo uterino (HSIL/CA)⁴ (Monteiro, 2004). Também observamos grande ocorrência de SIL antes de completados dois anos de vida sexual e constatamos que a chance de adquirir a doença cervical dobra a cada nova gestação e a cada aumento de um ano na idade da paciente. Isso poderá traduzir-se em aumento na incidência de câncer do colo uterino nos próximos anos, ou pelo menos, em redução da idade em que esta condição será diagnosticada, além de maior frequência de diagnóstico e tratamento das lesões precursoras, constituindo grande desafio no campo da Saúde Pública (Gonçalves *et al.*, 2003).

Nossa proposta atual é seguir a mesma linha de pesquisa, procurando agora verificar através de estudo longitudinal, a incidência e o tipo da lesão intra-epitelial incidente na adolescência, avaliar a evolução dessas lesões em dois períodos consecutivos de 12 meses e demonstrar que a abordagem das SIL na adolescência pode ser mais conservadora do que as condutas recomendadas em mulheres adultas, minimizando o impacto sobre sua saúde mental, sexual e reprodutiva.

A relevância deste estudo situa-se no fato de que, em adolescentes, o risco de progressão destas lesões para o câncer permanece desconhecido (Moscicki *et al.*, 2002), assim como o tratamento cirúrgico da HSIL ser controvertido fator de risco para o parto prematuro (Perlman *et al.*, 2003; Sadler *et al.*, 2004; Murta, 2004). Há, ainda, dados indicando que adolescentes com infecção ou doença persistente apresentem risco maior de desenvolverem NIC3 (Winer *et al.*, 2005), necessitando de conduta intervencionista.

Assim, é essencial realizar o rastreamento, neste grupo vulnerável, em momento que se mostre adequado para a prevenção. Em adição, com o advento das novas vacinas profiláticas desenvolvidas para a prevenção do câncer do colo do útero (HPV-16 e 18), recentemente aprovadas para comercialização pelas agências de regulamentação de

⁴ HSIL – lesão intra-epitelial cervical de alto grau (high grade squamous intraepithelial lesion)
CA – câncer de colo uterino

medicamentos de vários países, inclusive a brasileira - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS) é recomendado que a vacinação seja efetuada antes do início da atividade sexual, pois a maioria das infecções ocorre em curto espaço de tempo após a sexarca. A incorporação da vacina contra HPV, no futuro, pode constituir-se em importante ferramenta no controle do câncer do colo do útero. Portanto, estudos devem ser desenvolvidos para avaliar o papel da imunidade e da genética, pois o efeito dessas vacinas profiláticas contra o HPV no NIC3 e no câncer só será observado daqui a duas ou três décadas (Harper *et al.*, 2006; Moscicki, 2007).

2.1. Objetivo Geral

Estudar as lesões intra-epiteliais cervicais em adolescentes.

2.2. Objetivos específicos do Artigo 1

- Descrever a incidência e o tipo das lesões intra-epiteliais cervicais.
- Estimar o intervalo de tempo entre a iniciação sexual e o aparecimento dessas lesões.

2.3. Objetivos específicos do Artigo 2

- Descrever o prognóstico das lesões intra-epiteliais cervicais em dois períodos consecutivos de 12 meses de seguimento, através do cálculo da probabilidade de progressão, persistência e regressão dos diferentes graus de doença.

Capítulo III - Apresentação dos Artigos

Artigo 1: Enviado à Revista *Cadernos de Saúde Pública* – número de protocolo do artigo:

MS0215/08. Aprovado em 17 de julho de 2008.

“INCIDENCE OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL LESIONS IN A POPULATION OF ADOLESCENTS ATTENDING PUBLIC HEALTH CARE IN RIO DE JANEIRO”

INCIDÊNCIA DE LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS EM POPULAÇÃO DE ADOLESCENTES ATENDIDAS EM SERVIÇO PÚBLICO DE SAÚDE NO RIO DE JANEIRO

Denise Leite Maia Monteiro, Alexandre José Baptista Trajano, Kátia Silveira da Silva e Fábio Bastos Russomano.

The objective was to estimate the incidence and the types of cervical cytopathological findings in adolescents followed in a public service between 1993 and 2006. Cohort study, being utilized as inclusion criteria: below 20 years of age, being a sexually-active, without cervical lesions upon entry into the study or had been sexually active for less than one year. The data were collected from 403 adolescents' medical records. Incidence density of cytopathological alterations was estimated and the actuarial method was used to calculate the 5-years incidence during the follow-up after sexual initiation. In the first year of sexual activity, the incidence of cervical lesions was 24.1% (CI95%: 20-28.5). The incidence decreased to 3-8% in following 4 years. The incidence density was 4.7 cases/100 persons/year. The first abnormal cytological diagnosis showed ASCUS in 5.5% (22) of the patients, LSIL in 28% (113), and HSIL in 3% (12). Eight (67%) cases of HSIL occurred during the first year of sexual activity. The incidence of cytopathological findings at beginning of sexual life is high, suggesting the importance of including sexually-active adolescents in cervical cancer prevention programs.

Keywords: Cervical Intraepithelial Lesion; Human Papilloma Virus; Adolescence

INCIDÊNCIA DE LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS EM POPULAÇÃO DE ADOLESCENTES ATENDIDAS EM SERVIÇO PÚBLICO DE SAÚDE NO RIO DE JANEIRO

O objetivo foi estimar a incidência e os tipos das alterações citopatológicas cervicais em adolescentes acompanhadas em serviço público entre 1993 e 2006. Estudo de coorte, tendo como critérios de inclusão: idade < 20 anos, apresentar atividade sexual, citopatologia negativa para lesão cervical na entrada do estudo ou tempo de atividade sexual < 1 ano. Os dados foram coletados de prontuários de 403 adolescentes. Foi estimada densidade de incidência e para cálculo da incidência das alterações citopatológicas referente a cinco anos de acompanhamento após atividade sexual foi utilizado o método atuarial. No primeiro ano de atividade sexual, a incidência de lesões cervicais foi 24,1% (IC95% 20-28,5). Houve redução da incidência nos quatro anos subsequentes com variação entre 3-8%. A densidade de incidência foi de 4,7 casos/100 pessoas-ano. O primeiro diagnóstico citológico anormal mostrou ASCUS em 5,5% (22) das pacientes, LSIL em 28% (113) e HSIL em 3% (12). Oito (67%) dos casos de HSIL ocorreram no primeiro ano de atividade sexual. A incidência de alterações citopatológicas é alta no início da vida sexual, sugerindo ser importante a inclusão das adolescentes sexualmente ativas no Programa de Controle do Câncer de Colo Uterino.

Palavras chave: lesão intra-epitelial cervical, Papilomavírus humano, adolescência

Introduction

Several recent studies have suggested that the incidence of intraepithelial cervical lesions rises during adolescence^{1,2,3}, being directly related to the frequency of sexual activity and to an increase in the incidence of human papilloma virus infection among that population^{4,5,6}.

Adolescence is a defining moment for sexual identity in which individuals may have several sexual partners and frequently experience a feeling of invulnerability, believing that

nothing will happen to them⁷. Both the behavioral aspects related to cultural modifications and factors that have a biological nature, such as the migration of the transformation zone, exposing a region of cylindrical endocervical epithelium, represent additional risks that increase the vulnerability of adolescents to sexually-transmitted diseases (STD), especially to HPV infection⁸.

It is important to notice that the average age at the onset of sexual activity has been decreasing in different social strata; therefore, it can be considered a general tendency. An official Brazilian study showed that from 1984 to 1998 the mean age at the onset of sexual activity among women decreased from 16 to 15.2 years of age^{9,10}.

Cervical cancer is a rare condition during adolescence¹¹, but it has already been reported in some studies^{12,13}. At the global level, cervical cancer is still the second most common malignancy in women, second only to breast cancer. It is estimated that 510,000 new cases and 288,000 deaths occur each year due to cervical cancer; 80% of these occur in developing countries¹⁴.

The Papanicolaou smear (Pap smear) is an effective and low-cost cervical cancer screening method, contributing to a prevention of up to 80% of deaths caused by cervical cancer¹⁵, as observed in developed countries. However, despite having been one of the first countries in the world to adopt such test as a screening tool, in Brazil cervical cancer is still a serious public health problem, with diagnoses being frequently made at advanced stages of the disease¹⁶.

Guidelines related to the beginning and frequency of cervical screening vary from country to country. Protocols published by the American Cancer Society (ACS) and the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommend yearly screening Pap smears between the ages of 21 and 30. After that age, when three consecutive yearly

smears have shown no abnormal findings, the Pap smear can be performed every two or three years^{11,17,18}. In Brazil, the National Program Against Cervical and Breast Cancer (Programa Viva Mulher) develops actions aimed at women between 25 and 59 years of age¹⁶. Therefore, adolescents are excluded from every prevention program.

The target age group in the latter program was probably chosen due to the transitory nature of the HPV infection; to the possibility of spontaneous regression of the cervical intraepithelial lesions, even high-grade ones, in adolescents; and to the rare occurrence of cancer at that age. For those reasons, there are limited data about the rate of progression of LSIL in adolescents¹¹, and the risk of progression of HSIL remains unknown¹⁹.

The observed decrease in the mean age at the time of diagnosis of HPV-induced intraepithelial lesions, which are becoming more frequent among adolescents and young women below the age of 30 years^{20,21}, could translate into a higher incidence of cervical cancer in the upcoming years, as well as into a higher demand for diagnostic and therapeutic procedures toward the precursor lesions that will represent a major challenge for public health²².

At the Gynecology Service in the Jacarepaguá General Hospital, in the city of Rio de Janeiro, we have detected, from 1993 until the present day, a decrease in the mean age at the onset of sexual activity age among adolescents, as well as the occurrence of STD and squamous intraepithelial lesions (SIL), including cases of pre-invasive cervical disease and even one case of cervical cancer¹².

The objective of this study is to estimate the incidence and identify the types of cervical cytopathological findings in adolescents followed in our service since their first year of sexual activity.

Methods

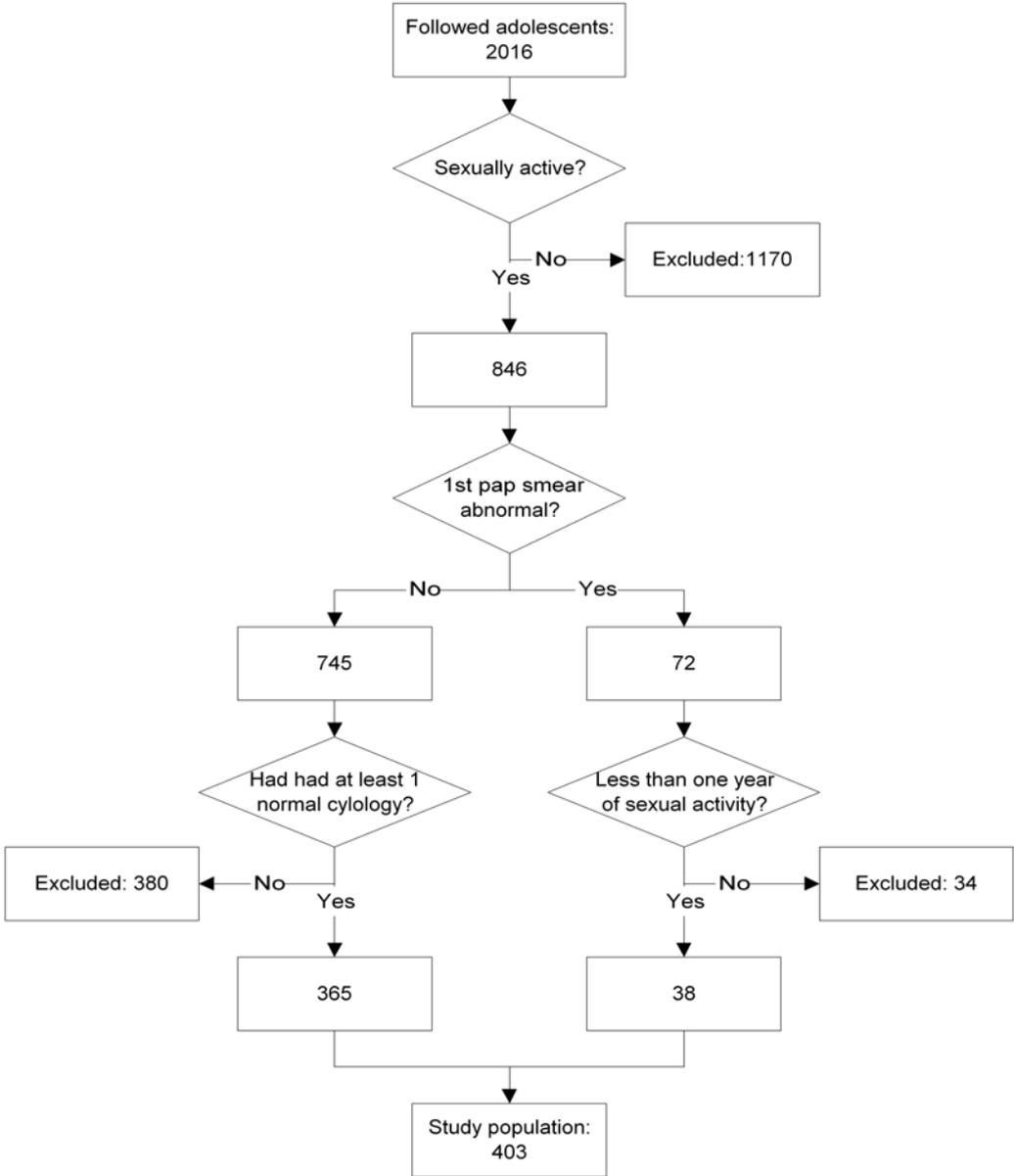
The study population comprised female adolescents aged between 11 and 19 years and followed for a period of up to seven years, between 1993 and 2006, as outpatients at the Gynecology Clinic for Adolescents of the HGJ/MS, a public institution, in the city of Rio de Janeiro, providing secondary and tertiary care as a reference for local primary services integrated to the Brazilian National Health Service (Sistema Único de Saúde, SUS). It consists of a general day-care clinic to which young girls are promptly referred by the Adolescent Care Service, which has been operating in the hospital since 1991 and offers integral and multidisciplinary care to male and female teenagers. For such reason, a great number of adolescents (58%) arrive at the clinic before starting their sexual life. Only 20% of the adolescents look spontaneously for the Gynecology Clinic without having been previously seen at the general clinic.

This research project consists of a concurrent and non-concurrent cohort study based on the analysis of the Pap smear results of sexually-active adolescents followed as outpatients. In order to estimate the incidence of abnormal pathological findings we determined a minimum sample size of 246 patients, based on an estimated incidence of 20%, an alpha error of 5%, and a sampling error of 4%.

The inclusion criteria used for building the study group were: age below 20 years, active sex life, normal Pap smear upon entry into the study, and having had at least two Pap smears during their lifetime. The adolescents whose first cytopathological test showed abnormal results were excluded from the study, except those who had started their sexual life less than a year before entering the study. In such situations, the patient was considered as having developed the condition half the time since the beginning of her sexual life.

A total of 2016 adolescents were followed in our Gynecology clinic between August 1993 and December 2006; of these, 846 were sexually active (42%), and 403 fulfilled the study criteria, being thus selected for the study. The 443 patients who were submitted to only one cytopathological test were excluded from the analysis (Figure 1).

Figure 1: Flow diagram of participants.



The data were obtained from the patients' medical records, which include clinical and epidemiological records (age, marital status, family income, schooling, and main occupation), risk factors described in medical literature (age of onset of sexual activity; number of sexual partners; prior STD; number of pregnancies; age at the first pregnancy; alcohol, tobacco and illicit drugs consumption; and use of contraceptive methods), as well as from the records of physical gynecological examinations and results from cervical cytology, colposcopy and histopathology.

The HGJ's board of directors expressly authorized the research to be based on the patient's medical records. Those who belonged to the concurrent cohort were informed about their participation in the study and gave their free informed consent. The study is part of a research project developed as a doctorate thesis and was approved by Instituto Fernandes Figueira's Research Ethics Committee (Fundação Oswaldo Cruz).

All patients were seen at least once by the principal investigator, who performed a gynecological examination using a Collins speculum to evaluate the vagina and cervix, a Schiller test, and collected a sample for the colpocytology. The smears were prepared in the conventional manner (Papanicolaou stain) and analyzed in a large central laboratory called SITEC (Seção Integrada de Tecnologia em Citopatologia), located at Pathology Section in the National Cancer Institute (DIPAT). This lab is considered a benchmark for the public health sector in the state of Rio de Janeiro and performs every cytopathological examination in Rio de Janeiro City's public health system, as well as in many other municipalities'. The lab's internal quality control system determines that every positive smear and 10% of the negative smears must be rechecked by a medical cytopathologist, according to the parameters established by the computerized Quality System of gynecological cytology, implanted by the Public Health Ministry of Brazil – SISCOLO. The results were expressed according to the

nomina adopted by the Viva Mulher Programe, initially using Richart's²³ (1967) classification which later was updated to Bethesda's²⁴ (2001).

The outcomes of this study were the incidence and the types of cytopathological alterations during the first five years of sexual activity.

In order to establish the profile of the population studied, the following variables were considered: age upon admission to the study and at the onset of sexual activity, family income, level of formal education, number of sexual partners and previous STD. Categorical variables were described as proportions with confidence interval of 95%, while continuous variables were expressed as means, standard deviations and medians.

The incidence of each cytopathological alterations during the follow-up after sexual initiation was described as the proportion of cytopathological alterations (with its confidence interval of 95%) related to the total of adolescents at risk at the start of follow-up.

The incidence density was estimated taking for denominator the sum of persons/year, taking into account the time of ambulatorial follow-up of each adolescent in the study population. It was considered one year of follow-up when the adolescent returned to the Gynecology clinic after an interval of 12 ± 2 months since her study admission or latest pap smear. Follow-up period ranged between one and five years for each patient.

In order to estimate the risk of cytopathological alterations during the first 5 years of sexual activity, a survival analysis was performed using the actuarial method. The survival curve was built using the Kaplan-Meier method²⁶. The data were analyzed statistically using SSPS software for Windows.

Results

The study group, composed of 403 adolescents, was followed for a period of up to five years after the beginning of their sexual life by means of cytopathological examinations every six months. The adolescents' age at their first visit varied from 11 to 19 years, averaging 15.6 years. The mean age at the onset of sexual activity was 14.8 years, 11.4% (46) were married or lived with their partners and the mean family income was 4.2 times the minimum wage. Most of the patients (58.3%) had elementary level of education. Regarding marital status, the mean number of sexual partners was 1.8, and the median number was one. Sixty-three percent (254) of patients reported having only one sexual partner, and 30.5% (123) claimed to have 2 or 3 partners. A history of STD such as syphilis, hepatitis C and *Chlamydia*, *Gonococcus*, *Herpes* and HIV infection was reported by 5.7% (23) of adolescents (Table 1).

The first abnormal cytology consisted on ASCUS in 5.5% (22), LSIL in 28% (113) and HSIL in 3% (12) of the adolescents. Most of the diagnoses of HSIL (67%; 8/12) occurred within the first year of sexual activity (Table 2).

The calculated accumulated incidence in each period of time is shown on table 3. In the first year of sexual life the incidence was 24.1% (CI95% 20-28.5); and in the following four years it was 8% (CI95%: 5.2-11.7), 7.4% (CI95% 4.4-11.4), 3.3% (CI95% 1.1-7.5), and 4.3% (CI95% 0.9-12), respectively. Note that the incidence of abnormal cytological findings in the first year of sexual activity is three times higher than in the second year. Overall, after five years of sexual activity the risk of acquiring cytopathological alterations was 40%.

Almost half the patients who had abnormal findings in their first year already had the lesion after six months of sexual activity (Graph 1).

The comparison between the sexually-active group that was not included in the study (443 adolescents) and the studied sample (403) did not present any statistically significant

differences regarding the demographic data and the risk factors already described; the exception was regarding the previous history of STD, which was three times higher in the followed group (data not shown).

Discussion

The need for the development of effective strategies for the prevention of cervical cancer at younger ages, makes the cytopathological evaluation of the target population indispensable in order to determine the best moment for intervention and its subsequent benefits. The first studies on this issue had a cross-sectional design and therefore did not allow that kind of evaluation^{20,26}. In recent years, longitudinal studies aimed at determining the incidence and analyzing cytopathological abnormalities in adolescents have been performed^{1,2,4,6}. In Brazil, because the National Health Service program, Programa Viva Mulher, does not include such age group, and because of the small number of services of gynecological care to adolescents, the data are even scarcer.

It was found in this study that after five years of follow-up, 36.5% of adolescents presented cytopathological abnormalities; a similar result (37%) was reported by Brown *et al*⁴. Nevertheless, the incidence of SIL in the present study was greater than in Brown's, perhaps due to their high incidence of ASCUS (16.7%).

The incidence of cytopathological alterations in different studies involving adolescents is shown in box 1. The discrepancy on the results is probably due to the fact that the cytological diagnosis of ASCUS is highly variable, even when strict criteria are used²⁹. That raises the possibility that some LSIL diagnoses in this study, if analyzed by other cytopathologists, could have been classified as ASCUS.

Box 1 - Incidence of cytopathological alterations in different studies involving adolescents.

Authors	Total	ASCUS	LSIL	HSIL
Edelman et al., 1999 ³	20.7	12.2	7.7	0.7
Moscicki et al., 2001/2002 ⁶	30	Not reported	25	5
Brown et al, 2005 ⁴	37	16.7	18.5	1.9
Rama et al., 2006 ²⁸	20.5	11.9	7.7	0.6
Wright et al, 2005 ¹	6.4	Not reported	5.7	0.7
Present study	36.5	5.5	28	3

The present study indicates that the incidence of cytopathological alterations is higher in the first year of sexual activity (24.1%), declining in the two following years to approximately one third, *i.e.* if the adolescent did not acquire alterations during the first year of sexual activity, her risk is much lower in the following years. As is the case with most STD, HPV infection frequently happens at the very beginning of sexual life^{30,31}. Therefore, the incidence is higher at younger ages and tends to decline at older ages, after transitory infections are resolved. Such findings ratify the recommendations for conservative clinical approach during adolescence, avoiding more aggressive procedures such as cervical surgery^{1,18,32,33}.

Longitudinal studies using HPV DNA detection techniques confirm that HPV infection rates are higher among adolescents, showing a cumulative prevalence of 82%, and an average of 4.9 different types of HPV⁴. A prospective study among young American females who were initially HPV-negative showed that 34% had an incident infection in 24 months³⁴ and that the patients had a 70% chance of acquiring a second type of HPV within 24 months of the initial infection⁵. A similar study showed that 55% of adolescents acquired the infection within three years⁶.

Cytopathological results may differ from histopathological findings, which are considered the gold standard, however, in a previous prevalence study undertaken with the same population of patients who originated this cohort 63.8% of the cytopathological results

were concordant with the histopathological results¹², an index corroborated by literature (65.1%³⁵, 60.2%³⁶).

The characteristics of the population of adolescents studied in this research are similar to those of the general population regarding the age of onset of sexual activity and the adolescent's level of education. We observed that adolescents seek gynecological assistance at the age of 15, soon after starting sexual activity; the mean age at their first sexual intercourse is similar to that published in an official revision, which reported 15.2 years¹⁰. Regarding the adolescent's schooling, our results were endorsed by the data from the Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD-2004) (National Home Sampling Research), which reported 58% of the population with primary education in the Southeast Region of the country (compared with 44% in Brazil as a whole, and 28% in the North and Northeast Regions)³⁸.

Differences regarding marital status and family income were noticed. Our cohort has a higher proportion of married adolescents than the state of Rio de Janeiro in 2000 (7.2%), and a lower family income than that observed in the state, in 2003³⁸. Despite the lower income on the study group, which could represent poorer access to information, healthcare and STD prevention, there is easier access to the health unit, because of the differentiated approach in a service dedicated to adolescents; that could compensate the negative repercussion of the group's poor economic situation.

Several epidemiological studies performed within the last 30 years showed that the risk of cervical cancer is highly influenced by the precocious beginning of sexual activity and by a multiplicity of sexual partners^{25,34}. However, a longitudinal study made with adolescents and young adults, despite showing that each new partner caused a 10-fold increase in the risk of acquiring an HPV infection, didn't demonstrate any significant association between the number of partners and the development of LSIL⁶. In the prevalence study we previously

performed, the number of partners was not related to cervical lesions¹². In the present study, a great proportion of adolescents reported having only one partner; that is similar to what was shown in a study conducted by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), which reported an average of 1.4 partners among adolescents³⁹.

The loss of follow-up of more than 50% (443) of the sexually-active patients appears to be the most important limitation of this study. Among these patients, 6.2% had cytopathological alterations (ASCUS=1.4%; LSIL=4.3%; and HSIL=0.5%), but because they did not conclude the follow-up they were excluded from the study. That might have resulted in an underestimation of the incidence of lesions. However, there were no statistically significant differences between that group and the studied cohort. Furthermore, the loss of follow-up on adolescents seem habitual, vastly observed in recent literature on high percentages ranging from 30%¹ and 34.6%³⁸ to 65%³².

On the other hand, the fact that a higher number of patients in the followed group had previous STD diagnoses suggests the possibility of a selection bias that could have caused an overestimation of the incidence of cytopathological alterations. Because it was not possible to identify the presence of HPV through molecular diagnosis, its relation to cytopathological alterations in that group could not be assessed.

Everything considered, we found a high proportion of adolescents with cytopathological alterations at the very beginning of their sexual lives, with the most serious lesions during the first year of sexual activity, six times higher than after five years later. That could be explained by the high rates of regression at that age group described by several authors^{1,6,32}. These data point to the importance of the inclusion of sexually-active adolescents in national cervical cancer prevention programs.

Allied to a more comprehensive public health policy, sexual health education programs for adolescents³⁰ have a primordial role in primary prevention of HPV infection through the promotion of condom use. At the moment, with the release of new vaccines against HPV, there are great expectations that these will become important preventive tools, if integrated to the screening programs aimed at the early detection of cervical cancer.

References

1. Wright JD, Davila RM, Pinto KR, Merritt DF, Gibd RK, Rader JS, Mutch DG, Gao F, Powell MA. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1): 115-20.
2. Simsir A, Brooks S, Cochran L, Bourquin P, Ioffe OB. Cervicovaginal smear abnormalities in sexually active adolescents: implications for management. *Acta Cytol* 2002; 46: 271-6.
3. Edelman M, Fox AS, Alderman Em, Neal W, Shapiro A, Silver Ej, Spigland I, Suhrland M. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in inner city Bronx adolescents: prevalence, progression and immune modifiers. *Cancer* 1999; 87(4): 184-9.
4. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 191: 182-92.
5. Ho GYF, Studentsov Y, Hall CB, Bierman R, Beardsley L, Lempa M, Burk RD. Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. *J Infect Dis* 2002; 186:737-42.
6. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285(23): 2995-3002.
7. Taquette SR, Vilhena MMP, Paula MC. Sexually transmitted diseases and gender: a cross-sectional study with adolescents in Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Pública* 2005; 20(1): 282-90.
8. Moscicki AB, Winkler B, Irwin C, Schachter J. Differences in biologic maturation, sexual behavior, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. *J Pediatr* 1989; 115(3): 487-93.
9. Melo AV, Yazaki LM. O despertar do desejo. In: Secretaria de Economia e Planejamento, Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados, organizador. 20 anos no ano 2000: estudos sócio-demográficos sobre a juventude. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. 1998. p.119-25.
10. Ministério da Saúde. Pesquisa sobre comportamento sexual e percepções da população brasileira sobre HIV/Aids. Brasília: Coordenação de DST/Aids; 2000.

11. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society - Guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62.
12. Monteiro DLM, Trajano AJB, Silva KS, Russomano FB. Pre-invasive cervical disease and uterine cervical cancer in Brazilian adolescents: prevalence and related factors. *Cad. Saúde Pública* 2006; 22(12): 2439-48.
13. Nascimento MI, Pires ES, Gil DQ, Nunes GG, Balboa V, Stasiaki FV, Cunha AA. Características de um grupo de adolescentes com suspeita de neoplasia intra-epitelial cervical. *RBGO* 2005; 27(10): 619-26.
14. Pagliusi S. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/. Accessed Oct 26, 2006.
15. MS/INCA. Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer. Secretaria de atenção à saúde. Coordenação de prevenção e vigilância. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006>. Accessed Feb 10, 2007.
16. MS/INCA. Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama – Viva Mulher. Prevenção e Detecção 2002 INCA/Ministério da Saúde, Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br/prevencao/programas/pnccum/html>. Accessed Jun 30, 2004.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC-2006). Workowski KA, Berman SM. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2006; 55(11):1-94.
18. Wright TC, Cox T, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ, for the 2001 ASCCP-sponsored Consensus Workshop. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 295-304.
19. Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S. High regression rate of LSIL in adolescents. Abstract. Pediatric Academic Society Annual Meeting, Baltimore, 2002.
20. Sadegui SB, Hsieh EW, Gunn SW. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults. Results of data analysis of mass Papanicolaou screening of 796,337 women in the United States in 1981. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148(6): 726-9.
21. Lüdicke F, Stalberg A, Vassilakos P, Major AL, Campana A. High and intermediate-risk human Papillomavirus infection in sexually active adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; 14:171-4.
22. Gonçalves WC, Leonardo NDB, Serapião JJ. Influência atual do HPV na sexualidade. *Femina* 2003; 31(9): 823-5.
23. Richart RM. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967; 10: 748-85.
24. NCI. National Cancer Institute. Bethesda System 2001 NCI, EUA. Disponível em: <http://www.bethesda.com/terminology2001.pdf>. Accessed March 20, 2003.

25. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. Porto Alegre: Artmed 2006. 4^a ed. 288 p.
26. Moscicki AB. Infecções HPV genitais em crianças e adolescentes. *Clin Obst Gin Am Norte* 1996; 3: 653-74.
27. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2004; 189: 46–50.
28. Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Oliveira EZ, Aldrighi JM, Neto CM. Serological detection of anti HPV 16/18 and its association with pap smear in adolescents and young women. *Rev. Assoc Med Bras* 2006; 52(1): 43-7.
29. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1990; 75(1):131-3.
30. Souza JHK, Kalil IV, Leite JM, Geber S. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação interensaio e interobservadores. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26(3): 233-40.
31. Schiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(6):394-8.
32. Villa LL. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv Cancer Res* 1997; 71: 321-41.
33. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histological evaluation, treatment and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 141.e1-141.e6.
34. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health* 2005; 37(6 Suppl): S3-S9.
35. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burd RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7):423-8.
36. Pinho AA, Mattos MCFI. Validade do exame colpocitológico na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo do útero. *J Bras Patol Med Lab* 2002; 38(3): 225-31.
37. Netto AR, Ribalta JCL, Focchi J, Baracat EC. Avaliação dos métodos empregados no Programa Nacional de Combate ao Colo Uterino do Ministério da Saúde. *RBGO* 2001; 23(4):209-16.
38. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais, 2005. 2005 IBGE, Rio de Janeiro. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/população/indicadoresminimos/sinteseindicsoais2005/pdf>. Accessed July 12, 2007.
39. Vetrano G, Lombardi G, Di Leone g, Scardamaglia P, Pate G, Verrico M, Corosu R. Cervical intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence and recurrence in adolescents. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28(3): 189-92.

40. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367(9518): 1247-55.

TABLES

Table 1: Profile of the adolescents included in the study

Clinical-demographic characteristics	% (CI95%)
Sexual initiation: 10 – 15 years	40.9% (36.1-45.9)
15 – 19 years	59.1% (54.1-63.9)
average	14.8 ± 1.5
Marital status: married	11.4% (8.5-14.9)
single	88.6% (85.1-91.5)
Family income (MW*): 1 – 4	48% (43.0-53.0)
4 – 30	52% (47.7-57.7)
average	4.2 ± 2.8
Schooling: elementary school	58.3% (53.3-63.2)
high school	41.7% (36.8-46.7)
Number of partners: one	63% (58.1-67.7)
2 – 30	37% (32.2-41.9)
History of STDs: yes	5.7% (3.6-8.4)
no	94.3% (91.5-96.3)

*minimum wages

Table 2: Cytopathological alterations in adolescents after the beginning of sexual life to 5 years of intervals of follow-up

	Nº	%(CI95%)
Cytopathological alterations (CA)		
LSIL	113	28% (23.7-32.7)
HSIL	12	3.0% (1.5-5.1)
ASCUS	22	5.5% (3.4-8.1)

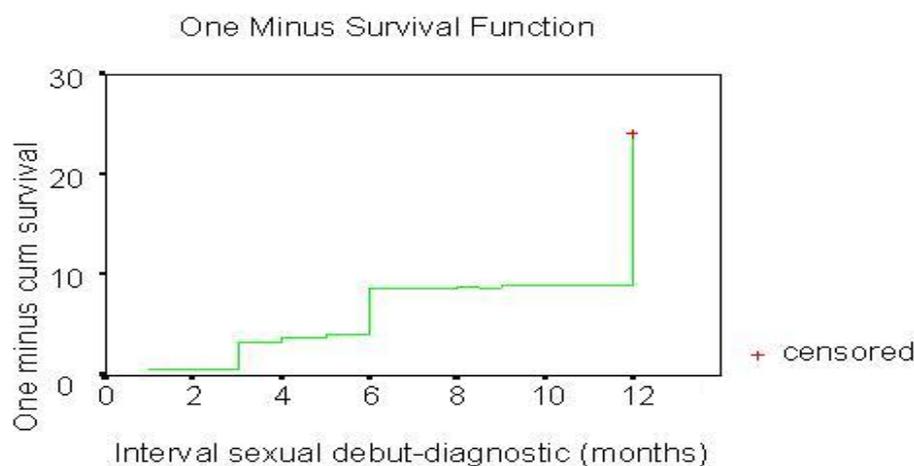
Total	147	36.5% (31.8-41.4)
Incidence density of CA		
Number of followed patients		403
Patients with altered cytopathology		147
Total persons-year of follow-up		3119
Incidence density (in persons-year)		4.7/100

Table 3: Incidence and probability of cytopathological alterations per year of sexual activity

<i>Time of sexual activity</i>	<i>Number of patients in the beginning of the period</i>	<i>Number of altered cytopathologies in the period</i>	<i>Dropouts</i>	<i>Censored *</i>	<i>Incidence of cytopathological alterations CI 95%</i>	<i>Probability of cytopathological alterations per year</i>	<i>Accumulated probability of cytopathological lesions at the end of each period</i>
1 st year	403	97	0	97	24.1 (20-28.5)	0.241	0.241
2 nd year	306	24	15	39	8.0 (5.2-11.7)	0.080	0.302
3 rd year	267	18	47	65	7.4 (4.4-11.4)	0.074	0.353
4 th year	202	5	98	103	3.3 (1.1 - 7.5)	0.033	0.375
5 th year	99	3	58	61	4.3 (0.9 – 12)	0.043	0.402

*Patients who already presented the outcome or who abandoned the follow-up.

Graph 1: Probability of the occurrence of cytopathological alterations estimated by the Kaplan-Meier method along the first year of follow-up after the onset of sexual activity



ARTIGO 2: Será enviado à Revista *Cadernos de Saúde Pública* após opinião dos membros da banca examinadora.

PROGNÓSTICO DA LESÃO INTRA-EPITELIAL CERVICAL NA ADOLESCÊNCIA EM ATÉ DOIS ANOS DE SEGUIMENTO

Prognostic of Intraepithelial Cervical Lesion in the Adolescence until two years of follow-up

Denise Leite Maia Monteiro, Alexandre José Baptista Trajano, Fábio Bastos Russomano e Kátia Silveira da Silva

Resumo

O objetivo do estudo foi descrever o comportamento da lesão intra-epitelial cervical (SIL) durante 24 meses, a partir do seu diagnóstico inicial em coorte de adolescentes sexualmente ativas, atendidas em serviço público do Rio de Janeiro, entre 1993 e 2006. Foram incluídas 147 adolescentes com diagnóstico de alteração citopatológica incidente. A amostra foi dividida em dois grupos em função da realização ou não de biópsia cervical. A mediana do intervalo iniciação sexual-diagnóstico foi 12 meses e, em 8,2% (IC95% 3,7-12,6) dos casos, o diagnóstico de HSIL foi obtido no primeiro exame alterado. Após seguimento citológico de dois anos, verificou-se regressão (ASCUS 91%, LSIL 63,6%, HSIL 50%) e progressão de 6,1% das LSIL. No grupo biopsiado, a regressão histológica em 2 anos foi de 59,4% na NIC1 e 71,4% na NIC2, enquanto a progressão para NIC2/3 foi de 3,1%. Nossos achados reforçam as recomendações para conduta conservadora em adolescentes com adesão ao seguimento, abonada pela alta taxa de regressão. No entanto, deve ser associada a seguimento cuidadoso em função da possibilidade de progressão.

Palavras-chave: Lesão intra-epitelial cervical; Papilomavirus humano (HPV); Adolescência; prognóstico.

Abstract

PROGNOSTIC OF INTRAEPITHELIAL CERVICAL LESION IN THE ADOLESCENCE UNTIL TWO YEARS OF FOLLOW-UP

The objective of the study was to describe the evolutive pattern of cervical squamous intra-epithelial lesions (SIL) until 24 months from the initial diagnosis, in a cohort study made with sexually active adolescents attending a public health service in Rio de Janeiro between 1993-2006. Were included 147 adolescents with incident abnormal cytopathological diagnosis. They were divided in two groups, according to whether cervical biopsy was performed. The median of the interval between sexual debut and atypical cytopathological diagnosis was 12 months and in 8.2% of patients (CI95%3.7-12.6) the diagnostic of HSIL was obtained in the first abnormal smear. After a two-year-follow by cytology, the regression (ASCUS 91%, LSIL 63.6%, HSIL 50%) and progression (LSIL 6.1%) could be verified. In the group undergoing biopsy, the two-year histological regression reached 59.4% for CIN 1 and 71.4% for CIN 2, while the progression from CIN1 to CIN 2/3 was 3.1%. Our results corroborate the recommendation for conservative management in compliant adolescents due to a high regression rate. Nevertheless, there should be maintained a careful follow-up based on the probability of evolution of the lesion.

Keywords: Cervical intraepithelial lesions, Human Papillomavirus (HPV), Adolescence; Prognosis.

Introdução

A infecção genital pelo Papilomavírus humano (HPV) é, hoje, a doença sexualmente transmissível (DST) mais freqüente nos Estados Unidos, tendo os subtipos oncogênicos do vírus, participação fundamental na carcinogênese cervical^{1,2}. Um programa de rastreamento eficaz e bem conduzido pelo teste de *Papanicolaou* é capaz de diminuir drasticamente a ocorrência de câncer cervical, contribuindo para redução de até 80% das mortes³. A dificuldade de rastreio no Brasil e em outros países em desenvolvimento pode explicar o fato do carcinoma do colo uterino permanecer como importante problema de saúde pública, com altas taxas de incidência, morbidade e mortalidade e, comumente sendo diagnosticado já em fase avançada⁴.

As lesões precursoras do câncer cervical foram renomeadas pelo sistema Bethesda em lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) agrupando as lesões induzidas pelo HPV sem neoplasia intra-epitelial e a NIC1 da classificação de Richart (1967)⁵ e, em lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (HSIL), correspondendo às NIC2 e NIC3. Ainda foram criadas as categorias ASCUS e AGUS para as atipias citológicas em que não é possível definir grau de doença⁶. Posteriormente, o termo ASCUS foi subdividido em ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas) e ASC-H (quando há suspeita de lesão de alto grau)⁷.

No entanto, nem toda NIC, mesmo de graus 2 ou 3, progredirá para câncer escamoso cervical. Muitos estudos foram realizados visando observar o comportamento das lesões pré-invasivas, porém utilizaram metodologia variada e tempo de seguimento heterogêneo. Östor (1993)⁸ publicou os resultados de revisão com dados referentes a estudos de coorte dos 40 anos anteriores, demonstrando que 43% das NIC2 regrediram espontaneamente, 35% persistiram, 22% progrediram para carcinoma *in situ* e 5% para carcinoma invasivo.

Melnikow *et al.* (1998)⁹, em uma meta-análise, chegaram a resultados semelhantes, mostrando regressão do ASCUS em 68,2%, da LSIL em 47,4% e da HSIL em 35%, após dois anos de seguimento.

Há algumas evidências epidemiológicas de que o comportamento biológico da NIC2 é mais semelhante ao da NIC1 do que ao da NIC3. As NIC1 e NIC2 parecem durar dois anos até ocorrer a regressão, enquanto as NIC3 podem levar até dez anos para progredirem^{10,11}. O potencial evolutivo para carcinoma invasivo nas NIC1 e 2 é baixo, respectivamente 1 e 5%⁸. Corroborando estes dados, estudo brasileiro confirmou regressão espontânea total da NIC2 em 45% e regressão parcial em 34%, persistência em 8% e progressão para NIC3 em 13%, sendo a resolução maior em mulheres mais jovens¹². Melnikow *et al.* (1998)⁹ verificaram que, em 24 meses, a taxa de progressão para câncer foi de 1,4% na HSIL e de 0,15% na LSIL.

A adolescente apresenta grande risco de adquirir a infecção por HPV e vários estudos vêm demonstrando que a incidência de anormalidades citopatológicas é crescente^{13,14,15,16}, especialmente em virtude do aumento do início de atividade sexual durante a adolescência. Sugere-se também que características biológicas da zona de transformação tornam estas jovens mais vulneráveis às DST, especialmente ao HPV¹⁷. No entanto, pelo fato dos programas de rastreamento não incluírem esta faixa etária, a história natural da lesão intra-epitelial cervical (SIL) na adolescência permanece pouco estudada, surgindo apenas recentemente estudos longitudinais sobre o tema^{15,18,19}.

Muitos estudos mostraram a natureza transitória da infecção HPV-induzida e que aproximadamente 70 a 90% das infecções por HPV em adolescentes e adultas jovens imuno-competentes são eliminadas em intervalo de 12 a 24 meses, mesmo aquelas causadas por tipos de HPV oncogênicos^{20,21,22}. No entanto, novas infecções são também comuns pelo contato com novos parceiros, resultando em altas taxas de incidência desta infecção. O

desenvolvimento da LSIL é comum em adolescentes portadoras de HPV. No entanto, a regressão espontânea das SIL foi observada em 60% no primeiro ano de seguimento, no segundo em 60% das restantes, podendo alcançar 91 a 93% no terceiro ano, enquanto a progressão para HSIL foi de 3%¹⁸.

Com base nos estudos que evidenciaram alta taxa de regressão e pequena taxa de câncer cervical na adolescência, a estratégia atual recomendada pela *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP), considera aceitável para adolescentes com ASC-US e LSIL, a conduta conservadora de seguimento citológico com intervalos anuais por até dois anos. No 12º mês de seguimento, caso a citologia revele HSIL deve ser realizada colposcopia. As demais serão encaminhadas no 24º mês, caso haja persistência da lesão. Nos casos com diagnóstico histológico de NIC1, a conduta é semelhante, realizando-se citologia anual, a menos que ocorra o desenvolvimento de lesão de alto grau (NIC2 ou NIC3)^{23,24}.

A conduta conservadora ou intervencionista na NIC2 em adolescentes continua sendo questão controversa e que merece mais estudos. No consenso de 2001 da ASCCP, alguns especialistas expressaram a opinião de que, em virtude da quase inexistência do câncer cervical na adolescência, a conduta conservadora na NIC2 confirmada histologicamente pode ser aceitável⁷. Esta opinião é reafirmada por Moscicki (2008)²⁴ para adolescentes portadoras de NIC2 que apresentem adesão ao seguimento, podendo ser monitoradas com citologia e colposcopia semestrais. Corroborando esta conduta, Moore *et al.* (2007)¹⁹ revisaram dados de 501 adolescentes, identificando 35% de NIC2 (117), das quais 29% optaram pela conduta expectante. Após 18 meses de seguimento, ocorreu regressão em 65% e progressão sem câncer em 5%. No grupo submetido à excisão, 84% apresentou regressão e também 5% progressão.

Conduzimos esta pesquisa com base nos achados de estudo transversal abrangendo os primeiros dez anos de atendimento de adolescentes no Ambulatório de Ginecologia para Adolescentes do Hospital Geral de Jacarepaguá (RJ), onde observamos prevalência da SIL de qualquer grau de 8,4% (IC95% 6,4-10,7) e de 3,1% (IC95% 1,9-4,7) ao considerarmos a doença cervical pré-invasiva e invasiva do colo uterino. Nesse estudo, também constatamos grande ocorrência da SIL antes de completados dois anos de vida sexual e o dobro de chance de ocorrência destas lesões a cada nova gravidez²⁵.

Nossa proposta atual é estudar o prognóstico da SIL nestas jovens por estudo longitudinal, com o objetivo de definir seu comportamento em 12 e 24 meses de acompanhamento, calculando a probabilidade de progressão, persistência e regressão dos diferentes graus de doença, já que em adolescentes, o risco de progressão destas lesões para o câncer permanece desconhecido²⁶.

Pretendemos demonstrar que a abordagem das SIL na adolescência pode ser mais conservadora do que as condutas recomendadas em mulheres adultas, minimizando o impacto sobre sua saúde mental, sexual e reprodutiva.

Método

- População de estudo: A população elegível para o estudo foi constituída pelas adolescentes do sexo feminino, sexualmente ativas, com idades entre 11 e 19 anos e com diagnóstico de lesão intra-epitelial cervical incidente, atendidas no Ambulatório de Ginecologia para Adolescentes do Hospital Geral de Jacarepaguá, instituição pública na cidade do Rio de Janeiro, pertencente ao quadro do Ministério da Saúde e integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Nossa amostra foi composta por 147 adolescentes que mostraram alterações citológicas. Estas adolescentes são originadas de uma população de 2016 adolescentes atendidas em ambulatório geral, entre 1993-2006, das quais 846 (42%) relatavam vida sexual.

- **Tipo de desenho e cálculo do tamanho amostral:** Trata-se de estudo de coorte mista (utilizando dados retrospectivos até 2002 e prospectivos a partir de 2003), com base na análise de dados obtidos em prontuário e a partir de entrevistas de adolescentes em acompanhamento ambulatorial. O cálculo do tamanho amostral para estimar a proporção de regressão das lesões foi baseado numa estimativa de regressão média das lesões de 50%, conforme a média encontrada por outros autores^{8,14,15}, com erro amostral de 10%, erro alfa de 5%, indicando ser necessária amostra de 96 adolescentes.

- **Critérios de inclusão:** ter idades entre 11 e 19 anos e apresentar o diagnóstico de lesão cervical de início recente (garantido por um resultado negativo da citopatologia em período máximo de seis meses antes da entrada do estudo). As adolescentes com o primeiro exame citopatológico positivo e com tempo de atividade sexual inferior a um ano foram também incluídas, partindo-se do pressuposto que a lesão se instalou no período entre o início da atividade sexual e a primeira citologia.

- **Critérios de exclusão:** Foram excluídas duas adolescentes com citopatologia alterada, mas que a biópsia não mostrou lesão, por serem consideradas sem doença intra-epitelial e uma terceira adolescente que apresentou HSIL na citologia inicial e a biópsia em seguida mostrou NIC3, sendo tratada e não podendo ser seguida para avaliação da evolução da doença. O tratamento empregado foi a Exérese da Zona de Transformação por Alça Diatérmica (*Large Loop Excision of the Transformation Zone – LLETZ* ou *Loop Electrosurgical Excisional Procedure - LEEP*)^{27,28}.

- **Grupos de estudo:** como a biópsia poderia influenciar a regressão da doença, nossa amostra foi dividida em dois grupos em função da realização ou não deste procedimento. A biópsia foi realizada em quatro situações: quando o diagnóstico citológico inicial era HSIL e apresentavam alterações maiores à colposcopia (epitélio acetobranco denso, vasos atípicos,

mosaico ou pontilhado grosseiro, colo iodo negativo); quando observados estes aspectos mesmo sem o diagnóstico de HSIL; quando apresentavam piora no aspecto colposcópico ou ainda por manterem citologia LSIL persistente no período de um ano. Assim, as pacientes que nunca foram submetidas à biópsia ou a fizeram ao final do seguimento de dois anos constituíram o Grupo 1 (G1). Uma das pacientes deste grupo apresentou progressão citológica de LSIL para HSIL antes do final do primeiro ano do estudo e, por este motivo, contribuiu para a medida do desfecho de 12 meses e foi censurada da análise posterior a este período. Também foram censuradas após 12 meses, duas outras pacientes deste grupo que após um ano de seguimento necessitaram de biópsia cervical por persistência de LSIL citológico. As pacientes que realizaram biópsia ao início do estudo ou durante o primeiro ano integraram o Grupo 2 (G2).

- **Critérios diagnósticos:** Para efeito de diagnóstico inicial, foi considerado o diagnóstico citológico para as integrantes do G1. Para o G2 foi considerado o diagnóstico histopatológico obtido pela biópsia cervical orientada pela colposcopia. Todas as adolescentes foram submetidas a exame ginecológico e colheita de material para exame colpocitológico na forma convencional (coloração de *Papanicolaou*). As amostras foram enviadas para laboratório central de grande porte, considerado padrão de qualidade para o setor público no Estado do Rio de Janeiro (Sistema Integrado de Tecnologia em Citopatologia - SITEC, da Divisão de Patologia do Instituto Nacional do Câncer). Os laudos citopatológicos foram expressos de acordo com a nomenclatura adotada pelo Programa Viva Mulher, inicialmente usando a nomenclatura citológica de Richart (1967)⁵ e, posteriormente, adaptada para a classificação de Bethesda 2001²⁹. No presente estudo, as alterações citopatológicas foram classificadas em ASCUS, LSIL e HSIL. Já, as alterações histopatológicas diagnosticadas através de biópsias

do colo uterino foram processadas pelo Setor de Anatomia Patológica do HGJ e os resultados descritos como NIC1, NIC2, NIC3 e câncer cervical (CA).

- **Seguimento:** As adolescentes eram agendadas para acompanhamento clínico a cada seis meses. Para avaliar a evolução da lesão, os resultados dos exames foram analisados em dois períodos sucessivos de 12 meses, a partir do diagnóstico inicial de lesão/alteração citológica. Aquelas que não completaram o período de 12 meses foram consideradas perdas. As que abandonaram o seguimento entre um e dois anos foram consideradas perdas para a análise da evolução em 24 meses, entretanto, foram incluídas na análise da evolução da lesão no primeiro período de 12 meses.

- **Desfechos:** o diagnóstico final correspondeu ao laudo citológico ou histológico ao final de 12 e 24 meses, em cada um dos grupos estudados. Os desfechos pesquisados foram: regressão, persistência ou progressão do diagnóstico citológico inicial no G1 e da lesão histologicamente comprovada no G2.

- **Coleta, armazenamento e análise dos dados:** Os dados foram coletados nas consultas, assim como através do estudo dos prontuários e dos arquivos dos laboratórios responsáveis pela análise do material, armazenados em planilha eletrônica e analisados estatisticamente através do aplicativo EPI-INFO. As variáveis categóricas foram descritas através de proporções, enquanto que as variáveis contínuas através de médias, desvios-padrão, medianas e faixas. Para a descrição da população de estudo foram consideradas: idade na primeira consulta e quando da iniciação sexual; intervalo sexarca-diagnóstico da lesão e grau de lesão no início do estudo.

Foi obtida autorização da direção do HGJ para consulta aos prontuários das adolescentes. As pacientes que integravam a coorte concorrente foram esclarecidas quanto à sua participação no estudo e o seu consentimento foi obtido por termo livre e esclarecido. O

estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz.

Resultados:

A figura 1 demonstra o fluxo de inclusão das adolescentes até os desfechos observados neste estudo.

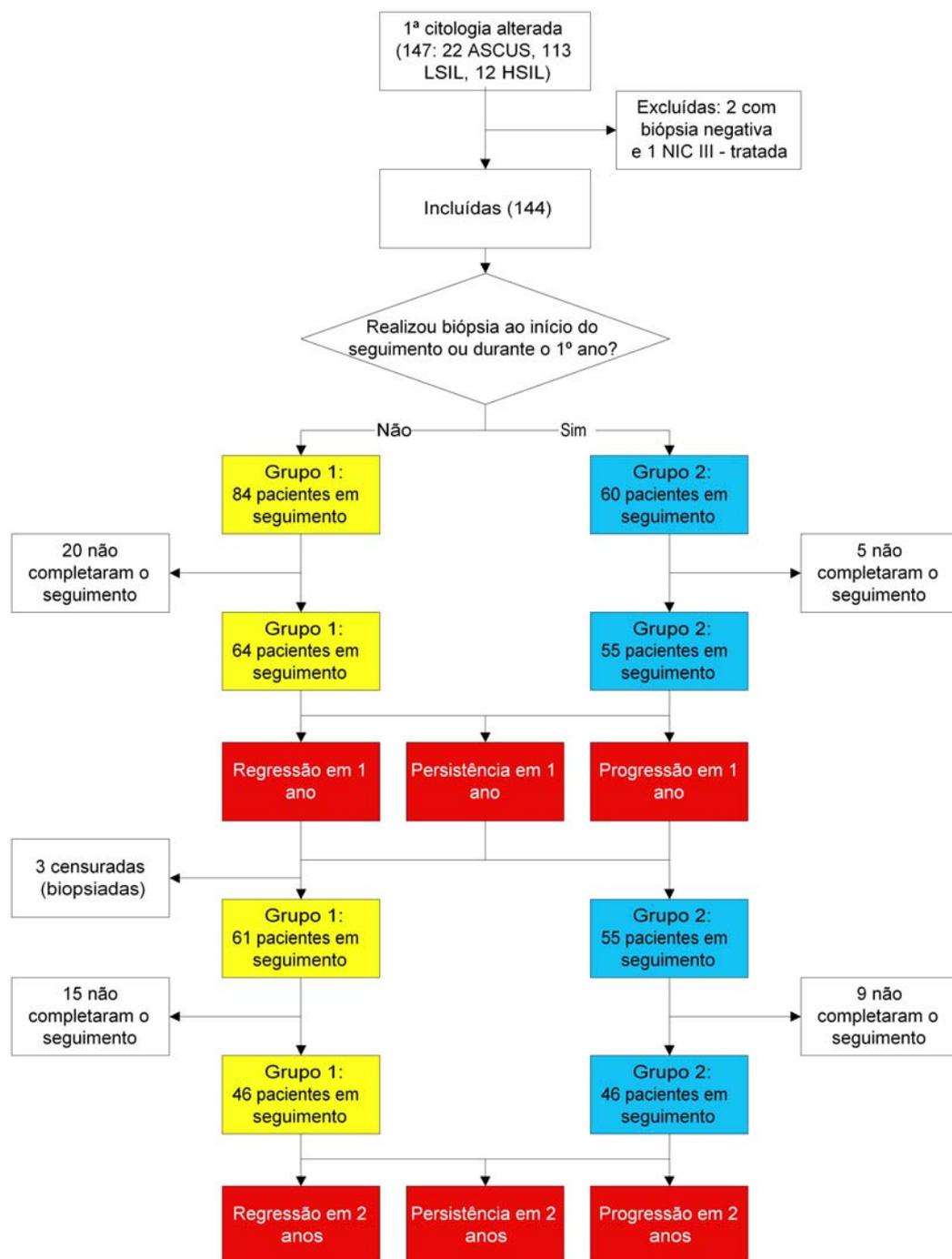


Figura 1. Fluxograma de seguimento de pacientes a partir do diagnóstico citológico ou histológico.

Das 147 adolescentes com alteração citopatológica incidente, três foram excluídas no início do estudo, em função do resultado da biópsia cervical (2 negativas para lesão e 1 NIC3, que foi tratada). As 144 adolescentes que foram acompanhadas apresentaram idades na primeira consulta que variaram de 11 a 19 anos (média=15,3), iniciação sexual entre 10 e 19 anos (média=14,8) e idade média ao diagnóstico da alteração citopatológica de 16,1 anos (entre 12 e 19 anos). Ainda foram analisadas outras características do grupo, que estão descritas na tabela 1. A alteração citopatológica inicial foi ASCUS em 15,3% (22), LSIL em 77,1% (111) e HSIL em 7,6% (11).

A mediana do intervalo entre a iniciação sexual e o diagnóstico de alteração citopatológica/lesão cervical foi de 12 meses (entre 3-60), sendo diagnosticada até os 12 meses de atividade sexual em 66% (95) das adolescentes, da seguinte forma: 14 casos aos três meses de vida sexual, 22 aos seis meses, dois aos nove meses e 57 casos aos 12 meses.

As 144 adolescentes descritas acima, foram divididas em dois grupos distintos: no Grupo 1 (G1: n=84), foram consideradas as que nunca fizeram biópsia ou a fizeram ao final do seguimento e no Grupo 2 (G2: n=60), as que realizaram biópsia orientada pela colposcopia ao início do estudo ou durante o primeiro ano.

O G1 apresentou a seguinte evolução: a primeira citologia alterada das 84 adolescentes que iniciaram o acompanhamento mostrou ASCUS em 19% (16 casos), LSIL em 76% (64 casos) e HSIL em 4,8% (4 casos). Houve perda de seguimento de 20 adolescentes, cujo perfil de lesão inicial foi semelhante ao do grupo que permaneceu no estudo (ASCUS=20%[4], LSIL=75%[15], HSIL=5%[1]). Portanto, 64 adolescentes foram consideradas para o desfecho em 12 meses de seguimento (figura 1). Houve regressão dos casos com diagnóstico inicial de ASCUS em 58,3% (7/12); 42,8% (21/49) das LSIL e 66,7% (2/3) das HSIL. Nos casos em que o diagnóstico inicial era ASCUS ou LSIL, a manutenção

de qualquer destes diagnósticos foi considerada persistência de alteração citológica. A progressão da LSIL ocorreu em 6,1% (3/49), não havendo progressão da HSIL (tabela 2).

Após o primeiro ano de seguimento, três casos foram censurados por terem realizado biópsia do colo uterino (os laudos foram NIC1, NIC2 e NIC3). Entre 12 e 24 meses de seguimento, 15 não retornaram. Dez delas mantinham a alteração citológica em 12 meses (1 ASCUS e 9 LSIL) e cinco apresentaram normalização da citopatologia, o que talvez possa ter contribuído para o abandono do seguimento.

Portanto, 46 adolescentes completaram o segundo ano de acompanhamento no G1, apresentando regressão em 91% dos ASCUS, 63,6% das LSIL e 50% das HSIL. Nas demais adolescentes a lesão persistiu, com exceção de duas cuja lesão inicial era LSIL, nas quais foi observada progressão da lesão (tabela 2). Não ocorreu progressão da HSIL para doença invasiva.

O G2 foi constituído por 60 adolescentes que foram submetidas à biópsia orientada pela colposcopia no início do estudo ou durante o primeiro ano. No início do seguimento, o diagnóstico histológico foi NIC1 (43) e NIC2 (17). Ocorreram cinco perdas no primeiro ano (três NIC1 e dois NIC2), sendo acompanhadas 55 adolescentes durante o primeiro período de 12 meses (figura 1), cuja citologia de seguimento revelou que, dos casos com biópsia inicial NIC1 ocorreu regressão em 22,5% (9/40), persistência em 75% (30/40) e progressão em 2,5% (1/40). Já naquelas com diagnóstico histológico inicial NIC2, ocorreu regressão em 53,3% (8/15) e persistência em 46,7% (7/15) (tabela 3). Das nove pacientes perdidas após o primeiro ano, a citologia de seguimento em 12 meses revelou: normalização em três casos e LSIL em seis casos. Assim, completaram o seguimento de 24 meses, 46 adolescentes cuja biópsia inicial havia revelado NIC1 (32) e NIC2 (14). Entre aquelas com diagnóstico histológico NIC1 ocorreu: regressão em 59,4% (19/32), persistência em 37,5% (12/32) e progressão para

NIC2 em 3,1% (1/32). Naquelas com biópsia inicial NIC2, a evolução ao final do segundo ano de seguimento mostrou: regressão de 71,4% (10/14), persistência de 28,6% (4/14), não ocorrendo progressão das lesões (tabela 3).

Vimos ainda que 12 adolescentes (8,2%; IC95% 3,7-12,6) apresentaram HSIL como primeira alteração citopatológica: quatro delas optaram pelo seguimento citológico (incluídas no G1) e oito foram submetidas à biópsia (incluídas no G2), cujo laudo histopatológico revelou: 1 NIC3 (12,5%), 2 NIC1 (25%) e 5 NIC2 (62,5%).

Analisando o percentual de regressão ao final de dois anos entre os grupos de pacientes biopsiadas ou não-biopsiadas dentre aquelas com diagnóstico inicial de LSIL, vimos que a regressão foi semelhante nos dois grupos (biopsiado=59,3% e não biopsiado=63,6%; $\chi^2=0,1$; $p=0,7$). No entanto, a progressão para HSIL foi o dobro no grupo não-biopsiado.

Foram consideradas perdas do estudo 33% (49) das adolescentes com alteração citopatológica, ocorrendo perda de 25 delas após 12 meses de acompanhamento e mais 24 adolescentes entre 12 e 24 meses de seguimento ambulatorial. Os motivos para não terem retornado foram relacionados a constantes mudanças de endereço, característica desta população; ao fato de atingirem a idade limite do atendimento do ambulatório de Ginecologia para Adolescentes, o que dificulta a permanência no grupo; ao desconhecimento da importância de conhecer o resultado do exame, apesar de tratar-se de ambulatório específico para esta faixa etária, onde há espaço para orientação e esclarecimento de dúvidas e ao fato inerente de serem adolescentes, quando predomina o sentimento de invulnerabilidade e não há consciência de que possam apresentar alguma doença. A análise das características clínicas e demográficas entre o grupo de pacientes perdidas não mostrou diferença significativa frente ao grupo de pacientes que permaneceram em seguimento (dados não mostrados). A perda mostrou-se homoganeamente distribuída, para cada tipo de alteração citopatológica: ASCUS=

5/22 (22,7%); LSIL= 33/111 (29,7%) e HSIL=3/12 (25%). Assim, não temos motivos para acreditar que a perda tenha sido seletiva e, desta forma, comprometido nossos resultados.

Discussão

Este estudo revela que a adolescência é grupo suscetível ao desenvolvimento de lesão intra-epitelial e que estas lesões aparecem desde o final do primeiro ano de atividade sexual. Winer *et al.* (2005)³⁰ estudando jovens entre 18 e 20 anos observaram que o tempo médio de quatro meses entre a primeira infecção por HPV e a detecção de lesões cervicais, sendo de 14,1 meses o tempo para detecção de NIC2/3. Moscicki *et al.* (2002)²⁶ mostraram que 25% das jovens de 13 a 21 anos apresentaram infecção por HPV no primeiro ano de vida sexual, atingindo 70% em três anos, e dessas 25% desenvolveram LSIL neste período.

Estudos mostram que, apesar da alta frequência de anormalidades citopatológicas na adolescência, na maioria das vezes as alterações são transitórias, apresentando regressão espontânea até em casos de alto grau, com taxas variando entre 52 e 94% em 36 meses de seguimento^{14,15,18,30,31,32}. Por estes motivos, a ASCCP recomenda acompanhamento citológico nos casos de ASCUS e LSIL, ao invés de imediatamente proceder à colposcopia^{7,16,18,25}, evitando assim tratamento excessivo em adolescentes. Corroborando esta conduta, o presente estudo confirmou importante taxa de regressão do ASCUS, da LSIL e até mesmo da HSIL em dois anos de acompanhamento.

A baixa prevalência de HSIL em adolescentes descrita por alguns autores^{20,21} acarretou menor valorização das lesões cervicais em jovens, até que foi evidenciado diagnóstico de NIC2 em 23,6% daquelas que apresentaram diagnóstico citológico inicial de LSIL e também foram submetidas à colposcopia e biópsia, além da lesão histológica ser NIC2 em 52% das pacientes com diagnóstico citológico inicial de HSIL¹⁵. Estudo posterior com 501 adolescentes submetidas à colposcopia e biópsia descreveu resultados semelhantes,

identificando NIC2 em 30% das adolescentes que foram encaminhadas como LSIL ou ASC-US e, em 50% das adolescentes com HSIL¹⁹. Outro estudo demonstrou que adolescentes com ASCUS ou LSIL citológico têm respectivamente 35% e 36% de probabilidade de apresentarem NIC2/3 na biópsia, número que sobe para 50% nos casos de HSIL citológico³³. Isto reitera a descoberta de que adolescentes possam ter prevalência de NIC2 na biópsia similar ao já visto em adultas¹⁵. No presente estudo foi observado no grupo com laudo citopatológico de LSIL persistente submetido à biópsia do colo uterino, que 34,3% (12/35) dos diagnósticos citológicos de LSIL revelaram tratar-se de NIC2 no exame histológico.

Outra observação do presente estudo, diz respeito à HSIL como primeira alteração citopatológica em 8,2% da nossa amostra, sendo que 58,3% (7/12) apresentavam iniciação sexual há menos de um ano (entre três e 12 meses), sugerindo que a alteração citopatológica inicial possa realmente ter sido HSIL. Esse fato já havia sido relatado em estudo longitudinal de 618 adolescentes onde foi visto que 5% das que se tornaram HPV-positivo desenvolveram HSIL, sendo que, metade delas não apresentava LSIL anteriormente²⁶. Isso reforça a hipótese de que a doença HPV-induzida tenha na realidade, dois comportamentos distintos: um padrão proliferativo, inflamatório, que tende à regressão, e outro, no qual o genoma viral é incorporado às células do hospedeiro, gerando linhagem de células neoplásicas³⁴. Winer *et al.* (2005)³⁰ por observarem que metade dos casos de NIC2/3 ocorre em até 14 meses da infecção incidente por HPV, sugerem que a HSIL em jovens seja manifestação precoce da infecção por HPV, contrariando a teoria de que seja necessário ocorrer infecção prolongada para a progressão para HSIL.

No presente estudo observou-se que a evolução para lesões mais graves ocorreu entre 3,1 e 6,1% das LSIL, fato também observado por vários autores que referem progressão para HSIL em 3 a 7% das adolescentes com infecção por HPV persistente, embora a progressão

para câncer seja muito pequena^{13,18,35,36}. Entretanto, o achado de câncer cervical na adolescência já vem sendo relatado recentemente^{25,37}, embora os autores descrevam somente um caso em suas casuísticas. Wright *et al.* (2005)¹⁵ descreveram maior taxa de progressão para HSIL (18%) que o observado neste estudo, mas em três anos de acompanhamento o índice de regressão das LSIL (61,7%) foi semelhante ao que observamos em dois anos.

Moscicki *et al.* (2004)¹⁸ evidenciaram que nos casos em que o teste HPV permanecia positivo após 12 meses do diagnóstico de HSIL, a probabilidade de regressão em 24 meses foi de 60%, bem menor que no grupo que apresentou resolução da infecção por HPV. No entanto, não houve diferença na taxa de regressão entre as mulheres que foram biopsiadas comparadas com aquelas não biopsiadas, fato também observado no presente estudo. Acreditamos que isso possa ser justificado em função dos critérios utilizados (as lesões persistentes por um ano e as que se mostraram mais importantes à colposcopia foram biopsiadas), sugerindo tratar-se de lesões mais graves.

Como, até o momento, ainda não há método definitivo para identificar quais as LSIL que irão regredir, persistir ou progredir⁷, os resultados deste estudo mostram a importância do seguimento de adolescentes com alterações citológicas, pois evidenciamos casos de progressão das lesões, o que pode proporcionar oportunidade de tratamento a essas jovens, evitando o desenvolvimento de doença cervical invasiva.

Por outro lado, a possibilidade do tratamento cirúrgico da HSIL constituir fator de risco para o parto prematuro ainda é tema controverso. A conduta em mulheres em idade fértil deve ser cuidadosa, evitando-se excisões extensas ou profundas, visando redução da morbidade relacionada a gestações futuras^{38,39}. A observação da alta taxa de regressão da SIL em adolescentes, assim como a indefinição sobre o prognóstico do tratamento cirúrgico da

HSIL em relação ao futuro obstétrico, especialmente nas excisões extensas, justificaria a conduta conservadora na NIC2 nas adolescentes^{7,19,24,39,40}.

O benefício da conduta expectante é tratar somente as que apresentam doença persistente ou progressiva, evitando-se seqüelas ou morbidades desnecessárias, que possam estar associadas aos procedimentos terapêuticos. As desvantagens incluem a ansiedade, os custos envolvidos na repetição dos exames e o potencial de desenvolvimento de doenças avançadas naquelas que deixam de fazer o controle, assim como o adiamento do diagnóstico de lesões invasivas não suspeitadas¹² e, conseqüentemente não detectadas pela biópsia dirigida pela colposcopia^{7,41}.

Neste estudo, as adolescentes com diagnóstico histológico de NIC2 apresentaram regressão em 53,3% (8/15) e persistência em 46,7% (7/15), não havendo progressão para lesões mais graves. Corroborando esses resultados, estudo com mulheres de 18 a 67 anos, encontrou regressão espontânea da NIC2 em 45% e progressão para NIC3 em 13% em 8,4 meses, observando que houve associação entre a idade da mulher e a regressão da NIC2 (a idade média daquelas com regressão foi oito anos abaixo daquelas em que a doença persistiu ou progrediu)¹² e Chan *et al.* (2003)¹⁴ verificaram taxa de regressão das lesões de 52%, incluindo 58% de NIC2 e 47% de NIC3.

Nossa maior preocupação ao adotarmos a conduta conservadora diz respeito à perda do seguimento que constituiu a maior limitação deste estudo, mesmo tratando-se de ambulatório especializado e com abordagem diferenciada. Foi visto que 25% (3/12) das que apresentavam HSIL como primeira alteração citológica não mantiveram adesão e a perda total de seguimento foi de 33% das adolescentes portadoras de alterações citopatológicas (49/147). Este problema foi evidenciado por vários autores e estudos recentes com adolescentes relatam taxas de abandono de seguimento de 30% a 65%^{15,19,42}.

Por outro lado, o seguimento dessas adolescentes por maior período de tempo poderia mostrar resultados diferentes, talvez até maior probabilidade de regressão, como descrito em estudos com seguimento superior a 2 anos^{15,18}.

Apesar do limitado número de casos de HSIL em nossa amostra, ressaltamos que o alto percentual de regressões aponta para a possibilidade de conduta expectante. A observação em adolescentes de possibilidade de progressão das lesões semelhante, independentemente da conduta conservadora ou intervencionista¹⁹, além da maior regressão da NIC2 em mulheres mais jovens¹², reforçam a idéia de que as adolescentes devem ser mantidas sob vigilância e que a conduta expectante na NIC2 pode ser aceitável naquelas que mantêm a adesão ao seguimento, com realização de citopatologia e colposcopia semestrais, pois assim não seriam submetidas a procedimentos invasivos e sujeitas a suas complicações, como os métodos ablativos ou excisionais²⁴. Como não seria ético seguir mulheres com NIC3, não podemos saber qual a probabilidade de progressão para a doença invasiva. Quanto à NIC2, dados mais significativos poderão ser obtidos quando da realização de estudos com maior número de pacientes assim como com maior tempo de seguimento.

TABELAS

Tabela 1: Distribuição do perfil das adolescentes incluídas no estudo

Características clínico-demográficas	n= 144
Idade 1ª consulta (média/anos)	15,3±1,5
Sexarca (média)	14,8±1,6
(mediana)	15
Renda familiar: 1 4	61% (88)
Salários-mínimos 4 30	39% (56)
média	4,5±2,8
Escolaridade: fundamental	58,3% (84)
médio	41,4% (60)
Nºde parceiros (média)	2,4±3,1
(mediana)	2

Nº de gestações ≥1	24,3% (35)
Tabagismo	16% (23)
Etilismo	18,1% (26)
Drogas ilícitas	4,9% (7)

Tabela 2: História natural da SIL: seguimento citológico (G1)

Alteração citológica	Tempo de seguimento			
	Até 12 meses (n=64)		Aos 24 meses (n=46)	
ASCUS	n/total	% (IC95%)	n/total#	%(IC95%)
Regressão	7/12	58,3 (27,7-84,8)	10/11	91,0 (58,7-99,7)
Persistência*	5/12	41,7 (15,2-72,3)	1/11	9,0 (0,2-41,3)
LSIL				
Regressão	21/49	42,8 (28,8-57,8)	21/33	63,6 (45,1-79,6)
Persistência*	25/49	51,0 (36,3-65,6)	10/33	30,3 (15,6-48,7)
Progressão	3/49	6,1 (1,3-16,9)	2/33	6,1 (0,7-20,2)
HSIL				
Regressão	2/3	66,7 (9,4-99,1)	1/2	50 (1,3-98,7)
Persistência	1/3	33,3 (0,8-90,6)	1/2	50 (1,3-98,7)
Progressão	-	0	-	0

*- Inclui casos com qualquer alteração citológica no seguimento (vide texto).

- Exclui os casos que permaneceram em seguimento até um ano apenas.

LSIL - Progressão aos 12 meses (3/49): 2 casos para NIC2 que continuaram o seguimento e no final do 2º ano a biópsia do colo uterino confirmou a progressão para NIC3 e câncer. O 3º caso foi censurado após o 1º ano de seguimento.

HSIL - aos 12 meses: 2 casos com regressão para LSIL e 1 caso com persistência de HSIL. No final do 2º ano de acompanhamento, o caso de HSIL persistente foi biopsiado com diagnóstico de NIC3. Dos dois casos que haviam regredido para LSIL em 1 ano: 1 abandonou e 1 normalizou a citologia.

Tabela 3: Evolução da SIL: seguimento citológico no grupo de pacientes submetidas à biópsia no início do estudo ou durante o 1º ano do seguimento (G2)

Biópsia	Tempo de seguimento			
	Até 12 meses (n=55)		Aos 24 meses (n=46)	
NIC 1 (n=43)	n/total	% (IC95%)	n/total	%(IC95%)
Regressão	9/40	22,5 (10,8-38,4)	19/32	59,4 (40,6-76,3)
Persistência	30/40	75 (58,8-87,3)	12/32	37,5 (21,1-56,3)
Progressão	1/40	2,5 (0,06-13,1)	1/32	3,1(0,08-16,2)
NIC 2 (n=17)				
Regressão	8/15	53,3 (26,6-78,7)	10/14	71,4 (41,9-91,6)
Persistência	7/15	46,7 (21,3-73,4)	4/14	28,6 (8,4-58,1)
Progressão	0	-	0	-

No G2, o diagnóstico inicial das 60 adolescentes biopsiadas, foi: NIC1 em 43 e NIC2 em 17 adolescentes.

Referências Bibliográficas

1. Cates W Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. Sexually Transmitted Diseases 1999; 26(4 suppl): S2–S7.
2. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snuders PJF, Peto J, Meijer C, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189(1): 12-9.
3. Cancer Statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54: 8-29.
4. MS/INCA. Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer. Secretaria de atenção à saúde. Coordenação de prevenção e vigilância. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006>. Acesso em 10Fev07.
5. Richart RM. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1967; 10: 748-52.
6. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. JAMA 1989; 262(7): 931-4.
7. Wright TC, Cox T, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wilkinson EJ, for the 2001 ASCCP-sponsored Consensus Workshop. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 2003; 189(1): 295-304.
8. Östor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12(2): 186-192.
9. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998; 92: 727-35.
10. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 65: 45-53.
11. Zeferino LC, Bedone AJ, Faundes A, Oyakawa N. Duração da neoplasia intra-epitelial e do carcinoma invasor do colo uterino: estudo epidemiológico. RBGO 1998; 20: 565-9.
12. Guedes AC. Conduta expectante para mulheres com diagnóstico histológico de NIC2. Tese de Doutorado apresentada à pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), 2005. 53p.
13. Simsir A, Brooks S, Cochran L, Bourquin P, Ioffe OB. Cervicovaginal smear abnormalities in sexually active adolescents: implications for management. Acta Cytol. 2002; 46: 271-6.
14. Chan JK, Monk BJ, Brewer C, Keefe KA, Osann K, McMeekin S, Rose GS, Youssef M, Wilczynski SP, Meyskens FL, Berman ML. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for natural regression of CIN 2 and 3. Br J Cancer 2003; 89(6):1062-6.

15. Wright JD, Davila RM, Pinto KR, Merritt DF, Gibd RK, Rader JS, Mutch DG, Gao F, Powell MA. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(1): 115-20.
16. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adol Health* 2005a; 37: S3–S9.
17. Moscicki AB, Winkler B, Irwin C, Schachter J. Differences in biologic maturation, sexual behavior, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. *J Pediatr* 1989; 115(3): 487-93.
18. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK et al. Regression of low grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364 (9446): 1678-83.
19. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histological evaluation, treatment and outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 141.e1-141.e6.
20. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998;132: 277–84.
21. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chee JC, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7): 423-8.
22. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357(9271):1831–1836.
23. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EI, Solomon D. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology–sponsored Consensus Conference. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4): 340-5.
24. Moscicki AB. Conservative management of adolescents with abnormal cytology and histology. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6(1): 101-6.
25. Monteiro DLM, Trajano AJB, Silva KS, Russomano FB. Pre-invasive cervical disease and uterine cervical cancer in Brazilian adolescents: prevalence and related factors. *Cad. Saúde Pública.* 2006; 22(12): 2439-48.
26. Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S. High regression rate of LSIL in adolescents. Abstract. *Pediatric Academic Society Annual Meeting, Baltimore, 2002.*
27. Prendiville W, Cullimore J, Norman S., 1989. Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989, 96:1054-60.
28. Wright, TC, Richart, RM & Ferenczy, A, 1992. Electrosurgery for HPV-Related Diseases of The Lower Genital Tract. *A Practical Handbook for Diagnosis and Treatment by Loop*

Electrosurgical Excision and Fulguration Procedures. Arthur Vision, Inc & BioVision, Inc. New York/Quebec.

29. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society - Guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62.
30. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2005;191(5):731-738.
31. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24S3: S3/42-S3/51.
32. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, Wadell G. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995; 171(4): 1026-30.
33. Case AS, Rocconi RP, Straughn JM, Wang WJr, Roark K, Waltman EE, Warner K, Huh WK. Cervical intraepithelial neoplasia in adolescent women: incidence and treatment outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1369-1374.
34. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75(1):131-3.
35. Moscicki AB. Cervical cytology testing in teens. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005b; 17(5): 471-5.
36. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL. SEER cancer statistics review, 1973-1999. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2002.
37. Nascimento MI, Pires ES, Gil DQ, Nunes GG, Balboa V, Stasiaki FV, Cunha AA. Características de um grupo de adolescentes com suspeita de neoplasia intra-epitelia cervical. *RBGO*. 2005; 27(10): 619-26.
38. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004; 291-17: 2100-6.
39. Sampson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105:325-32.
40. Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20: 269-74.
41. Prendiville, W. Large loop excision of the transformation zone. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9(1): 189-220.
42. Vetrano G, Lombardi G, Di Leone G, Scardamaglia P, Pate G, Verrico M, Corosu R. Cervical intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence and recurrence in adolescents. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28(3): 189-92.

Capítulo IV - Considerações Finais

Após analisarmos os resultados do nosso estudo, expostos nos artigos 1 e 2, no que diz respeito às adolescentes estudadas, pudemos concluir que:

- é alta a incidência de alterações citopatológicas, especialmente nos três primeiros anos de atividade sexual (24,1%, 8% e 7,4%);
- é pequeno o intervalo de tempo decorrido entre a iniciação sexual e diagnóstico da SIL (12 meses);
- a densidade de incidência é de 4,7 casos/100 pessoas-ano;
- a lesão cervical mais incidente na adolescente é a LSIL;
- a maior parte dos casos de HSIL ocorrem no primeiro ano de atividade sexual;
- a maioria das infecções é transitória, com freqüente resolução da infecção por HPV e da lesão cervical em até 2 anos;
- a taxa de regressão varia na dependência da alteração citopatológica encontrada (22,5 a 66,7% após seguimento de um ano e 50 a 91%, após dois anos);
- como fator preocupante temos que a persistência de anormalidades em 2 anos é de 9% no ASCUS; de 30,3 a 37,5% na LSIL e de 28,6 a 50% na HSIL, enquanto a progressão da LSIL para HSIL ocorreu entre 3,1 e 6,1%.

Conforme evidenciado nas conclusões do artigo 1, a alta incidência de lesões cervicais na adolescência, justifica a especial atenção que deve ser dada à esta população, que está fora da faixa etária prioritária dos programas de prevenção, pois vem apresentando expressivas taxas de incidência de lesões pré-invasivas. No artigo 2, observamos que grande parte das lesões cervicais regridem espontaneamente, o que norteia a conduta expectante para este grupo de pacientes.

Entretanto, acreditamos ser importante avaliar cuidadosamente o grau de aderência da adolescente à assistência a ela oferecida. Neste aspecto é da maior importância contemplar o contexto sócio-familiar e cultural da adolescente, o que deverá ser levado em conta ao se eleger a conduta a ser empregada.

Outro aspecto a ser considerado é o fato de que as adolescentes, na sua quase totalidade, pretendem ter filhos no futuro. Assim, a escolha de procedimentos cirúrgicos ou traumáticos sobre o colo uterino deve ser criteriosamente avaliada.

Dessa forma, acreditamos que a assistência à adolescente portadora de lesões intra-epiteliais cervicais deve seguir protocolo que proporcione a melhor garantia de sua saúde, considerando as especificidades e complexidades de cada caso.

Referências Bibliográficas

1. American Cancer Society. Cancer prevention & early detection facts & figures 2007. Atlanta: American Cancer Society; 2007.
2. Borges ALV, Schor N. Início da vida sexual na adolescência e relações de gênero: um estudo transversal em São Paulo, Brasil, 2002. *Cad. Saúde Pública*. 2005; 21(2): 499-507.
3. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. International biological study on cervical cancer study group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst (Bethesda)* 1995; 87(11): 796-802.
4. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 191: 182-92.
5. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
6. Case AS, Rocconi RP, Straughn JM, Wang WJr, Roark K, Waltman EE, Warner K, Huh WK. Cervical intraepithelial neoplasia in adolescent women: incidence and treatment outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1369-1374.
7. Cates W Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. *Sexually Transmitted Diseases* 1999; 26(4 suppl): S2-S7.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC-2006). Workowski KA, Berman SM. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*. 2006; 55(11):1-94.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC-2007). *Vaccines and Preventable Diseases. HPV-Vaccine. Questions & Answers for the public. About the Safety and Effectiveness of the Human Papillomavirus (HPV) Vaccine*. Accessed 28Jun2007.
10. Chan JK, Monk BJ, Brewer C, Keefe KA, Osann K, McMeekin S, Rose GS, Youssef M, Wilczynski SP, Meyskens FL, Berman ML. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for natural regression of CIN 2 and 3. *Br J Cancer* 2003; 89(6):1062-6.
11. Coleman N, Birley HD, Renton Am et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 768-74.
12. Edelman M, Fox AS, Alderman Em, Neal W, Shapiro A, Silver Ej, Spigland I, Suhrland M. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in inner city Bronx adolescents: prevalence, progression and immune modifiers. *Cancer* 1999; 87(4): 184-9.
13. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, Wadell G. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995; 171(4): 1026-30.

14. Ferrari RAP, Thomson Z, Melchior R. Atenção à saúde dos adolescentes: percepção dos médicos e enfermeiros das equipes da saúde da família. *Cad. Saúde Pública* 2006; 22(11): 2491-95.
15. Ferrigno R, Faria SLCO. Prevenção de câncer cérvico-uterino: perfil das mulheres com câncer invasor. *Rev Bras Cancerol* 1992; 38(1): 29-33.
16. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. Porto Alegre: Artmed 2006. 4^a ed. 288 p.
17. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human infection. *J Can Med Assoc* 2001; 164(7):1017-25.
18. Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20: 269-74.
19. Gonçalves WC, Leonardo NDB, Serapião JJ. Influência atual do HPV na sexualidade. *Femina* 2003; 31(9): 823-5.
20. Grant LM, Demetriou E. Adolescent sexuality. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35(6): 1271-89.
21. Guedes AC. Conduta expectante para mulheres com diagnóstico histológico de NIC2. Tese de Doutorado apresentada à pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), 2005. 53p.
22. Haidopoulos D, Voulgaris Z, Protopapas A, Rodolakis A, Vlachos G, Tsetsa P, Antsaklis A. Cervical intraepithelial neoplasia in young women. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27(7):709-12.
23. Halbe HW, Halbe AFP, Ramos LO. A Saúde da Adolescente. *Rev Bras Med* 2000; 1: 20-2.
24. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367(9518): 1247-55.
25. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burd RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7):423-8.
26. Ho GYF, Studentsov Y, Hall CB, Bierman R, Beardsley L, Lempa M, Burk RD. Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. *J Infect Dis* 2002; 186:737-42.
27. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Response: natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(16):1420-1.
28. IARC (International Agency for Research on Cancer). Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. Lyon, France: IARC Press, 1995; v. 64.

29. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais, 2005. 2005 IBGE, Rio de Janeiro. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indicadoresminimos/sinteseindicais2005/pdf>. Accessed July 12, 2007.
30. Kahn JA. An update on human papillomavirus infection and Papanicolaou smears in adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2001;13 (4):303-9.
31. Kamb ML. Cervical cancer screening of women attending sexually transmitted disease clinics. *Clin Infect Dis* 1995; 20(Suppl 1): S98-S103.
32. Leite, APL. Sexualidade na adolescência: conhecimentos, atitudes e práticas dos adolescentes estudantes do município de Maceió. *RBGO* 2001; 23(2): 124.
33. Lüdicke F, Stalberg A, Vassilakos P, Major AL, Campana A. High and intermediate-risk human Papillomavirus infection in sexually active adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; 14:171-4.
34. Melo AV, Yazaki LM. O despertar do desejo. In: Secretaria de Economia e Planejamento, Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados, organizador. 20 anos no ano 2000: estudos sócio-demográficos sobre a juventude. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. 1998. p. 119-25.
35. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol.*, St. Louis 1976; 20(6): 505-9.
36. Melkert PW, Hopman E, Van den Brule AJ, Risse EK, Van Diest PJ, Bleker OP, Helmerhorst T, Schipper ME, Meuer CJ, Walboomers JM. Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993; 53(6): 919-23.
37. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 727-35.
38. Melo AV, Yazaki LM. O despertar do desejo. In: Secretaria de Economia e Planejamento, Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados, organizador. 20 anos no ano 2000: estudos sócio-demográficos sobre a juventude. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. 1998. p.119-25.
39. Ministério da Saúde. Pesquisa sobre comportamento sexual e percepções da população brasileira sobre HIV/Aids. Brasília: Coordenação de DST/Aids; 2000.
40. Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer. MS/INCA. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama – Viva Mulher. Prevenção e Detecção 2002 INCA/Ministério da Saúde, Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br/prevencao/programas/pnccum/html>. Acesso em 30Jun04.
41. Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer. MS/INCA. Secretaria de atenção à saúde. Coordenação de prevenção e vigilância. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006>. Accessed Feb 10, 2007.

42. Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer. MS/INCA. Secretaria de atenção à saúde. Coordenação de prevenção e vigilância. Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>. Acesso em 10Mai08.
43. Miranda AE, Gadelha AMJ, Szwarcwald CL. Padrão de comportamento relacionado às práticas sexuais e ao uso de drogas de adolescentes do sexo feminino residentes em Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2002. Cad. Saúde Pública. 2005; 21(1): 207-16.
44. Molano M, van den Brule AJ, Posso H, Weiderpass E, Ronderos M, Franceschi S, Meijer CJ, Arslan A, Munoz N; HPV Study Group. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. Br J Cancer 2002; 87(3): 324-33.
45. Monteiro DLM. A cérvix uterina na adolescência: estudo da prevalência e dos fatores associados ao câncer de colo uterino e suas lesões precursoras em população de adolescentes atendidas em hospital público do município do Rio de Janeiro. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
46. Monteiro DLM, Trajano AJB, Silva KS, Russomano FB. Pre-invasive cervical disease and uterine cervical cancer in Brazilian adolescents: prevalence and related factors. Cad. Saúde Pública 2006; 22(12): 2439-48.
47. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histological evaluation, treatment and outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197: 141.e1-141.e6.
48. Moscicki AB, Winkler B, Irwin C, Schachter J. Differences in biologic maturation, sexual behavior, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. J Pediatr 1989; 115(3): 487-93.
49. Moscicki AB. Infecções HPV genitais em crianças e adolescentes. Clin Obst Gin Am Norte 1996; 3: 653-74.
50. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. J Pediatr 1998;132: 277-84.
51. Moscicki AB, Grubbs B, Kanowitz S, Darragh T, Shiboski S. The significance of squamous metaplasia in the development of low grade squamous intraepithelial lesions in young women. Cancer 2000; 85(5): 1139-44.
52. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, Miller S, Clayton L, Farhat S, Broering J, Darragh T, Palefsky J. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA 2001; 285(23): 2995-3002.
53. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S. High regression rate of LSIL in adolescents. Abstract. Pediatric Academic Society Annual Meeting, Baltimore, 2002.
54. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK et al. Regression of low grade squamous intra-epithelial lesions in young women. Lancet 2004; 364 (9446): 1678-83.

55. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adol Health* 2005a; 37: S3–S9.
56. Moscicki AB. Cervical cytology testing in teens. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005b; 17(5): 471-5.
57. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 24S3 2006; S3/42-S3/51.
58. Moscicki AB. HPV infections in adolescents. *Dis Markers* 2007; 23 (4): 229-34.
59. Moscicki AB. Conservative management of adolescents with abnormal cytology and histology. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6(1): 101-6.
60. Mount SL, Papillo JL. A study of 10296 pediatric and adolescent papanicolaou smear diagnoses in Northern New England. *Pediatrics* 1999; 103(3): 539-45.
61. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virology* 2000; 19(1-2): 1-5.
62. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 518-27.
63. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111(2):278-85.
64. Murta EFC. Lesões intraepiteliais cervicais durante a gestação. Disponível em www.siiicsalud.com. Acesso 8Jun05.
65. Nascimento MI, Pires ES, Gil DQ, Nunes GG, Balboa V, Stasiaki FV, Cunha AA. Características de um grupo de adolescentes com suspeita de neoplasia intra-epitelial cervical. *RBGO*. 2005; 27(10): 619-26.
66. Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 609–614.
67. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 665-9.
68. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262(7): 931-4.
69. NCI. National Cancer Institute. Bethesda System 2001 NCI, EUA. Disponível em: <http://www.bethesda Terminology 2001.pdf>. Accessed March 20, 2003.
70. Netto AR, Ribalta JCL, Focchi J, Baracat EC. Avaliação dos métodos empregados no Programa Nacional de Combate ao Colo Uterino do Ministério da Saúde. *RBGO* 2001; 23(4):209-16.

71. Östor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 186-192.
72. Pagliusi, S. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/. Accessed October 26, 2006.
73. Perlman SE, Lubianca JN, Kahn JA. Characteristics of a group of adolescents undergoing loop electrical excision procedure (LEEP). *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16(1):15-20.
74. Pinho AA, Mattos MCFI. Validade do exame colpocitológico na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo do útero. *J Bras Patol Med Lab* 2002; 38(3): 225-31.
75. Prendiville W, Cullimore J, Norman S., 1989. Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989, 96:1054-60.
76. Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Oliveira EZ, Aldrighi JM, Neto CM. Serological detection of anti HPV 16/18 and its association with pap smear in adolescents and young women. *Rev. Assoc Med Bras* 2006; 52(1): 43-7.
77. Reagan JW, Siedemann IL, Saracusa Y. Cellular morphology of carcinoma *in situ* and dysplasia or atypical hyperplasia of uterine cervix cancer. *Cancer* 1953; 6: 224-7.
78. Richart RM. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967; 10: 748-52.
79. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75(1): 109-15.
80. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. National Cancer Institute. Bethesda, MD: Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002. Accessed August 3, 2005.
81. Ries L, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003: National Cancer Institute. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006.
82. Russomano FB. Recorrência de neoplasias intra-epiteliais cervicais tratadas pela exérese da zona de transformação em uma coorte de mulheres infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro, Brasil. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2003.
83. Sadegui SB, Hsieh EW, Gunn SW. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults. Results of data analysis of mass Papanicolaou screening of 796,337 women in the United States in 1981. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148(6): 726-9.
84. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004; 291-17: 2100-6.
85. Sampson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105:325–32.

86. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society - Guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62.
87. Schiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(6):394-8.
88. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC *et al.* The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337:76-84.
89. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286(24): 3106-14.
90. Shew ML, Fortenberry JD. HPV Infection in adolescents: natural history, complications and indicators for viral typing. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 168-174.
91. Simsir A, Brooks S, Cochran L, Bourquin P, Ioffe OB. Cervicovaginal smear abnormalities in sexually active adolescents: implications for management. *Acta Cytol.* 2002; 46: 271-6.
92. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'connor D, Prey M *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.
93. Souza JHK, Kalil IV, Leite JM, Geber S. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação interensaio e interobservadores. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26(3): 233-40.
94. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 45-53.
95. Taquette SR, Vilhena MMP, Paula MC. Sexually transmitted diseases in adolescence: study of risk factors. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(3): 210-4.
96. Taquette SR, Vilhena MMP, Paula MC. Sexually transmitted diseases and gender: a cross-sectional study with adolescents in Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Pública* 2005; 20(1): 282-90.
97. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2004; 189: 46-50.
98. Teixeira AMFB, Knauth DR, Fachel JMG, Leal AF. Teenagers and condom use: choices from young brazilians from three brazilian state capitals in their first and last intercourse. *Cad. Saúde Pública.* 2006; 22(7):1358-96.
99. Vetrano G, Lombardi G, Di Leone g, Scardamaglia P, Pate G, Verrico M, Corosu R. Cervical intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence and recurrence in adolescents. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28(3): 189-92.
100. Villa LL. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv Cancer Res* 1997; 71: 321-41.

101. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snuders PJF, Peto J, Meijer C, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12-9.
102. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2005;191(5):731–738.
103. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357(9271):1831–1836.
104. World Health Organization. Viral Cancer. [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2007 [cited 2007 sept. 04]. Available from: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/print.html.
105. Wright TC, Cox T, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ, for the 2001 ASCCP-sponsored Consensus Workshop. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 295-304.
106. Wright JD, Pinto AB, Powell MA, et al. Atypical squamous cells of undetermined significance in girls and women. *Obstet Gynecol*. 2004;103: 632-638.
107. Wright JD, Davila RM, Pinto KR, Merritt DF, Gibd RK, Rader JS, Mutch DG, Gao F, Powell MA. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol*. 2005; 106(1): 115-20.
108. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EI, Solomon D. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology–sponsored Consensus Conference. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4): 340-5.
109. Zeferino LC, Teixeira JC, Bastos JFB. Expandir a cobertura do rastreamento do câncer do colo uterino em mulheres entre 35 e 49 anos de idade é prioridade. *Femina* 2003; 31(8): 737-9.
110. zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977; 78: 1-30.
111. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst, Bethesda* 2000; 92(9): 690-8.

ANEXO 1 – FOLHA DE ROSTO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA*

Andamento do projeto - CAAE - 0047.0.008.000-05					
Título do Projeto de Pesquisa					
LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS DE BAIXO GRAU EM ADOLESCENTES - história natural, influência da gravidez e impacto na saúde reprodutiva					
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial no CONEP	Data Final no CONEP	
Aprovado no CEP	17/01/2005 11:48:17	08/03/2005 09:28:34			
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem	
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	06/12/2004 12:59:57	Folha de Rosto	FR-54799	Pesq	
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	17/01/2005 11:48:17	Lista de Checagem	0047.0.008.000-05	CEP	
3 - Protocolo Aprovado no CEP	08/03/2005 09:28:34	Processo SISNEP	058/04	CEP	

Voltar

APROVADO

Valido até 30/06/2009

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

http://dtr2002.saude.gov.br/sisnep/cep/sisnep.dll/MenuPROJ1?_action=__p.9.MenuPROJ3... 08/03/05

* estes dados foram reproduzidos do documento original enviado pelo SISNEP ao CEP/IFF em 08/03/2005

ANEXO 2 – NORMAS DO PERIÓDICO: CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA



Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais que contribuam ao estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins, como epidemiologia, nutrição, parasitologia, ecologia e controle de vetores, saúde ambiental, políticas públicas e planejamento em saúde, ciências sociais aplicadas à saúde, dentre outras.

Serão aceitos trabalhos para as seguintes seções: **(1) Revisão** – revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à saúde pública (máximo de 8.000 palavras); **(2) Artigos** – resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (máximo de 6.000 palavras); **(3) Notas** – nota prévia, relatando resultados parciais ou preliminares de pesquisa (máximo de 1.700 palavras); **(4) Resenhas** – resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras); **(5) Cartas** – crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP ou nota curta, relatando observações de campo ou laboratório (máximo de 1.200 palavras); **(6) Debate** – artigo teórico que se faz acompanhar de cartas críticas assinadas por autores de diferentes instituições, convidados pelo Editor, seguidas de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras); **(7) Fórum** – seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 12.000 palavras no total).

O limite de palavras inclui texto e referências bibliográficas (folha de rosto, resumos e ilustrações serão considerados à parte).

Apresentação do texto

Serão aceitas contribuições em português, espanhol ou inglês. O original deve ser apresentado em espaço duplo e submetidos em 1 via, fonte *Times New Roman*, tamanho 12, com margens de 2,5cm. Deve ser enviado com uma página de rosto, onde constará título completo (no idioma original e em inglês) e título corrido, nome(s) do(s) autor(es) e da(s) respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo apenas do autor responsável pela correspondência. Todos os artigos deverão ser encaminhados acompanhados de disquete ou CD contendo o arquivo do trabalho e indicação quanto ao programa e à versão utilizada (somente programas compatíveis com Windows). Notas de rodapé não serão aceitas. É imprescindível o envio de carta informando se o artigo está sendo encaminhado pela primeira vez ou sendo reapresentado à nossa secretaria.

No envio da segunda versão do artigo deverá ser encaminhada uma cópia impressa do mesmo, acompanhadas de disquete.

Colaboradores

Deverão ser especificadas, ao final do texto, quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

Ilustrações

As figuras deverão ser enviadas em impressão de alta qualidade, em preto-e-branco e/ou diferentes tons de cinza e/ou hachuras. Os custos adicionais para publicação de figuras em cores serão de total responsabilidade dos autores.

É necessário o envio dos gráficos, separadamente, em arquivos no formato WMF (Windows Metafile) e no formato do programa em que foram gerados (SPSS, Excel, Harvard Graphics etc.), acompanhados de seus parâmetros quantitativos, em forma de tabela e com nome de todas as variáveis. Também é necessário o envio de mapas no formato WMF, observando que os custos daqueles em cores serão de responsabilidade dos autores. Os mapas que não forem gerados em meio eletrônico devem ser encaminhados em papel branco (não utilizar papel vegetal). As fotografias serão impressas em preto-e-branco e os originais poderão ser igualmente em preto-e-branco ou coloridos, devendo ser enviados em papel fotográfico no formato 12x18cm.

O número de tabelas e/ou figuras deverá ser mantido ao mínimo (máximo de cinco tabelas e/ou figuras). Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse este limite.

Resumos

Com exceção das contribuições enviadas às seções *Resenha* ou *Cartas*, todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter resumo na língua principal e em inglês. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português ou em espanhol, além do *abstract* em inglês. Os resumos não deverão exceder o limite de 180 palavras e deverão ser acompanhados de 3 a 5 palavras-chave.

Nomenclatura

Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

Pesquisas envolvendo seres humanos

A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000), da World Medical Association (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>), além do atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada. Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Metodologia do artigo). Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

Referências

As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (Ex.: Silva ¹). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos *Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos* (<http://www.icmje.org>).

Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

Exemplos

Artigos de periódicos

• Artigo padrão

Até 6 autores:

Barbosa FS, Pinto R, Souza OA. Control of schistosomiasis mansoni in a small north east Brazilian community. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1971; 65:206-13.

Mais de 6 autores:

DeJong RJ, Morgan JA, Paraense WL, Pointier JP, Amarista M, Ayeh-Kumi PF, et al. Evolutionary relationships and biogeography of *Biomphalaria* (Gastropoda: Planorbidae) with implications regarding its role as host of the human bloodfluke, *Schistosoma mansoni*. *Mol Biol Evol* 2001; 18:2225-39.

• Instituição como autor

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 116:41-2.

• Sem indicação de autoria

Cancer in South Africa [Editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

• Volume com suplemento

Deane LM. Simian malaria in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87 Suppl 3:1-20.

• Fascículo com suplemento

Lebrão ML, Jorge MHPM, Laurenti R. Hospital morbidity by lesions and poisonings. *Rev Saúde Pública* 1997; 31(4 Suppl):26-37.

• Parte de um volume

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32(Pt 3):303-6.

• Parte de um fascículo

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in aging patients. *N Z Med J* 1994; 107(986 Pt 1):377-8.

Livros e outras monografias

• Indivíduo como autor

Barata RB. Malária e seu controle. São Paulo: Editora Hucitec; 1998.

• Editor ou organizador como autor

Duarte LFD, Leal OF, organizadores. Doença, sofrimento, perturbação: perspectivas etnográficas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1998.

Denzin NK, Lincoln YS, editors. *Handbook of qualitative research*. Thousand Oaks: Sage Publications; 1994.

- **Instituição como autor e publicador**

Institute of Medicine. Looking at the future of the Medicaid programme. Washington DC: Institute of Medicine; 1992.

- **Capítulo de livro**

Coelho PMZ. Resistência e suscetibilidade à infecção por *Schistosoma mansoni* em caramujos do gênero *Biomphalaria*. In: Barbosa FS, organizador. Tópicos em malacologia médica. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1995. p. 208-18.

- **Eventos (anais de conferências)**

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto; Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

- **Trabalho apresentado em evento**

Bengtson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Coangress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5.

- **Dissertação e tese**

Escobar AL. Malária no sudoeste da Amazônia: uma meta-análise [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 1994.

Outros trabalhos publicados

- **Artigo de jornal**

Novas técnicas de reprodução assistida possibilitam a maternidade após os 40 anos. Jornal do Brasil 2004; 31 jan.
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996; 21 jun.

- **Documentos legais**

Decreto no. 1.205. Aprova a estrutura regimental do Ministério do Meio Ambiente e da Amazônia Legal, e dá outras providências. Diário Oficial da União 1995; 2 ago.

Material eletrônico

- **CD-ROM**

La salud como derecho ciudadano [CD-ROM]. Memoria del VI Congreso Latinoamericano de Ciencias Sociales y Salud. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2001.

- **Internet**

Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas da saúde: assistência médico-sanitária. <http://www.ibge.gov.br> (acessado em 05/Fev/2004).

Cadernos de Saúde Pública

Rua Leopoldo Bulhões 1480
Rio de Janeiro RJ 21041-210 Brasil

cadernos@ensp.fiocruz.br

© 2007 Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

ANEXO 3 - CARTA DE APROVAÇÃO DO ARTIGO 1:
“INCIDENCE OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL LESIONS IN A POPULATION OF
ADOLESCENTS ATTENDING PUBLIC HEALTH CARE IN RIO DE JANEIRO”
PERIÓDICO: **CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA**

CSP

CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

SECRETARIA DE
CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SÉRGIO AROUCA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Rua Leopoldo Bulhões 1460
21041-210 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Telefone: (+55-21) 2508-2511
2508-2508
Telefax: (+55-21) 2508-2737
cadernos@ensp.fiocruz.br
http://www.enp.fiocruz.br/csp

Rio de Janeiro, 17 de julho de 2008.

Ilma. Sra.

Dra. Denise Leite Mala Monteiro:

Em nome do Conselho Editorial de **Cadernos de Saúde Pública**, comunicamos que o artigo de sua autoria, em colaboração com Alexandre José Baptista Trajano, Kátia Silveira da Silva & Fábio Bastos Russomano, intitulado "Incidence of Cervical Intraepithelial Lesions in a Population of Adolescents Attending Public Health Care in Rio de Janeiro", foi aprovado quanto ao seu mérito científico.

A conclusão do processo editorial de seu artigo dependerá da avaliação técnico-editorial com vistas a detectar dúvidas de formatação, referências bibliográficas, figuras e/ou tabelas. Comunicação nesse sentido lhe será enviada oportunamente.

Atenciosamente,



Carlos E. A. Coimbra Jr.
Editor

EDITORES
EDITORS

Carlos E. A. Coimbra Jr.
Mario Vinícius Vettore

EDITORES ASSOCIADOS
ASSOCIATE EDITORS

Luz Antonio B. Camacho
Luís David Castiel
Evandro de Silva Freire Coutinho
Suely F. Deslandes
Mark Drew Crossland Guimarães
Ciberto Kac
Michael Reichenthal
Iná S. Santos
Reinaldo Souza-Santos
Claudia Travassos

EDITOR DE ARTIGOS DE REVISÃO
REVIEW EDITOR

Francisco I. Bastos

EDITORA DE RESENHAS
BOOK REVIEW EDITOR

Martha Cristina Nunes Moreira

EDITORES ASSISTENTES
ASSISTANT EDITORS

Leandro Carvalho
María Fiechtakowicz
Carolina Ribeiro

EDITOR ADMINISTRATIVO
MANAGING EDITOR

Clayson Quintão Fuly

SECRETÁRIA EXECUTIVA
EXECUTIVE SECRETARY

Carla Alves

APÊNDICE 1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Linha de Pesquisa: **“Estudo da História Natural das Lesões Precursoras do Câncer do Colo Uterino”**.
2. **Objetivo:** Avaliar o tipo e a história natural das lesões precursoras do câncer de colo uterino.
3. **Projeto:** acompanhar adolescentes desde a iniciação sexual realizando exame de Papanicolaou periodicamente, visando prevenção de doenças do colo uterino e, em caso de detecção de lesões, proporcionar tratamento precoce com a finalidade de diminuir o risco inerente de evolução para neoplasia.
4. **IMPORTANTE – você não está obrigada a concordar em participar desta pesquisa.**
5. Durante todas as circunstâncias do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis (Dra. Denise Leite Maia Monteiro e Dr. Alexandre José Baptista Trajano) pela pesquisa de modo a elucidar eventuais dúvidas e apreensões. A Dra. Denise Monteiro pode ser encontrada no Hospital Cardoso Fontes, Av. Menezes Cortes 3245, Jacarepaguá, telefone 24252255 ramal 288 ou no Instituto Fernandes Figueira, Av. Rui Barbosa 716, telefone 25541700 ramal 5403, onde também poderá ser encontrado o Dr. Alexandre Trajano. Caso sobrevenha alguma consideração ou dúvida sobre a pesquisa, em especial às questões morais e éticas, favor entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa do referido Instituto.
6. É assegurada a liberdade em negar o consentimento - a qualquer momento – condição inequívoca, sem qualquer prejuízo à continuidade da assistência e ao tratamento alternativo na Instituição.
7. Direito ao sigilo - as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros médicos, conquanto não divulgada a identificação de nenhuma paciente.
8. Direito de ser atualizada sobre os resultados parciais das estimativas que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
9. Não há despesas pessoais para a participante em qualquer fase do estudo. Ao revés, não há compensação financeira relacionada à sua participação. Qualquer despesa adicional será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Em contrapartida, os pesquisadores podem vir a serem contemplados com Bolsas de Estudo, destinadas e absorvidas nos custos que norteiam a premência de uma atualização.
10. O resultado da pesquisa será divulgado através de artigos científicos em revistas, encontros, congressos ou similares.

11. Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das orientações que li ou que me foram lidas.

**Eu, -----
informei ao(a) Doutor(a) -----
o meu consentimento, ou seja, a minha decisão em participar nesse estudo. Tornaram-se compreensíveis, para mim, quais os propósitos, os procedimentos a serem praticados, seus desconfortos e riscos e as garantias confidenciais, bem como os esclarecimentos pertinentes. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, sei que novas informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação, sem prejuízo para mim.**

_____ **Data** ___ / ___ / ___

Assinatura do paciente/representante legal

Data ___ / ___ / ___

Assinatura do Pesquisador em exercício (médico, aluno de mestrado ou doutorado)

APÊNDICE 2- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nº	PRONT.	TELEFONE	ANO	IDADE	E.CIV	TAB	RFAM	ESCOL	DST ANT	MEN	SEX	GESTA	CONTRA CEPÇÃO	Nº DE PARC.	VDRL	HIV
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17																
18																

n																

APÊNDICE 2- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nº	DATA CITO1	CITO1	DATA CITO2	CITO2	DATA CITO3	CITO3	DATA CITO4	CITO4	DATA CITO5	CITO5	DATA CITO6	CITO6	DATA CITO7	CITO7	DATA CITO8	CITO8	DATA CITO9	CITO9
1																		
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		
9																		
10																		
11																		
12																		
13																		
14																		
15																		
16																		
17																		
18																		

n																		

APÊNDICE 2- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nº	DATA CITO10	CITO10	DATA CITO11	CITO11	DATA CITO12	CITO12	INTERV SEX.DIAG	DATA COLP.	COLPOSC.	DATA BIOPS	BIOPSIA	DATA CIRURGIA	CIRURGIA	LAUDO PC
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														

n														

APÊNDICE 3 – RESULTADOS COMPLEMENTARES

Tabela 2: Análise de sensibilidade (pior-melhor)

Em virtude das perdas do seguimento neste estudo, desenvolvemos análise de sensibilidade para avaliar a situação hipotética de que nenhum ou todos os casos perdidos apresentassem os desfechos de interesse em dois anos de acompanhamento. Desta forma, estimamos os percentuais de regressão, persistência e progressão, baseados no melhor e no pior contexto (análise de sensibilidade pior-melhor), cujos resultados encontram-se descritos na tabela abaixo).

	Pacientes seguidas sem biópsia	Pacientes seguidas biopsiadas	Total	Pacientes perdidas	% observado	% esperado caso não apresentassem o desfecho	% esperado caso todas apresentassem o desfecho
ASCUS (16)	11	0	11	5			
Regressão	10	0	10		10/11 (91,0)	15/16 (93,7)	10/16 (62,5)
Persistência*	1	0	1		1/11 (9,0)	1/16 (6,2)	6/16 (37,5)
LSIL (84)	33	32	65	19			
Regressão	21	19	40		40/65 (61,5)	59/84 (70,2)	40/84 (47,6)
Persistência	10	12	22		22/65 (33,8)	22/84 (26,2)	22/84 (26,2)
Progressão	2	1	3		3/65 (4,6)	3/84 (3,6)	22/84 (26,2)
HSIL (19)	2	14	16	3			
Regressão	1	10	11		11/16 (68,7)	14/19 (73,7)	11/19 (57,8)
Persistência	1	4	5		5/16 (31,2)	5/19 (31,2)	8/19 (42,2)
Progressão	0	0	0		-	-	-

Caso todas as lesões tivessem progredido, o que com base na literatura, é muito pouco provável, o percentual de progressão seria 26,2% das LSIL e 42,2% das HSIL. Neste caso, poderíamos pensar que nossos dados poderiam estar subestimados, pois haveria uma diferença de 21,8%. No entanto, ao comparamos as características clínico-demográficas nos grupos de pacientes perdidas com as que permaneceram em seguimento na tabela 3, concluímos que a única diferença encontrada entre elas se refere à idade da iniciação sexual, pois as adolescentes que deixaram de ser acompanhadas apresentaram sexarca mais tardia. Este fato contribuiria

para redução do risco de lesão e não para o aumento. Todas as demais características foram semelhantes nos dois grupos.

Devido a isto, acreditamos que estimativas obtidas no estudo sejam válidas ou poderíamos ter um cenário mais positivo, no qual a regressão da LSIL seria no máximo de 70% e a da HSIL de 73,7 %, se considerássemos não ter havido evolução ou persistência de nenhuma das lesões.

Tabela 3: Características clínico-demográficas nos grupos de pacientes perdidas e que permaneceram em seguimento

Características clínico-demográficas	Grupo estudado (n=92)	Perdas (n=49)	p
Sexarca: média	14,6 ± 1,6	15,3±1,5	0,01
mediana	15	15	
Estado civil: casadas	16,3% (9,4-25,5)	16,3% (7,3-29,6)	1,0
Renda familiar: 1 4	57,6% (46,8-67,8)	67,3% (52,4-80,0)	0,26
sm* 4 30	42,4% (32,1-53,1)	32,7 (19,9-47,5)	
média	4,5 ± 2,9	4,5±2,5	
Escolaridade: ensino fundamental	59,8% (49,0-69,9)	55,1% (40,2-69,3)	0,59
Número de parceiros: único	40,2 (30,1-50,9)	51% (36,3-65,6)	0,21
média	2,3 ± 2,3	1,8±1,2	0,15
mediana	2	1	
1ª citopatologia alterada	ASCUS: 16,3% (15)	ASCUS: 14,3% (7)	0,94
	LSIL: 76,1% (70)	LSIL: 77,6 (38)	0,9
	HSIL: 7,6% (7)	HSIL: 8,2% (4)	0,9

*salários mínimos

APÊNDICE 4 - ARTIGO 1 NA LÍNGUA PORTUGUESA

INCIDÊNCIA DE LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS EM POPULAÇÃO DE ADOLESCENTES ATENDIDAS EM SERVIÇO PÚBLICO DE SAÚDE NO RIO DE JANEIRO

O objetivo foi estimar a incidência e os tipos das alterações citopatológicas cervicais em adolescentes acompanhadas em serviço público entre 1993-2006. Estudo de coorte, tendo como critérios de inclusão: idade < 20 anos, apresentar atividade sexual, citopatologia negativa para lesão cervical na entrada do estudo ou tempo de atividade sexual < 1 ano. Os dados foram coletados de prontuários de 403 adolescentes. Foi estimada densidade de incidência e para cálculo da incidência das alterações citopatológicas referente a cinco anos de acompanhamento após atividade sexual foi utilizado o método atuarial. No primeiro ano de atividade sexual, a incidência de lesões cervicais foi 24,1% (IC95% 20-28,5). Houve redução da incidência nos quatro anos subsequentes com variação entre 3-8%. A densidade de incidência foi de 4,7 casos/100 pessoas-ano. O primeiro diagnóstico citológico anormal mostrou ASCUS em 5,5% (22) das pacientes, LSIL em 28% (113) e HSIL em 3% (12). Oito (67%) dos casos de HSIL ocorreram no primeiro ano de atividade sexual. A incidência de alterações citopatológicas é alta no início da vida sexual, sugerindo ser importante a inclusão das adolescentes sexualmente ativas no Programa de Controle do Câncer de Colo Uterino.

Palavras chave: lesão intra-epitelial cervical, Papilomavírus humano, adolescência

Introdução

Vários estudos recentes vêm sugerindo que a incidência da lesão intra-epitelial cervical é crescente na adolescência^{1,2,3}, estando diretamente relacionada à maior frequência de atividade sexual e ao aumento da incidência da infecção por Papilomavírus humano (HPV) nesta população^{4,5,6}.

A adolescência é fase de definição da identidade sexual com variabilidade de parceiros, sendo comum o sentimento de invulnerabilidade inerente a essa faixa etária que os faz pensar que nada irá acontecer com eles⁷. Tanto aspectos comportamentais relacionados às mudanças culturais quanto os de natureza biológica, atribuído à localização da zona de transformação tornando o epitélio cilíndrico endocervical mais exposto, são riscos adicionais para o aumento da vulnerabilidade das adolescentes às doenças de transmissão sexual (DST), especialmente ao HPV⁸.

Cabe salientar que a antecipação da primeira relação sexual está presente nos diferentes estratos sociais, podendo ser admitida como tendência generalizada. Estudo oficial brasileiro evidenciou que de 1984 para 1998, a idade média da iniciação sexual entre as mulheres diminuiu de 16 para 15,2 anos^{9,10}.

Apesar do câncer de colo uterino ser condição rara na adolescência¹¹, já se encontra relatado em alguns estudos^{12,13}. Em âmbito global, o colo do útero permanece como o segundo local mais comum de instalação do câncer entre as mulheres, superado apenas pela mama. Anualmente ocorrem 510 mil casos novos e 288 mil óbitos, sendo quase 80% nos países em desenvolvimento¹⁴.

O rastreamento do câncer do colo uterino pelo teste de *Papanicolaou* é efetivo e de baixo custo, contribuindo na redução de até 80% das mortes¹⁵, como ocorre em países desenvolvidos. Entretanto, embora o Brasil tenha sido um dos primeiros países do mundo a adotar este exame como rastreamento, a doença continua a ser, entre nós, grande problema de Saúde Pública, sendo comum o diagnóstico ser feito já em fase avançada da doença¹⁶.

A recomendação para o início e intervalo do rastreamento varia de acordo com o país. Os protocolos da *American Cancer Society* (ACS) e da *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomendam realização anual entre os 21 e 30

anos. Após os 30 anos, quando três testes anuais consecutivos foram negativos, o exame pode ser realizado a cada dois ou três anos^{11,17,18}. No Brasil, o Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino e da Mama (Programa Viva Mulher) desenvolve ações dirigidas às mulheres dos 25 aos 59 anos¹⁶. Portanto, as adolescentes estão excluídas de todos os programas de prevenção.

Provavelmente, a escolha desta faixa etária deveu-se ao fato da natureza transitória da infecção por HPV; à possibilidade de regressão espontânea das lesões intra-epiteliais cervicais, mesmo de alto grau em adolescentes e, à raridade do câncer nesta idade. Por estes motivos, os dados sobre a taxa de progressão da LSIL em adolescentes são limitados¹¹ e o risco de progressão da HSIL permanece desconhecido¹⁹.

A observação de que a idade média ao diagnóstico da lesão intra-epitelial HPV-induzida vem diminuindo, tendo maior frequência entre adolescentes e mulheres antes dos 30 anos^{20,21} poderá traduzir-se em aumento na incidência de câncer do colo uterino nos próximos anos, ou, pelo menos, em redução da idade em que esta condição será diagnosticada, além de maior frequência de diagnósticos e tratamentos das lesões precursoras, constituindo grande desafio no campo da Saúde Pública²².

No atendimento ginecológico a adolescentes no Ministério da Saúde/Hospital Geral de Jacarepaguá (MS/HGJ), bairro da cidade do Rio de Janeiro, Brasil, de 1993 até a presente data, constatamos diminuição da idade média da iniciação sexual nesta população, assim como ocorrência de DST e de lesões intra-epiteliais cervicais (*Squamous Intraepithelial Lesions* - SIL), incluindo casos de doença cervical pré-invasiva e até mesmo um caso de câncer cervical¹².

O objetivo deste estudo é identificar a incidência e o tipo das alterações citopatológicas cervicais em adolescentes acompanhadas em nosso ambulatório desde o

primeiro ano de atividade sexual, o que poderá servir como sinalizador da necessidade de revisão de políticas públicas voltadas às adolescentes brasileiras.

Método

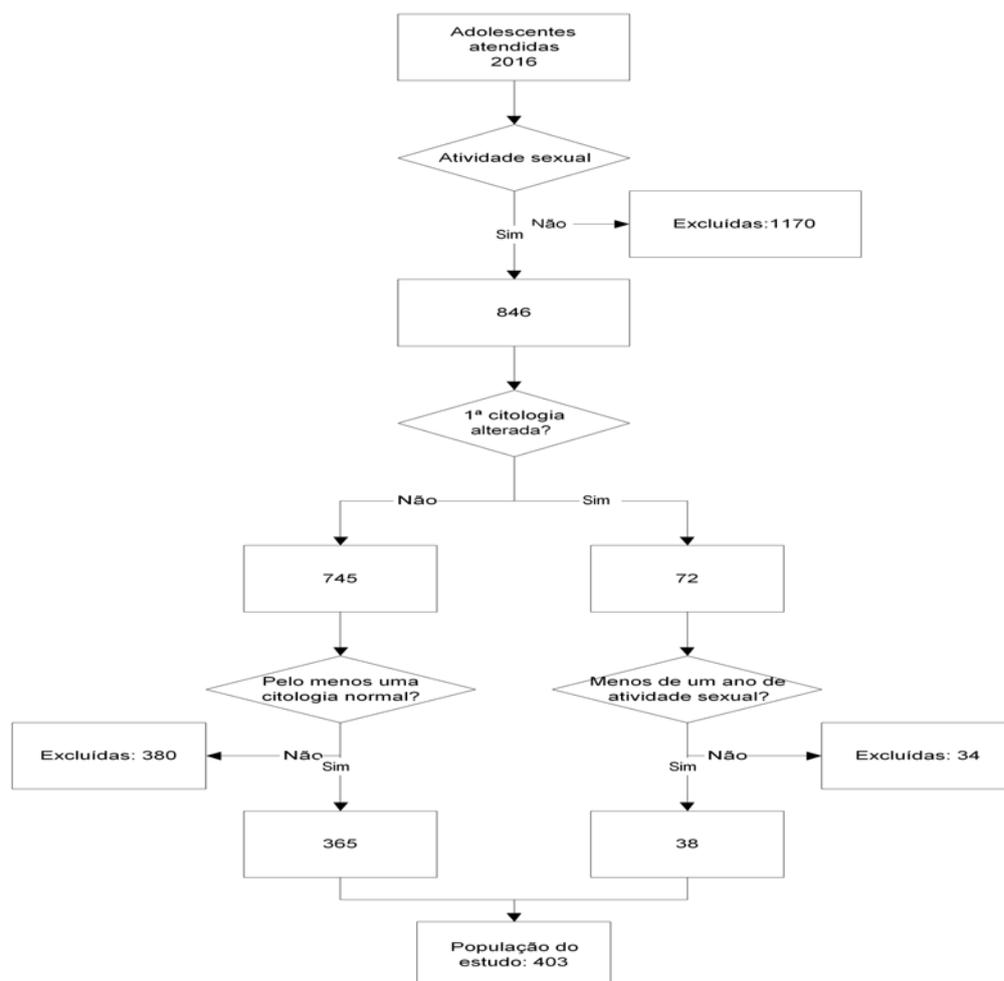
A população de estudo foi constituída pelas adolescentes do sexo feminino com idades entre 11 e 19 anos, atendidas entre 1993 e 2006 e acompanhadas por período de até sete anos no Ambulatório de Ginecologia para Adolescentes do HGJ (RJ), instituição pública de assistência secundária e terciária, pertencente ao quadro do Ministério da Saúde. O Hospital está localizado na Serra Grajaú-Jacarepaguá, situado na área programática 4 do município do Rio de Janeiro (AP 4.0), área geográfica de grande extensão, com aproximadamente 304 Km², que tem sofrido importante expansão demográfica e crescentes investimentos imobiliários acarretando importante aumento populacional.

Trata-se de ambulatório geral, no qual as jovens chegam precocemente por orientação do Setor de Atenção ao Adolescente, que funciona neste hospital desde 1991, oferecendo assistência integral e multidisciplinar aos adolescentes de ambos os sexos. Por este motivo, há grande procura por adolescentes antes da iniciação sexual (58%). Somente 20% das adolescentes atendidas na Ginecologia chegam por demanda espontânea sem ter havido o atendimento clínico prévio.

Este trabalho consiste em estudo de coorte concorrente e não concorrente com base na análise do laudo do exame citopatológico de adolescentes sexualmente ativas em acompanhamento ambulatorial específico. Para estimar a incidência de alteração citopatológica foi calculado o tamanho amostral mínimo de 246 adolescentes, baseado em incidência estimada de 20%, erro alfa de 5% e erro amostral de 4%.

Os critérios de inclusão para compor o grupo de estudo foram: ter menos de 20 anos, apresentar atividade sexual, ter sido submetida a exame citopatológico com resultado negativo na entrada do estudo e ter realizado pelo menos dois exames. Foram excluídas da pesquisa as que apresentaram primeiro exame citopatológico alterado, exceto aquelas com atividade sexual há menos de um ano, quando se considerou o tempo para o desenvolvimento da alteração como a metade do período.

Entre agosto de 1993 e dezembro de 2006, foram atendidas 2016 adolescentes na Ginecologia, entre as quais 846 eram sexualmente ativas (42%). Dentre estas, 403 preenchem os critérios e foram selecionadas para o estudo (figura 1).



Os dados foram obtidos através de análise dos prontuários onde consta ficha clínico-epidemiológica com dados demográficos (idade, estado civil, renda familiar, escolaridade e ocupação principal), fatores de risco descritos na literatura (idade de início da atividade sexual, número de parceiros sexuais, antecedentes de DST, número de gestações, idade na primeira gestação, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas e métodos contraceptivos), além do registro dos dados de exame físico ginecológico e dos laudos das citopatologias, colposcopias e histopatologias do colo uterino.

Foi obtida autorização expressa da direção do HGJ para a consulta aos prontuários das adolescentes. As que pertenciam à coorte concorrente foram esclarecidas quanto à sua participação no estudo e o seu consentimento foi obtido por termo livre e esclarecido. O estudo faz parte de uma pesquisa desenvolvida para tese de doutoramento e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz.

Todas as adolescentes foram atendidas pela investigadora principal pelo menos uma vez, sendo realizado exame ginecológico com utilização do espéculo de Collins para avaliação do canal vaginal e colo uterino, realização do teste de Schiller e colheita de material para exame colpocitológico. Os esfregaços foram preparados na forma convencional (coloração de *Papanicolaou*) e avaliados em laboratório central de grande porte denominado Seção Integrada de Tecnologia em Citopatologia (SITEC), da DIPAT – Divisão de Patologia do Instituto Nacional do Câncer. Este laboratório é considerado padrão de qualidade para o setor público no Estado do Rio de Janeiro, sendo responsável por todos os exames citopatológicos do sistema público da cidade do Rio de Janeiro e de vários municípios do Estado. Como monitoramento interno da qualidade, todas as lâminas

consideradas como positivas e 10% das negativas são reavaliadas por médico citopatologista.

Os laudos foram expressos inicialmente através da nomenclatura citológica de Richart (1967)²³ para a neoplasia intra-epitelial cervical. O Programa Viva Mulher adaptou a classificação de Bethesda (1988)²⁴, adotando as categorias ASCUS e AGUS para as atipias citológicas em que não é possível definir grau de doença, porém mantendo as categorias de alterações citológicas induzidas pelo HPV e NIC I, as quais são enquadradas na classificação de Bethesda como lesões intra-epiteliais de baixo grau (*Low-grade* SIL - LSIL). Também manteve as categorias NIC II e III, que são incluídas nessa nova classificação como lesões intra-epiteliais de alto grau (*High-grade* SIL - HSIL). No presente estudo, as alterações citopatológicas foram classificadas em ASCUS, LSIL e HSIL.

O desfecho deste estudo foi a incidência e o tipo de alteração citopatológica nos cinco primeiros anos de vida sexual, analisados por meio dos exames citopatológicos.

Os dados foram analisados estatisticamente através do programa Epi-info e, para construção da curva de Kaplan-Meier, foi utilizado o programa SPSS. As variáveis categóricas foram descritas através de proporções, enquanto que as contínuas através de médias, desvios-padrão e medianas. Foram consideradas as seguintes variáveis: idade na entrada do estudo e quando da iniciação sexual, renda familiar, escolaridade, número de parceiros, incidência de alterações citopatológicas por ano de acompanhamento após a iniciação sexual e distribuição dessas alterações.

A frequência de alterações citopatológicas foi apresentada através de dois tipos de medidas: medida de incidência-densidade e incidência acumulada. Como se trata de uma coorte aberta, utilizamos a medida de incidência-densidade, na qual cada paciente

contribuiu de forma proporcional ao seu tempo de seguimento. Para estimativa de risco de alteração citopatológica ao longo do tempo, utilizamos a análise de sobrevida pelo método atuarial. A curva de sobrevida foi construída através do método de Kaplan-Meier²⁵.

Resultados:

O grupo de estudo, constituído por 403 adolescentes, foi acompanhado por período de até cinco anos após a iniciação sexual por meio de exames citopatológicos semestrais. A idade das adolescentes na primeira consulta variou de 11 a 19 anos, com média de 15,6 anos. A iniciação sexual ocorreu em média aos 14,8 anos e a renda familiar média foi de 4,2 salários mínimos. A escolaridade foi de nível fundamental em 58,3% (235) e médio em 41,7% (168). Em relação ao estado civil, 11,4% (46) eram casadas ou viviam em companhia de cônjuge. A média do número de parceiros foi de 1,8 com mediana igual a um, sendo que 63%(254) relataram parceiro único e 30,5%(123) de 2 a 3 parceiros. História de outras DST como sífilis, hepatite C, infecção por clamídia, gonococo, herpes genital e HIV foi referida por 5,7% (23) (tabela 1).

No período de cinco anos do acompanhamento, os exames citopatológicos permaneceram normais em 63,5% (256/403). O diagnóstico citológico revelou ASCUS em 5,5% (22), LSIL em 28% (113) e HSIL em 3% (12). A maior parte das HSIL (67% - 8) ocorreu no primeiro ano de atividade sexual (tabela 2).

A incidência-densidade de alteração citopatológica foi de 4,7 casos/100 pessoas-ano (tabela 3). No primeiro ano de vida sexual, a incidência foi 24,1% (IC95% 20-28,5). Nos anos subsequentes, foi respectivamente: 8% (IC95% 5,2-11,7); 7,4% (IC95% 4,4-11,4); 3,3% (IC95% 1,1-7,5) e 4,3% (IC95% 0,9-12).

Quase a metade das adolescentes com diagnóstico de alteração no primeiro ano, já apresentavam a lesão aos seis meses de atividade sexual (gráfico 1). Na tabela 4 está descrito o cálculo da probabilidade acumulada a cada período. Observamos que, no primeiro ano de atividade sexual a incidência de alteração citopatológica é maior, sendo três vezes maior que no segundo ano. Ao considerar cinco anos de atividade sexual, a probabilidade de adquirir a alteração citopatológica ao final do quinto ano foi de 40%.

A comparação das características do grupo sexualmente ativo que não foi incluído no estudo (443 adolescentes) com as da coorte estudada (403) não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação aos dados demográficos e aos fatores de risco já descritos no método, exceto quanto ao antecedente de DST que se mostrou três vezes maior no grupo acompanhado.

Discussão

Para que sejam traçadas estratégias efetivas com a finalidade de prevenir o câncer cervical em idades mais precoces, é necessária a avaliação citopatológica desta população através de estudos longitudinais, para se conhecer o momento ideal da intervenção e os benefícios dela decorrentes. Os primeiros estudos sobre o tema apresentavam desenho transversal, não permitindo este tipo de avaliação^{20,26}. Nos últimos anos têm sido realizados estudos longitudinais com o objetivo de determinar a incidência e analisar as anormalidades citopatológicas na adolescência^{1,2,4,6}. No Brasil, como o Programa Viva Mulher não contempla esta faixa etária e o número de serviços de assistência ginecológica à adolescente é pequeno, os dados são ainda mais escassos.

Nossos resultados mostraram que em cinco anos de seguimento, 36,5% das adolescentes apresentaram anormalidades citopatológicas, valor semelhante aos verificados

em trabalhos recentes, 37% e 38% respectivamente^{4, 27}. No entanto, a incidência de lesão intra-epitelial cervical no presente estudo foi superior ao primeiro estudo referido, talvez em decorrência do grande índice de ASCUS (16,7%) apontado por aqueles autores⁴.

Esta também pode ser a explicação para alguns estudos mostrarem incidência de LSIL inferior aos nossos resultados^{3,4,28} (quadro 1). Provavelmente esta discrepância decorre do fato do diagnóstico citológico de ASCUS ser sujeito à grande variabilidade, mesmo adotando-se critérios rigorosos²⁷. Isto levanta a possibilidade de que alguns diagnósticos de SIL neste estudo, caso fossem analisados por outros autores poderiam ser categorizados como ASCUS.

Quadro 1 – Estudos publicados sobre incidência de alteração citopatológica em adolescentes

Autores	Total	ASCUS	LSIL	HSIL
Edelman et al., 1999	20,7	12,2	7,7	0,7
Moscicki et al., 2001/2002	30	Não relatado	25	5
Brown et al, 2005	37	16,7	18,5	1,9
Rama et al., 2006	20,5	11,9	7,7	0,6
Wright et al, 2005	6,4	Não relatado	5,7	0,7
Presente estudo	36,5	5,5	28	3

Verificamos que a incidência da alteração citopatológica é maior no primeiro ano de vida sexual (24,1%), declinando nos dois anos subsequentes para aproximadamente 1/3 (8% e 7,4%), isto é, se a adolescente passar o primeiro ano de vida sexual sem adquirir a alteração, nos anos subsequentes o risco de adquiri-la é muito menor. Assim como a maioria das DST, a infecção pelo HPV apresenta-se logo no início da atividade sexual^{30,31}. Portanto, a incidência é maior em faixas etárias mais jovens e, com a resolução das infecções transitórias, tende a cair em idades mais elevadas. Este achado ratifica as

recomendações para que se adotem condutas mais conservadoras na adolescência, evitando-se procedimentos mais agressivos como as cirurgias sobre o colo uterino^{1,18,32,33}.

Estudos longitudinais utilizando técnicas de detecção do DNA-HPV confirmam que as taxas de infecção por HPV são mais altas em adolescentes, mostrando prevalência de período (prevalência cumulativa) de 82% e média de 4,9 tipos diferentes de HPV⁴. Estudo prospectivo entre jovens americanas, inicialmente HPV-negativo, demonstrou infecção incidente em 34% em 24 meses³⁴ e 70% de chance de adquirir subsequente infecção por tipo diferente de HPV em 24 meses da infecção inicial⁵. Estudo semelhante mostrou que 55% das adolescentes adquiriram a infecção em três anos⁶.

Os exames citopatológicos podem apresentar discrepância com os achados histopatológicos, que são considerados padrão-ouro. Em estudo de prevalência que realizamos anteriormente com pacientes que deram origem à coorte do presente estudo, a citopatologia concordou com a histopatologia em 63,8%¹². Outros autores relataram este mesmo fato, evidenciando concordância entre os dois exames de 65,1%, 60,2% e 64% respectivamente^{35,36,37}.

A população de adolescentes que estudamos apresenta características semelhantes à população geral de adolescentes brasileiras no que se refere à idade da iniciação sexual e escolaridade. Observamos que procuram por atendimento ginecológico aos 15 anos, isto é, logo após a iniciação sexual; a idade média da primeira relação sexual é semelhante à referida por estudo oficial que revelou 15,2 anos¹⁰. Em relação à escolaridade, nossos resultados concordaram com dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD-2004), que revelou nível fundamental em 58% no Sudeste (44% no Brasil e 28% no Norte e Nordeste)³⁸.

Entretanto, percebemos diferenças no que se refere ao estado civil e renda familiar. Nossa coorte apresenta maior número de adolescentes casadas que a população do Estado do Rio de Janeiro em 2000 (7,2%) e rendimento médio mensal familiar menor que o observado no ano de 2003 neste Estado³⁸. Embora a população apresente menor renda, o que poderia significar menor acesso à informação, aos serviços de saúde e à prevenção de DST, percebe-se que este grupo tem maior facilidade de acesso à unidade de saúde por proporcionarmos abordagem diferenciada pela existência de ambulatório específico para adolescentes, o que poderia compensar a repercussão negativa da situação econômica.

Assim não nos parece ser possível a generalização dos nossos resultados para a população do Estado do Rio de Janeiro ou do Brasil como um todo. No entanto, acreditamos que possam ser generalizados para as adolescentes do município do Rio de Janeiro que procuram assistência ginecológica nos serviços públicos de saúde.

Diversos estudos epidemiológicos conduzidos nos últimos 30 anos apontaram que o risco do câncer cervical é fortemente influenciado pelo início precoce da atividade sexual e multiplicidade de parceiros^{25,34,39}. No entanto, estudo longitudinal com adolescentes e adultas jovens, embora tenha mostrado que ter um novo parceiro aumentava em 10 vezes o risco de adquirir HPV, não evidenciou associação significativa entre número de parceiros e desenvolvimento de LSIL⁶. No estudo de prevalência que realizamos anteriormente, o número de parceiros também não mostrou associação com a lesão cervical¹². No presente estudo, grande proporção das nossas adolescentes apresentou parceiro único, o que se assemelha ao estudo desenvolvido pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) que verificou média de 1,4 parceiros entre as adolescentes⁴⁰.

Importante ressaltar que a informação obtida a respeito da história sexual pode ser falha. Estudo multicêntrico com 14775 mulheres, de coortes originadas de seis países

diferentes, no qual foi avaliada a confiabilidade da informação, repetindo-se perguntas em três entrevistas com datas diferentes, demonstrou concordância das respostas sobre a idade na iniciação sexual entre 60 e 85% e a respeito do número de parceiros entre 20 e 77%. Os autores concluíram que ser portadora da infecção por HPV parece influenciar a resposta sobre o comportamento sexual o que pode alterar a magnitude do risco relativo estimado nos estudos epidemiológicos sobre DST⁴¹. Apesar da pouca consistência destas informações, acreditamos que não tenha influenciado negativa ou positivamente nossos resultados, se considerarmos o pouco tempo de vida sexual destas pacientes. No presente estudo, as adolescentes que relataram número de parceiros superior a dois (dados não mostrados), apresentaram DST em proporção duas vezes maior, o que parece indicar a coerência nesta informação.

Como limitação deste estudo, apontamos o abandono do acompanhamento ambulatorial em mais de 50% do grupo de adolescentes sexualmente ativas (443). Estas pacientes apresentaram alterações citopatológicas em 6,2% (ASCUS=1,4%, LSIL=4,3% e HSIL=0,5%), mas como não completaram o seguimento, foram excluídas do estudo, fato esse que pode ter levado à medida subestimada da incidência. No entanto, as características deste grupo com as da coorte estudada não apresentou diferença estatisticamente significativa. Em recente estudo americano, também foi observada grande perda (65%) no seguimento das adolescentes³².

Por outro lado, o fato de haver maior número de pacientes acompanhadas com diagnóstico prévio de outras DST aponta para a possibilidade de viés de seleção, que poderia superestimar a incidência de lesões no diagnóstico citológico. Como não foi possível identificar a presença do HPV por diagnóstico molecular, não foi possível correlacionar sua presença às alterações citológicas neste grupo.

Em suma, encontramos alta proporção de adolescentes com alterações citopatológicas logo no início da vida sexual, seis vezes superior à taxa verificada após cinco anos de atividade sexual, o que pode ser explicado pela alta taxa de regressão descrita por vários autores nesta faixa etária^{1,6,32}. Esta alta incidência de alterações citopatológicas logo no início da vida sexual, com maioria ocorrendo nos três primeiros anos e predominância das mais graves no primeiro ano de atividade sexual, sugere ser importante a inclusão das adolescentes sexualmente ativas no Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo Uterino.

Aliada a esta estratégia, a prevenção primária da infecção por HPV através do estímulo à utilização do condom deve ser mantida e, no momento atual, a chegada das vacinas contra o HPV poderá ser uma ferramenta importante, se integrada com os programas de triagem existentes para a detecção precoce do câncer cervical e aos programas de educação em saúde sexual para adolescentes⁴².

TABELAS

Tabela 1: Distribuição do perfil das adolescentes incluídas no estudo

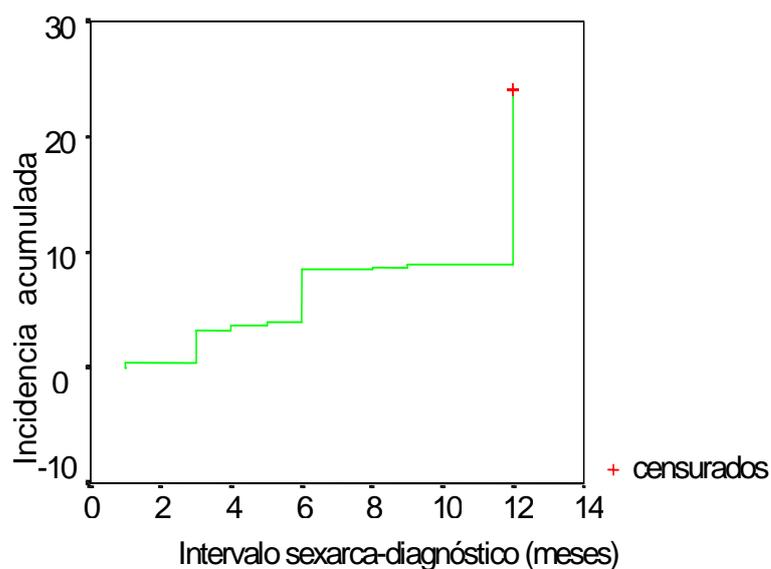
Características clínico-demográficas	% (IC95%)
Sexarca: 10 15 anos	40,9% (36,1-45,9)
15 19 anos	59,1% (54,1/63,9)
média	14,8 ± 1,5
Estado civil: casadas	11,4% (8,5-14,9)
solteiras	88,6% (85,1-91,5)
Renda familiar: 1 4 sm*	48% (43,0-53,0)
4 30	52% (47,7-57,7)
média	4,2 ± 2,8

Tabela 4: Distribuição da incidência de alteração citopatológica por ano de atividade sexual

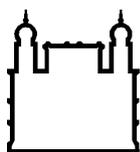
<i>Tempo de atividade sexual</i>	<i>Nº de pacientes no início do período</i>	<i>Nº de citopatologias alteradas no período</i>	<i>Perdas</i>	<i>Censuradas*</i>	<i>Incidência de alteração citopatológica IC 95%</i>	<i>Probabilidade da ocorrência da alteração citopatológica por ano</i>	<i>Probabilidade acumulada de ocorrência de lesão citopatológ. ao final de cada período</i>
1º ano	403	97	0	97	24,1 (20-28,5)	0,241	0,241
2º ano	306	24	15	39	8,0 (5,2-11,7)	0,080	0,302
3º ano	267	18	47	65	7,4 (4,4-11,4)	0,074	0,353
4º ano	202	5	98	103	3,3 (1,1 - 7,5)	0,033	0,375
5º ano	99	3	58	61	4,3 (0,9 - 12)	0,043	0,402

*Censuradas - Pacientes que já apresentaram o desfecho ou abandonaram o acompanhamento.

Gráfico 1: Probabilidade de ocorrência de alterações citopatológicas estimada pelo método de Kaplan-Meier ao longo do primeiro ano de seguimento após a iniciação sexual



APÊNDICE 5 - NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÃO OU TESE EM FORMATO DE ARTIGO



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Fernandes Figueira

Departamento de Ensino
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÃO OU TESE EM FORMATO DE ARTIGO

ELEMENTOS PRÉ-TEXTUAIS

Os elementos pré-textuais (capa, ficha catalográfica, dedicatória e agradecimentos, lista de siglas e abreviaturas, resumo, sumário, lista de quadros e figuras) devem ser os mesmos propostos para dissertação ou tese na forma tradicional, conforme normas da PGSCM apresentadas no documento *Elaboração do Trabalho Científico*.

CAPA: de acordo com as normas estabelecidas pela PGSMC, constando que se trata de dissertação e ou tese, como requisito parcial, para obtenção de título de mestre ou de doutor em Ciências.

FICHA CATALOGRÁFICA: a ser elaborada pela Biblioteca do IFF/FIOCRUZ.

RESUMO E ABSTRACT: constando os elementos contemplados na Introdução, no(s) Artigo(s) e na Conclusão. Caso seja um único artigo, o resumo da dissertação poderá ser igual ao resumo do artigo e deverá ser feito em português e em inglês. Caso tenha dois artigos, o resumo deverá contemplar o conteúdo dos dois artigos.

SUMÁRIO: compreendendo a nomeação dos capítulos e seus sub-itens, referências, anexos, apêndices com indicação de suas respectivas páginas, conforme normas da PGSC apresentadas no documento *Elaboração do Trabalho Científico*.

LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

Como a numeração dos quadros e tabelas pode se repetir em função de parte ser apresentado na revisão (no corpo da tese) e parte no artigo, sugere-se que caso isto ocorra, este item poderá ter 2 sub-itens, um de quadros, tabelas e gráficos referente à revisão e outro referente ao artigo.

ELEMENTOS TEXTUAIS

Apresentação

Como será desenvolvida a estrutura da tese, descrevendo resumidamente o conteúdo dos capítulos e discriminando para qual(is) periódico(s) o(s) artigo(s) será(ao) ou foi(ram) enviado(s).

Capítulo I - Introdução

Deverá conter a Justificativa e o Referencial Teórico. A opção pela tese ou dissertação em forma de artigo não implica numa revisão bibliográfica mais superficial do que a tese ou dissertação na forma tradicional. As referências no corpo do texto (quadro teórico) devem ter o sobrenome do autor seguido da data de publicação, entre parênteses. No caso de serem dois autores, colocar o sobrenome dos dois unidos por “e”. No caso de mais de dois colocar o sobrenome do primeiro autor seguido da expressão et al. e do ano. NÃO incluir as referências bibliográficas ao final deste capítulo.

Capítulo II - Objetivos e hipóteses do trabalho, aspectos éticos.

Objetivos: geral e específico e hipóteses do trabalho. Aspectos éticos relacionados à pesquisa (opcional, de acordo com o tipo de pesquisa realizado)

Capítulo III - Apresentação do(s) artigo(s)

O(s) artigo(s) deverá(ão) seguir as normas propostas pela revista a qual será(ão) apresentado(s). Portanto, no processo de análise e incorporação das críticas da banca prévia, o artigo deverá se ajustar a estas normas da revista. As referências, no corpo do texto, assim como a lista destas referências, colocada no final do artigo devem seguir as normas propostas pela revista.

Capítulo IV – Considerações finais

Neste capítulo, deverão ser apresentadas as conclusões do trabalho. No caso de apresentação de mais de dois artigos, deverão ser contempladas as conclusões de todos os artigos.

ELEMENTOS PÓS- TEXTUAIS

Referências bibliográficas

Neste item, deverão ser descritas em ordem alfabética todas as referências utilizadas no trabalho, incluindo, portanto, a(s) do(s) artigo(s), de acordo com as normas da PGSCM apresentadas no documento Elaboração do Trabalho Científico.

Anexos

Este item deve conter a Folha de Rosto de Aprovação do(s) Comitê(s) de Ética em Pesquisa, a(s) norma(s) dos periódico(s) para o(s) qual(is) o(s) artigo(s) foi(ram) ou será(ão) enviado(s) e outros anexos considerados pertinentes conforme definições apresentadas no documento *Elaboração do Trabalho Científico*.

Apêndices

Poderão ser incluídos também os instrumentos de coleta de dados e o termo de consentimento livre e esclarecido. Caso seja necessário, um maior detalhamento sobre a metodologia, estas informações poderão ser incluídas num apêndice intitulado “Notas metodológicas”. Poderão também ser apresentadas algumas tabelas como “Resultados complementares”.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)