

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

**LESÕES INTRAEPITELIAIS DE BAIXO GRAU E DE SIGNIFICADO
INDETERMINADO: EVOLUÇÃO, FATORES ASSOCIADOS E
CORRELAÇÃO CITO-HISTOLÓGICA**

CRISEIDE SILVA

UBERABA, MG, 2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

CRISEIDE SILVA

**LESÕES INTRAEPITELIAIS DE BAIXO GRAU E DE SIGNIFICADO
INDETERMINADO: EVOLUÇÃO, FATORES ASSOCIADOS E
CORRELAÇÃO CITO-HISTOLÓGICA**

**Tese apresentada ao Curso de Pós-
graduação em Patologia, Área de
Concentração Patologia Geral, da
Universidade Federal do Triângulo
Mineiro, como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre.**

ORIENTADOR: Dra. Renata Margarida Etchebehere

CO-ORIENTADOR: Dr. Eddie Fernando Candido Murta

Agosto, 2010

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe Yolanda e ao meu pai Ubirajara (in memoriam) por permitirem que eu realizasse o sonho da ascensão profissional e me preparasse para chegar até aqui.

A todas as pacientes que participaram deste estudo.

AGRADECIMENTOS

A Dra. Renata Margarida Etchebehere, minha orientadora, amiga, pela oportunidade, carinho, dedicação e pelo estímulo constante;

Ao Dr. Eddie Fernando Candido Murta, meu co-orientador, minha gratidão pela oportunidade e dedicação;

A Dra. Sheila Jorge Adad, pela grande compreensão e ensinamentos durante as disciplinas da Pós-graduação;

Ao Dr. Altacílio Nunes, pela realização da estatística desta tese, colaboração fundamental;

As Dras. Catarina Shaletch e Margarida Maria Fernandes da Silva Moraes, exemplos de dignidade e integridade profissional;

Aos queridos amigos Átilla Frederico Vieira, responsável pela digitação, Vaneska Alessandra Silva Gomes e Jacqueline de Oliveira, pela amizade e estímulo;

Aos queridos amigos do Laboratório Jorge Furtado, pela compreensão, estímulo e colaboração;

Ao estimado Dr. Antonio Carlos Meneses, pela dedicação, pelos ensinamentos e amizade;

A funcionária do Serviço de Patologia Cirúrgica Sueli Maria da Silva, pela amizade e imensa colaboração na separação das fichas das pacientes, elaboração do banco de dados e confecção de tabelas;

A Doris Dayrell, funcionária do Serviço de Citologia, pela colaboração na elaboração do banco de dados;

A Joana Darc das Neves Batista, funcionária do DSIM, pela colaboração na montagem do banco de dados;

Aos queridos ex-alunos e colaboradores, Juliana Reis Machado e Marcos Vinícius da Silva, pela dedicação.

A todas as pacientes que participaram deste estudo, sem as quais não poderíamos chegar até aqui;

A todos os outros funcionários da Universidade, amigos e colegas de trabalho que de alguma forma colaboraram para realização desta tese, pois não haveria espaço para tantos agradecimentos.

RESUMO

1 **Resumo**

2

3 O câncer do colo uterino ainda é uma importante causa de morbidade e mortalidade no
4 Brasil e no mundo. Sua associação com a infecção pelo HPV é bem estabelecida. Entretanto,
5 ainda existem controvérsias sobre fatores que possam estar associados a infecção pelo HPV e
6 favorecer ou proteger contra a evolução de LSIL (HPV e NIC I), ASCUS ou AGUS até HSIL,
7 verdadeiras precursoras do câncer do colo uterino. Realizamos estudo retrospectivo em 3 390
8 pacientes atendidas no Ambulatório da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da UFTM no
9 período de 1995 a 2000, com diagnóstico citológico de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS,
10 buscando avaliar a evolução das lesões para HSIL e os fatores associados. Avaliamos ainda a
11 correlação cito-histológica nas pacientes que tinham diagnóstico citológico de HSIL e biópsia
12 no mesmo período. Apenas 409 (12,06 %) das 3 390 pacientes evoluiu para HSIL; 1 432
13 pacientes tinham diagnóstico citológico de infecção pelo HPV e 336 delas (23,46 %)
14 evoluíram para HSIL; apenas 73 (3,73 %) das 1 958 pacientes sem infecção pelo HPV
15 evoluíram. *Lactobacillus sp*, tabagismo, imunodepressão e vaginose bacteriana foram fatores
16 associados com risco ou favorecimento da evolução ($p<0,05$). Único parceiro, vaginose
17 citolítica, uso de contraceptivo hormonal, *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp*, cocos,
18 paridade e idade foram fatores associados a proteção contra a evolução para HSIL. Gestação e
19 cor das pacientes foram fatores sem associação estatística com proteção ou risco de evolução.
20 Com relação a correlação cito-histológica, encontramos concordância de 74,08% nas
21 pacientes com HSIL e biópsia no mesmo período.

22

23 Palavras-chave: HPV, *Papilomavírus humano*, evolução, fatores de risco, HSIL

ABSTRACT

1 Abstract

2
3 The cervical cancer still is an important cause of morbidity and mortality in Brazil and
4 in the world. Its association with the HPV infection is well established. However, still
5 controversies exist on factors that can be associates with the HPV infection and to favor or to
6 protect against the evolution of low grade intraepithelial lesions (HPV and SIN I), ASCUS or
7 AGUS until high grade lesions, true precursors of the cervical cancer. We carry through
8 retrospective study in 3 390 patients taken care of in the Clinic of Obstetric and Gynecology
9 of the UFTM in the period of 1995 the 2000, with cytological diagnosis of HPV, SIN I,
10 ASCUS or AGUS, searching to evaluate the evolution for high grade lesions and the factors
11 associated. We still evaluate the cyto-hystologic correlation in the patients who had
12 cytological diagnosis of high grade lesion and biopsy in the same period. 409 (12, 06 %) of
13 the 3 390 patients evolved for high grade lesion; 1 432 patients had cytological diagnosis of
14 HPV infection and 336 of them (23,46 %) had evolved for high grade lesion; only 73 (3,73
15 %) of the 1958 patients without HPV infection had evolved. *Lactobacillus sp*, tobaccoism,
16 imunossupression and bacterial vaginosis had been factors associated with risk or aiding of
17 evolution ($p < 0,05$). Citolitic vaginosis, unique partner, hormonal contraceptive use,
18 *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp*, coccus, parity and age had been factors associated with
19 the protection against the evolution for high grade lesions. Gestation and color of the patients
20 had been factors without statistics association with protection or risk of evolution. With
21 regard to cyto-hystologic correlation, we find agreement of 74,08 % in the patients with high
22 grade lesions and biopsy in the same period.

23
24 Key words: HPV, *Human Papillomavirus*, evolution, risk factors, HSIL

Sumário

Lista de Ilustrações	xiv
Lista de Tabelas	xv
Lista de abreviaturas e siglas	xvi
Lista de Anexos	xviii
1. Introdução.....	19
1.1. O câncer do colo uterino	20
1.2. O Papilomavírus humano.....	22
1.3. Fatores que podem estar associados à infecção pelo HPV	28
1.3.1. A microbiota normal.....	29
1.3.2. Tabagismo	30
1.3.3. O Sistema Imune	31
1.3.4. Vaginose bacteriana.....	35
1.3.5. Contraceptivos hormonais	36
1.3.6. Parceiros Sexuais.....	37
1.3.7. Candida sp	37
1.3.8. Cocos	39
1.3.9. Trichomonas vaginalis.....	39
1.3.10. Vaginose citolítica	40
1.3.11. Gestação e paridade	41
1.3.12. Idade.....	42
1.3.13. Cor	43
1.4. A importância da citologia cérvicovaginal	43
1.5. A correlação cito-histológica	48

2. Justificativa.....	50
3. Objetivos	52
3.1. Objetivo Geral.....	53
3.1.1. Objetivos Específicos	53
4. Material e métodos	55
5. Resultados	59
6. Discussão.....	65
7. Conclusões	73
8. Figuras.....	76
9. Referências	81
10. Anexos.....	98
Anexo 1.....	99
Anexo 2.....	100
Anexo 3.....	101

Lista de Ilustrações

Figura 1. Coilocitose	77
Figura 2. Disceratócito	77
Figura 3. Neoplasia intraepitelial escamosa cervical (NIC) grau I.....	78
Figura 4. Atipias em células escamosas de significado indeterminado.....	78
Figura 5. Atipias em células glandulares endocervicais de significado indeterminado	79
Figura 6. Lesão intraepitelial escamosa cervical de alto grau	79
Figura 7. Neoplasia intraepitelial grau III em biópsia do colo uterino.....	80

Lista de Tabelas

Tabela 1. Evolução das pacientes com HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS entre 1995 e 2000 e associação com o diagnóstico de infecção pelo HPV.	61
Tabela 2. Fatores avaliados nas pacientes que apresentaram evolução ou não de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS para lesão intraepitelial de alto grau entre 1995 e 2000.	61
Tabela 3. Fatores associados com risco de evolução de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS para lesão intraepitelial de alto grau.	62
Tabela 4. Fatores associados com proteção contra a evolução de pacientes com HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS para lesão intraepitelial de alto grau.	63
Tabela 5. Fatores não associados estatisticamente com risco ou proteção contra a evolução de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS para lesão intraepitelial de alto grau.	64
Tabela 6. Correlação cito-histológica das 297 pacientes com HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS que evoluíram para lesão intraepitelial de alto grau e que tinham biópsia no Serviço no mesmo período.	64

Lista de abreviaturas e siglas

OMS - Organização Mundial da Saúde.

% - Porcento

SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade

DATASUS - Banco de Dados do Sistema Único de Saúde

INCA - Instituto Nacional do Câncer

HPV - *Papilomavírus humano*

DNA - Ácido Desoxirribonucléico

nm - nanômetro

ORF - Open Reading Frames

E - Early

L - Late

LCR - Long Central Region

URR - Upstream Regulatory Region

Pbs – pares de bases

NIC - Neoplasia Intraepitelial Cervical

µm- micrômetro

IST - Infecção Sexualmente Transmissível

NK - células natural Killer

T CD 4 - linfócito T CD4 positivo

Th - linfócito T auxiliar

T CD8 - linfócito CD 8 positivo

LAK - célula natural Killer ativada

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

VB - Vaginose bacteriana

H₂O₂ - peróxido de hidrogênio

VC - Vaginose citolítica

LSIL - Lesão Intraepitelial de Baixo Grau

HSIL – Lesão Intraepitelial de Alto Grau

ASCUS - Atipias em Células Escamosas de Significado Indeterminado

AGUS - Atipias em Células Glandulares de Significado Indeterminado

UFTM - Universidade Federal do Triângulo Mineiro

OKT6 – Antígeno expresso em timócitos

ATPase – Enzima Catalisadora da Hidrólise da Adenosina Trifosfato

HLA – DR – Complexo de Histocompatibilidade Maior, Classe II

GO – Ginecologia e Obstetrícia

X² – qui-quadrado

S 100 – Proteína S 100

Lista de Anexos

Anexo 1. Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFTM....	99
Anexo 2. Protocolo de pesquisa	100
Anexo 3. Estatística - Regressão Logística	101

1. INTRODUÇÃO

1 **1.1. O câncer do colo uterino**

2 Durante o século XX, o Brasil e o mundo passaram por profundas alterações em seus
3 perfis epidemiológicos e demográficos. Concomitante ao declínio das taxas de mortalidade
4 por doenças infecciosas, houve aumento na expectativa de vida da população e na proporção
5 de mortes por doenças crônicas. Estas transformações ocorreram ao longo das últimas
6 décadas, com padrões e intensidades distintas entre as diferentes regiões geográficas e os
7 estratos sociais dos países. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que em 2005
8 ocorreram cerca de 35 milhões de mortes por doenças crônicas no mundo, sendo que
9 aproximadamente 7,6 milhões (21,7%) decorreram de neoplasias (Boing *et al*, 2007).

10 As estatísticas de mortalidade têm sido utilizadas com frequência em estudos
11 epidemiológicos e são indispensáveis para a construção de indicadores de saúde de uma
12 população, sendo um importante instrumento para a análise dos padrões de evolução das
13 doenças. As estatísticas brasileiras passaram a ser analisadas de forma sistemática quando o
14 Ministério da Saúde criou o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Atualmente os
15 dados do SIM são disponibilizados pelo banco de dados do Sistema Único de Saúde
16 (DATASUS) através da *internet* (Ihuller, 2008).

17 No Brasil, desde o ano de 2000, as neoplasias correspondem à segunda causa de
18 morte, atrás apenas das doenças do aparelho circulatório e superando o óbito por causas
19 externas, como, por exemplo, os acidentes de trânsito. O Instituto Nacional do Câncer (INCA)
20 estimou para 2006 cerca de 234 570 novos casos de câncer no sexo masculino e 237 480 no
21 sexo feminino, sendo o câncer de mama feminino e o de próstata os mais incidentes,
22 excluindo-se os cânceres de pele não melanoma (Boing *et al*, 2007).

23 O câncer do colo uterino ainda constitui importante causa de morbidade e mortalidade
24 no Brasil, correspondendo à terceira causa de óbito por câncer em mulheres, com estimativa
25 de cerca de 4 100 casos novos por ano, encontrando-se entre as sete neoplasias mais
26 incidentes de um modo geral e as três mais incidentes no sexo feminino (INCA, 2005). O
27 câncer de colo uterino é a neoplasia maligna do trato genital feminino mais frequente, com
28 incidência variando de 5 a 42 por 100 000 mulheres por ano. O número de casos de câncer no
29 colo uterino no Brasil no ano de 2008 foi de 18 680, com um risco estimado de 19 casos por
30 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo uterino

1 é o mais incidente na região Norte (22/ 100 000 mulheres); nas regiões Sul (24/ 100 000
2 mulheres), Centro-oeste (19/ 100 000 mulheres) e Nordeste (18/ 100 000 mulheres) ocupa a
3 segunda posição; no Sudeste (18/ 100 000 mulheres) ocupa a quarta posição.

4 Em países desenvolvidos, a sobrevida média estimada para as mulheres com câncer de
5 colo uterino em cinco anos varia de 59 a 69%. Nos países em desenvolvimento, os casos são
6 diagnosticados em estágios relativamente mais avançados e, conseqüentemente, a sobrevida
7 média é menor, de cerca de 49% após cinco anos. A média mundial estimada de sobrevida em
8 5 anos é de 49% (INCA, 2009).

9 As neoplasias do colo uterino têm período de desenvolvimento longo, podendo variar
10 de 10 a 30 anos e, na maioria dos casos, desenvolve-se de forma lenta, passando por fases pré-
11 clínicas detectáveis e curáveis. É uma das neoplasias que apresenta a maior possibilidade de
12 prevenção, detecção precoce e cura, principalmente por já se conhecer os seus principais
13 fatores de risco (Sampaio, 2004).

14 Vários são os fatores de risco descritos, dentre eles o início precoce da atividade
15 sexual, a multiplicidade de parceiros sexuais, o tabagismo, a higiene íntima inadequada e o
16 uso prolongado de contraceptivos hormonais. Estudos epidemiológicos indicam uma forte
17 ligação entre o coito e a neoplasia escamosa cervical. A idade precoce no primeiro coito,
18 multiplicidade de parceiros sexuais, frequência de coito e multiparidade aumentariam o risco
19 para o desenvolvimento desta neoplasia (Murta *et al*, 1999). Estudos recentes mostram que o
20 *Papilomavírus humano* (HPV) tem papel importante no desenvolvimento das neoplasias
21 intraepiteliais cervicais (NIC)/ displasias e do carcinoma do colo uterino, estando presente em
22 cerca de 90% dos casos de câncer (Ministério da Saúde, 2007). Munoz *et al* (1994)
23 detectaram a presença da infecção pelo HPV em cerca de 85 a 95% dos casos de câncer do
24 colo uterino e Schiffman (1995) em aproximadamente 100% das pacientes.

25 O crescente interesse pelo estudo do HPV iniciou-se a partir dos trabalhos realizados
26 na década de setenta por Meisels & Fortin (1976) e por Zur Hausen (1976; 1977), que
27 demonstraram a associação do HPV com o carcinoma do colo uterino.

28 Acredita-se atualmente que o câncer do colo uterino seja o melhor exemplo de
29 neoplasia humana com etiologia infecciosa comprovada (Stoller, 2003). Sua relação com a

1 infecção pelo HPV é considerada cerca de 10 a 20 vezes maior do que entre o tabagismo e o
2 câncer de pulmão (Ministério da Saúde, 2002).

3 O HPV é reconhecidamente um vírus tumorigênico que está presente no trato genital
4 inferior feminino em cerca de 10 % das mulheres (Koutsky *et al*, 1988). Estima-se que pelo
5 menos 50% dos indivíduos sexualmente ativos irão adquirir algum tipo de HPV durante a
6 vida e que 80% das mulheres entrarão em contato com algum sorotipo até os 50 anos de
7 idade. Na maioria dos indivíduos as infecções são assintomáticas e transitórias; 70% das
8 infecções regridem em até 1 ano e, do restante, cerca de 90% em 2 anos. Apenas uma pequena
9 parcela das mulheres infectadas pelo HPV, geralmente de alto risco, progride para displasias
10 de alto grau e câncer. O tipo de HPV, a carga viral e a detecção persistente do vírus são
11 conhecidos como marcadores importantes para o risco de progressão para o câncer invasivo.
12 O tempo médio entre a infecção e a manifestação do câncer cervical é de aproximadamente 15
13 anos (Fredrizzi *et al*, 2008).

14 Nas lesões cervicais, o HPV passa de um indivíduo para o outro por contato direto,
15 sendo a via sexual o modo de transmissão mais importante, seguida da transmissão vertical
16 (da mãe infectada para o recém-nascido), no canal do parto ou pelo líquido amniótico. Outras
17 vias de transmissão têm sido apontadas menos frequentemente como, por exemplo,
18 manipulação instrumental e intervenções terapêuticas (Queiroz *et al*, 2008).

19

20 **1.2. O Papilomavírus humano**

21 O HPV é um membro da família *Papovaviridae*, que é subdividida em dois gêneros: o
22 gênero “A” representado pelos *Papilomavírus* e o “B” pelos Polyomavírus, SV40 e outros.
23 Esses gêneros são fisicamente distintos pelo tamanho de seus capsídeos, pelo peso molecular
24 dos ácidos nucléicos e por suas propriedades biológicas.

25 O HPV também é encontrado em outros grupos de animais e tem como características
26 ser espécie-específico e induzir displasia e neoplasia em seus hospedeiros (Rosenblatt *et al*,
27 2005).

1 É um DNA vírus epiteliotrófico, com partículas virais icosaédricas, não envelopadas e
2 com diâmetro aproximado de 55 nm (Villa, 1998; Stoller, 2003). É constituído por 7 900
3 pares de nucleotídeos que se dividem em aproximadamente 10 genes que codificam todas as
4 funções virais. Oito genes estão envolvidos na replicação viral e dois são responsáveis pela
5 produção do capsídeo viral (Villa, 1998).

6 O genoma do HPV é constituído por aproximadamente oito *open reading frames*
7 (ORF), possuindo pelo menos seis genes que se apresentam precocemente e dois genes
8 tardiamente, sendo denominados respectivamente de E (*Early*) e L (*Late*). A região E é
9 formada pelos genes, E1, E2, E4, E5, E6 e E7. Dentre eles, o gene E1 tem relação com a
10 replicação viral, o E2 com a transcrição e a replicação e o E4 com a maturação viral e
11 alteração da matriz intracelular. E5, E6 e E7 estão envolvidos na transformação celular. A
12 região L é formada pelos genes L1 e L2, que codificam as proteínas do capsídeo. Somando-se
13 a isso, o genoma é dotado de uma região reguladora denominada *Long Central Region* (LCR)
14 ou *Upstream Regulatory Region* (URR), variando de 400 a 1000 pbs, localizada entre as
15 regiões L1 e E6. Nessa região, existem sequências estimuladoras e repressoras da transcrição
16 viral, além de originar a replicação viral.

17 São conhecidos cerca de 120 tipos de HPV, porém aproximadamente 20% ainda não
18 estão classificados. Os tipos 1 e 2 são comumente encontrados nas verrugas palmares e
19 plantares e os de número 9, 12, 14, 15, 17, 19, 25, 36 e 40 na epidermodisplasia verruciforme.
20 Os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 60, 73 e 82 são considerados de alto
21 risco para o desenvolvimento de neoplasias no colo uterino (Rosenblatt *et al*, 2005).

22 Atualmente considera-se um novo tipo de HPV quando as sequências de nucleotídeos
23 dos genes de L1, E6 e E7 (aproximadamente 30% do genoma viral) diferir em mais de 10%
24 dos tipos conhecidos. Se esse percentual for inferior a 10%, o vírus isolado não é um novo
25 vírus e é designado como uma variante do mesmo tipo (Souto *et al*, 2005).

26 O HPV é um parasita intracelular obrigatório que infecta células mitoticamente ativas
27 da camada basal do epitélio pavimentoso do colo uterino e, a partir daí, estabelece um ciclo
28 (Richart *et al*, 1998). Isso explica a frequente origem das lesões na junção escamocolunar,
29 pois neste local há acesso imediato às células basais e parabasais do epitélio (Richart *et al*,
30 1998; Pereyra, Tacla, 2000).

1 Este processo ocorre em múltiplas etapas que envolvem tanto mudanças genéticas
2 quanto epigenéticas, culminando na ativação de proto-oncogenes e/ou inativação de genes
3 supressores do tumor. A passagem da célula pelas diversas fases do ciclo celular é controlada
4 de forma rígida por genes do ciclo celular. Uma célula maligna difere de uma célula normal
5 principalmente pela independência desse controle, sendo necessário um acúmulo de mutações
6 nos cromossomos para tal transformação (Souto *et al*, 2005).

7 A infecção pelo HPV está associada a várias lesões no trato genital feminino inferior,
8 dentre elas o condiloma acuminado, displasias e neoplasias (Franquemont *et al*, 1989). Após a
9 infecção pelo HPV, ocorre a interação entre o vírus e a célula do hospedeiro. O período de
10 incubação é variável entre duas semanas e oito meses (média de três meses), dependendo da
11 permissividade celular, do tipo viral e da imunidade da paciente (Okada *et al*, 2000).

12 As infecções causadas pelo HPV podem ser classificadas em três formas distintas:

13 - Forma Clínica: manifesta-se como lesão verrugosa (condiloma), com a superfície
14 granulosa, frequentemente múltiplas, da cor da pele, eritematosa ou hiperpigmentada; lesões
15 grandes, com aspecto em “couve-flor” e lesões menores com aspecto de pápulas, placas ou
16 filiformes também podem ser vistas. Nas mulheres geralmente estão inicialmente localizadas
17 na parte posterior do intróito vaginal, lábio menor, clitóris e lábio maior, áreas mais
18 susceptíveis a microtraumas durante o ato sexual (Rosenblatt *et al*, 2005).

19 - Forma Subclínica: essas lesões foram inicialmente descritas por Meisels e
20 colaboradores em 1977. São mais frequentes que as clinicamente evidentes e melhor
21 visualizadas através da colposcopia, após aplicação de ácido acético a 5% nas áreas suspeitas.
22 Compreendem cerca de 60 a 95% das alterações induzidas pelo HPV no trato genital feminino
23 externo e cérvix uterina e caracterizam-se pela presença de áreas difusas de alteração
24 epitelial não papilífera (Reid, Scalzi, 1985; Rosenblatt *et al*, 2005).

25 - Forma Latente: a infecção latente representa a fase durante o período de incubação
26 do vírus e pode estender-se indefinidamente assim, até a fase final, com a regressão da
27 infecção. Como o vírus não se encontra operante ou ativo nessa forma de infecção, não
28 existem alterações citológicas ou morfológicas visíveis no colo uterino decorrentes de sua
29 presença (Rosenblatt *et al*, 2005).

1 O significado biológico da forma latente é desconhecido e não se sabe quanto tempo o
2 vírus pode permanecer neste estado, nem quantos casos progredem desta forma de infecção
3 para as demais. Segundo Ferenczy (1985), a presença do HPV em tecidos normais seria a
4 responsável pela recorrência de lesões apesar do tratamento.

5 A infecção pelo HPV ocorre com maior frequência em mulheres jovens, período no
6 qual a atividade biológica celular cervical está em nível máximo, principalmente naquelas que
7 iniciam atividade sexual antes dos 18 anos de idade, em fumantes, em gestantes e em
8 mulheres com múltiplos parceiros sexuais (Bauer *et al*, 1991; Frega *et al*, 2003). É
9 considerada atualmente a doença viral sexualmente transmissível mais frequente (Okada *et al*,
10 2000).

11 Recentes estudos mostram que, em mulheres citologicamente normais, a prevalência
12 da infecção pelo HPV declina com o aumento da idade (Murta *et al*, 1997, 1998, 1999;
13 Munoz *et al*, 2000; Frega *et al*, 2003). Quanto à evolução, é descrito que o índice de
14 regressão, em mulheres com lesões condilomatosas, varia de 10 a 30% em um período de três
15 meses (Bauer *et al* 1991; Murta *et al*, 1997, 1999). Em pacientes que apresentam apenas
16 alterações citológicas induzidas pelo HPV, o percentual de regressão é maior, atingindo cerca
17 de 85% dos casos (Liaw *et al*, 1995; Murta *et al*, 1997). A regressão espontânea das NIC, de
18 maneira geral, ocorre em 17 a 65% dos casos, porém, o percentual de regressão varia
19 amplamente, dependendo do grau da displasia e da metodologia do estudo. Entretanto,
20 estudos apontam que essa taxa de regressão é menor em mulheres com displasias de alto grau
21 e em mulheres com citologias repetidamente anormais, o que sugere persistência da infecção
22 (Pereyra, Tacla, 2000).

23 Murta *et al* (1997), estudando um grupo de mulheres com alterações citológicas
24 compatíveis com infecção pelo HPV em nossa região, mostraram que essas alterações, em um
25 período médio de 4 anos, permaneceram em cerca de 13% dos casos. Todavia, não foi
26 possível determinar os fatores de risco para a persistência da infecção. Nesse estudo, a
27 probabilidade de uma paciente com citologia anterior sem sinais de infecção por HPV
28 apresentar lesão escamosa intraepitelial de alto grau foi de 0,4%. Por outro lado, 5,3% das
29 pacientes com sinais citológicos dessa infecção evoluíram para lesão de alto grau e essa
30 diferença mostrou-se estatisticamente significativa.

1 Apesar da forte associação, a evolução da infecção pelo HPV para o câncer do colo
2 uterino é considerada incomum. Somente 5 a 10% de todas as mulheres infectadas, se não
3 tratadas, podem eventualmente evoluir para neoplasia invasiva (Richart *et al*, 1998). Cerca de
4 60% das pacientes com NIC grau I apresentam regressão da lesão sem tratamento e cerca de
5 30% persistem com NIC grau I; porém, cerca de 10% apresentam progressão para lesões de
6 alto grau e somente cerca de 1% das pacientes com NIC I progride para neoplasia invasiva
7 (Lungu *et al*, 1992; Passos, 2001; Ministério da Saúde, 2002).

8 Como já citado anteriormente, as NIC de baixo grau têm alto índice de regressão,
9 porém 75% dos casos têm o mesmo diagnóstico no segundo exame citológico, mesmo que
10 tenham sido tratadas, justificando manter o controle citológico e colposcópico semestral
11 (INCA, 2000).

12 O câncer do colo uterino invasor, em mais de 90% dos casos, evolui a partir de uma
13 NIC, porém nem todas as NIC evoluem para um carcinoma invasor. É considerado uma
14 doença crônica, que decorre de mudanças intraepiteliais que podem, em um período médio de
15 5 a 6 anos, se transformar em neoplasia invasiva. Assim, a forma mais eficaz de controlar esse
16 tipo de tumor é diagnosticar e tratar as lesões precursoras e as lesões invasivas em seus
17 estágios iniciais, quando a cura é possível em cerca de 100% dos casos (INCA, 2000).

18 Naud *et al* (2000) citam que as taxas de incidência de infecção pelo HPV podem
19 alcançar índices de 30 a 40% em pacientes abaixo de 20 anos; depois dos 35 anos, a
20 incidência diminui para cerca de 10% e a infecção pelo HPV de alto risco para cerca de 5%.
21 Citam ainda que enquanto a incidência da infecção pelo HPV diminui com a idade, a do
22 câncer cervical aumenta.

23 Com relação ao diagnóstico citológico da infecção pelo HPV, Meisels, Fortin (1976) e
24 Meisels *et al* (1977) foram pioneiros e sugeriram o emprego de alterações celulares que até
25 hoje são consideradas patognomônicas da infecção pelo HPV: a coilocitose e a disqueratose
26 clássicas. Os coilócitos são caracterizados por células escamosas intermediárias e superficiais
27 com uma grande cavidade perinuclear com limite bem definido e, na periferia, citoplasma
28 denso e freqüentemente anfofílico. O núcleo pode ser único, binucleado ou multinucleado,
29 com a cromatina grumosa e hiperromática (Figura1). Disceratócitos ou disqueratócitos são
30 células escamosas maduras com citoplasma denso, refringente e orangiofílico, indicando a

1 presença de queratina ou seus precursores e com núcleo similar ao dos coilócitos (Figura 2).
2 Frequentemente se descamam em placas tridimensionais. Para o diagnóstico de NIC grau I é
3 necessário a presença de células intermediárias e/ou superficiais com cariomegalia,
4 hiper cromasia nuclear e leve aumento da relação núcleo-citoplasmática (Figura 3), geralmente
5 associadas a alterações compatíveis com infecção pelo HPV, ou seja, coilocitose e
6 disqueratose (Meisels, Fortin, 1976; Meisels *et al*, 1977; Cavaliere *et al*, 1990; Etchebehere,
7 2004; Solomon, Nayar, 2004).

8 Posteriormente, outros autores propuseram a utilização de diferentes critérios
9 citológicos, denominados de não clássicos ou menores, para aumentar a sensibilidade no
10 diagnóstico da infecção pelo HPV.

11 Em 1987, Schneider *et al* propuseram critérios denominados secundários, com base na
12 correlação com resultados da hibridização *in situ* com filtro para HPV subtipos 6, 11, 16 e 18.

13 Os critérios propostos foram coilocitose leve ou esboço de coilocitose, disqueratose
14 leve, clareamento citoplasmático, grânulos de querato-hialina e/ ou tipo querato-hialina
15 (“células em sarampo”), condensação de filamentos no citoplasma, células fusiformes,
16 hiper cromasia nuclear, bi ou multinucleação e halo perinuclear. Os autores propuseram que,
17 quando presentes 5 ou mais destes critérios, fosse diagnosticada infecção pelo HPV.

18 Segundo Cavaliere *et al* (1990), o achado de 4 ou mais critérios não-clássicos é
19 suficiente para concluir o diagnóstico de infecção pelo HPV. Entretanto, Collaço, Pinto
20 (1994) preconizaram que, para confirmar a presença do HPV, existe necessidade de pelo
21 menos dois critérios, sendo que um deles deverá ser clássico. Korobowicz *et al* (1997),
22 propuseram que quando observados mais de três critérios não clássicos poderia ser
23 diagnosticada a infecção pelo HPV.

24 Além de Scheneider *et al* (1987) outros autores sugeriram o emprego de critérios não
25 clássicos para o diagnóstico de infecção por HPV. Até hoje discute-se se o aumento da
26 sensibilidade no diagnóstico da infecção pelo HPV através do uso dos critérios secundários
27 compensa a diminuição da especificidade do exame colpocitológico. Etchebehere (2004), em
28 estudo realizado em nosso Serviço, comparando o diagnóstico citológico de infecção pelo
29 HPV utilizando os critérios não clássicos propostos por Scheneider *et al* (1987) com a captura

1 híbrida, encontrou especificidade e sensibilidade elevadas e sugeriu o emprego destes
2 critérios.

3 Aplicando critérios não-clássicos, Cavalieri *et al* (1990) descreveram elevação do
4 percentual de diagnóstico de infecção pelo HPV em 37,5 %. Carvalho e Orgakawa (2000)
5 também descrevem que a introdução de critérios não clássicos para o diagnóstico de infecção
6 pelo HPV aumenta a sensibilidade do exame citológico cérvicovaginal. Entretanto, outros
7 autores, utilizando técnicas de biologia molecular, não conseguiram provar uma relação
8 significativa entre a infecção pelo HPV e esses critérios citológicos secundários (Word *et al*,
9 1990).

10

11 **1.3. Fatores que podem estar associados à infecção pelo HPV**

12 Os fatores associados com a infecção pelo HPV podem ser classificados em
13 ambientais e não ambientais. Os comumente aceitos como ambientais são alta paridade, uso
14 prolongado de contraceptivos hormonais, fumo e infecções sexualmente transmissíveis (IST).

15 Os fatores não ambientais são aqueles relacionados com a genética e a resposta
16 imunológica do hospedeiro (Queiroz, 2007).

17 Segundo Pinto *et al* (2002), o HPV exerce um papel central na carcinogênese do colo
18 uterino. Em torno dele orbitam outros fatores que influenciam direta ou indiretamente na
19 instalação ou não de alterações no epitélio escamoso cervical que podem evoluir para o
20 câncer. Investigações sobre os mecanismos de atuação e interação desses fatores com os
21 elementos virais existem há cerca de vinte anos e, apesar disso, ainda existem muitas
22 controvérsias. Entre os fatores mais estudados estão os fatores imunológicos (resposta imune
23 local e humoral), o tabagismo, idade, gravidez, uso de contraceptivos hormonais, cor e
24 microbiologia. Todos esses fatores, em menor ou maior intensidade, parecem potencializar a
25 ação do vírus nas células hospedeiras e facilitar o desenvolvimento dos processos de
26 imortalização e carcinogênese.

27 A alta taxa de regressão espontânea da infecção pelo HPV e o pequeno percentual de
28 evolução para malignização sugerem que a infecção viral por si só não é suficiente e que
29 outras variáveis estariam envolvidas neste processo (Pinto *et al*, 2002).

30

1 **1.3.1. A microbiota normal**

2 A vagina humana é revestida por epitélio pavimentoso estratificado não ceratinizado
3 idêntico ao que recobre a ectocérvice. Geralmente não há glândulas na mucosa vaginal, à
4 exceção das glândulas de Bartholin e Skene, localizadas no intróito vaginal, próximas ao
5 orifício uretral. A secreção vaginal se origina predominantemente de transudato através do
6 epitélio vaginal, podendo ainda conter secreções cervicais, uterinas, foliculares, fluido
7 peritoneal, células epiteliais esfoliadas, bactérias e produtos bacterianos (Mehta, 1991).

8 O equilíbrio do ecossistema vaginal é mantido por complexas interações entre a
9 microbiota vaginal dita normal, os produtos do metabolismo microbiano, o estado hormonal e
10 a resposta imune (Zhou *et al*, 2004).

11 A vagina é habitada por numerosas bactérias de espécies diferentes que vivem em
12 harmonia e que por isso são consideradas comensais, mas que podem, em situações especiais,
13 tornarem-se patogênicas.

14 No curso da evolução da humanidade, houve o desenvolvimento de numerosos
15 mecanismos de proteção vaginal. Ao mesmo tempo, os microrganismos foram capazes de
16 elaborar artifícios para penetrar nesse ecossistema (Oleszczuk e Keith, 2000).

17 Os *Lactobacillus sp* são a espécie bacteriana predominante no meio vaginal,
18 determinando o pH ácido (3,8 a 4,5), que inibe o crescimento de várias outras bactérias que
19 potencialmente poderiam ser nocivas à mucosa vaginal.

20 As concentrações de lactado, succinato, interleucina 1 beta, interleucina 8, fator
21 inibidor de leucócitos e receptores agonistas de interleucina 1 parecem definir a homeostase
22 do meio vaginal, em que há predomínio de *Lactobacillus sp*, associada a quantidades
23 apropriadas destes mediadores (Donders *et al*, 2000).

24 Por outro lado, o conteúdo vaginal em que existe ausência ou baixa concentração de
25 *Lactobacillus sp* pode associar-se à processos patogênicos (Soper, 1999). Portanto, a
26 microbiota vaginal tem papel importante na eclosão de doenças (vaginose bacteriana (VB),
27 vaginose citolítica (VC) e outras IST), assim como na manutenção de um trato genital
28 saudável. Além disso, o fluido vaginal tem atividade seletiva antimicrobiana contra espécies

1 bacterianas não residentes. Estudos clínicos têm demonstrado associação entre a ausência de
2 *Lactobacillus sp* produtores de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e alta prevalência de gonorréia,
3 vaginose bacteriana e de contaminação pelo HIV (Royce *et al*, 1999).

4 Sendo predominantemente aeróbicos, os *Lactobacillus sp* são produtores de H₂O₂. Em
5 mulheres na menacme, as células epiteliais vaginais, ricas em glicogênio, ao ser estimuladas
6 pelos estrógenos, decompõem-se em monossacarídeos que são convertidos em ácido láctico
7 pelos *Lactobacillus sp* (Huggins, Prete, 1981).

8 Entretanto fatores extrínsecos podem alterar o ecossistema vaginal. O uso de
9 antibióticos de amplo espectro, uso indiscriminado e frequente de duchas vaginais higiênicas
10 e, teoricamente, o sêmen, seja por ser meio alcalino, seja por estimular a mucosa ou mesmo
11 por introduzir bactérias estranhas ao ambiente vaginal, são fatores associados a alterações da
12 microbiota vaginal (Giraldo *et al*, 2005).

13

14 **1.3.2. Tabagismo**

15 Dentre os fatores ambientais associados ao HPV de fundamental importância na
16 sociedade moderna pela popularização e interesse econômico, está o tabagismo. Sua
17 importância na oncogênese já é conhecida e alta concentração de derivados do tabaco como a
18 nicotina têm sido observada no meio cervical (Sasson *et al*, 1985).

19 O hábito de fumar tem sido relacionado com maior incidência e persistência da
20 infecção pelo HPV e evolução para displasia, carcinoma *in situ* e neoplasia invasiva. A
21 persistência da infecção pelo vírus, aparentemente relacionada com o fumo, parece estar
22 diretamente relacionada com o desenvolvimento do câncer do colo uterino (Murta *et al*,
23 2001).

24 Os dois mecanismos principais pelo qual o hábito de fumar contribui para a
25 oncogênese cervical são a exposição direta do DNA das células epiteliais cervicais a nicotina
26 e a cotidina e a metabólitos esperados a partir de reações com hidrocarbonetos policíclicos e
27 aminas aromáticas, outros componentes da fumaça do cigarro. Um segundo mecanismo que
28 pode explicar a carcinogênese relacionada ao tabagismo é a imunossupressão. Uma
29 diminuição do número de células de Langerhans na cérvix de fumantes foi observada por
30 alguns autores (Pinto *et al*, 2002). Acredita-se que o tabaco e seus derivados podem induzir

1 diversas alterações no sistema imunológico, principalmente nas células *natural killer* (NK) e
2 nas células de Langerhans (Sasson *et al*, 1985; Barton *et al*, 1988). As células de Langerhans
3 são importantes componentes do sistema de vigilância imunológica celular, pois são
4 apresentadoras de antígenos e ativam especificamente os linfócitos T - CD4 . A apresentação
5 antigênica começa a partir da captura dos antígenos pelas células de Langerhans, sendo então
6 associados às moléculas do complexo de histocompatibilidade principal e, a seguir, expostas a
7 linfócitos T específicos (Vargas-Linares, 1989). Essas células estão localizadas
8 principalmente nas camadas basais e intermediárias do epitélio escamoso. Na camada basal,
9 apresentam citoplasma abundante e raros dendritos (fase indiferenciada), ao passo que na
10 camada intermediária, o citoplasma é escasso e distribuem seus prolongamentos dendríticos
11 aos vasos do estroma subepitelial. Assim, parece que há tanto a migração dessas células
12 quanto contato com as células endoteliais dos vasos (Morelli *et al*, 1992).

13 O fumo e seus derivados aumentam a densidade de células de Langerhans
14 arredondadas ou alongadas e com poucos dendritos e a interrupção do hábito de fumar faz
15 surgir células dendríticas bem desenvolvidas (Zeid & Muller, 1995). Alterações semelhantes
16 também foram descritas por Barton *et al* (1988) em biópsias do colo uterino com lesão
17 intraepitelial de baixo grau. Comprovando a importância dessa resposta imunológica,
18 verificou-se em pacientes com carcinoma cervical alterações nas células de Langerhans,
19 linfócitos T - CD4, células natural Killer e linfócitos B (Hachisuga *et al*, 2001).

20

21 **1.3.3. O Sistema Imune**

22 A resposta imune contra tumores é formada pela interação entre os tipos celulares que
23 irão mediar a imunidade inata, não específica, e a imunidade adaptativa (antígeno-específica).
24 A imunidade inata reconhece alterações como a invasão de microrganismos e colabora com a
25 resposta imune adaptativa (Menegaz *et al*, 2007).

26 O sistema imune é formado principalmente por células do sistema hematopoiético, que
27 se diferenciam a partir de células pluripotentes da medula óssea, sob ação de citocinas e de
28 fatores de crescimento em células da linhagem mielóide, responsáveis pela imunidade inata, e
29 células da linhagem linfóide, responsáveis em parte pela imunidade adaptativa.

30 As células da linhagem linfóide podem ser divididas em linfócitos B e T. Os linfócitos B
31 possuem a capacidade de reconhecer especificamente o antígeno e se diferenciar em

1 plasmócitos, que são células secretoras de anticorpos, responsáveis pela imunidade humoral.
2 Os linfócitos T são divididos em dois grupos: auxiliares (Th ou T CD4) e citotóxicos (TCE ou
3 T CD8) (Menegaz *et al*, 2009).

4 Os linfócitos Th auxiliam e coordenam a resposta imune secretando citocinas e
5 mediadores capazes de ativar células, como os macrófagos, pela síntese e secreção de
6 citocinas. Os linfócitos T citotóxicos também potencializam a resposta humoral por participar
7 da ativação dos linfócitos B, além de coordenar a atuação e durabilidade das células T CD8
8 positivas citotóxicas pela síntese e secreção de citocinas. Os linfócitos T citotóxicos, as
9 células NK e as NK ativadas (LAK) reconhecem e induzem a morte de células tumorais ou
10 infectadas por vírus pela secreção de grânulos tóxicos.

11 Sabe-se que a resposta imune a tumores não é realizada apenas pela resposta imune
12 inata ou somente pela adaptativa, mas por todos os aspectos da imunidade, que passam pelo
13 processo de ativação de células específicas, que são imprescindíveis para uma resposta mais
14 específica contra o tumor, ativadas juntas ou coordenadas e que seriam capazes de resultar em
15 uma resposta efetiva de rejeição ao tumor (Menegaz *et al*, 2007). O estado imunológico é um
16 fator de primordial importância, visto que nas pacientes imunodeprimidas, a carcinogênese
17 genital induzida pelo HPV se estabelece de maneira súbita em relação às imunocompetentes
18 (Barcelos, 1999).

19 Vários estudos indicam forte relação entre a progressão neoplásica relacionada a
20 infecção pelo HPV e o sistema imunológico. A exposição direta das oncoproteínas do HPV ao
21 sistema de defesa das imunocompetentes decorreria de pequenas abrasões ou solução de
22 continuidade do epitélio, além de necrose celular no tecido.

23 A resposta imune no colo uterino também pode ser subdividida em resposta imune
24 celular ou humoral.

25 Com relação à resposta imune celular, a presença de células mononucleares,
26 principalmente linfócitos T - CD4 positivos e macrófagos, tem sido demonstrada em infecção
27 pelo HPV em regressão (Stanley *et al*, 1994).

28 Buscando fatores imunológicos atuantes, os autores têm estudado linfócitos T - CD4
29 positivos, T - CD8 positivos e as células de Langerhans, responsáveis pelo reconhecimento
30 das células infectadas pelo HPV (Al-Saleh *et al*, 1998). As células de Langerhans são
31 componentes importantes no sistema de vigilância imunológica (Poppe *et al*, 1998). São

1 células apresentadoras de antígenos localizadas no terço basal do epitélio escamoso entre as
2 células epiteliais, que ativam linfócitos e exercem ações citotóxicas e fagocíticas diretas
3 típicas de macrófagos. As células de Langerhans, por sua citoarquitetura e localização
4 intercelular no terço basal do epitélio escamoso, seriam as responsáveis pela apresentação
5 antigênica (Vargas-Linares, 1989). Evidência de depressão imunológica, com diminuição no
6 número de células de Langerhans, tem sido demonstrada em estudos das lesões induzidas pelo
7 HPV (Palaoro *et al*, 2002).

8 Durante o desenvolvimento de uma infecção viral ou de um tumor, inicia-se a ativação
9 dos linfócitos T após a apresentação dos antígenos ao sistema imunológico. Após a fagocitose
10 pelas células de Langerhans, o antígeno é processado, associado às moléculas do complexo de
11 histocompatibilidade principal e, a seguir, exposto a linfócitos T específicos (Austyn, 1987).

12 Como evidência da importância das células de Langerhans junto ao sistema de
13 imunovigilância antitumoral, observou-se que a sua depleção está associada ao aumento da
14 incidência de tumores do epitélio escamoso, em pacientes submetidas a irradiação ultravioleta
15 e a corticoterapia (Belsito *et al*, 1982).

16 Tay *et al* (1987), ao estudarem as células de Langerhans com diversos marcadores,
17 observaram tanto nas infecções pelo HPV quanto nas NIC, redução do seu número em 60%,
18 utilizando marcadores OKT6, ATPase e HLA-DR. Por outro lado, havia depleção completa
19 de células S 100 positivas. Estes achados sugerem que a depleção seletiva de células S 100
20 positivas pode ser causa de imunodeficiência localizada.

21 Connor *et al* (1999) também encontraram redução significativa de células de
22 Langerhans S100 positivas tanto na infecção pelo HPV como em NIC, sugerindo que a
23 infecção pelo HPV de algum modo inibe a migração ou a maturação dessas células.

24 Na cérvix uterina, a frequência de células de Langerhans na mucosa é inversamente
25 proporcional ao grau de severidade das lesões. A falta ou diminuição dessas células
26 apresentadoras de antígenos pode resultar em ausência de uma resposta imunológica ou no
27 desencadeamento de uma resposta ineficiente (Duggan-Keen *et al*, 1998).

28 A resposta imune local parece ser muito importante para o desenvolvimento e
29 progressão das lesões cervicais, principalmente em um estágio inicial do processo
30 carcinogênico. Uma diminuição no número de células de Langerhans nas lesões de baixo grau

1 em fumantes e gestantes foi observada, fatores associados a uma maior incidência de infecção
2 pelo HPV (Borton *et al*, 1989).

3 Maluf *et al* (2008) demonstraram forte expressão de linfócitos CD3 positivos em
4 pacientes previamente conizadas por NIC III e com recorrência da doença, sugerindo que esse
5 fator seja de fundamental importância para a evolução e recorrência das lesões.

6 Quanto à resposta imune humoral, associação entre anticorpos contra o HPV e
7 doenças relacionadas ao vírus foi estabelecida por diversos autores. A maioria desses estudos
8 baseou-se em antígenos sintéticos ou que se assemelham na função e imunogenicidade as
9 proteínas do HPV. Têm sido encontrados anticorpos contra o capsídeo viral e algumas
10 proteínas virais de expressão precoce em uma proporção significativa de pacientes com lesões
11 benignas e malignas relacionadas com o HPV (Stanley *et al*, 1994).

12 A resposta imune celular, principalmente a que é regulada para T - CD4 parece ter
13 papel importante na cura da infecção pelo HPV. A prevalência de alterações celulares pré-
14 neoplásicas é alta em pacientes com comprometimento imunológico, como transplantados
15 renais ou indivíduos infectados pelo Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV) e com a
16 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (Camara, 2003).

17 A epidemia da SIDA ainda é importante causa de morbidade. Segundo a OMS, até
18 dezembro de 2007 estavam infectadas no mundo, cerca de 33,2 milhões de pessoas; um terço
19 das pessoas infectadas encontrava-se na América Latina e vivia no Brasil. Em 2005, estimou-
20 se que 620 mil indivíduos estivessem infectados pelo HIV no Brasil (Ministério da Saúde,
21 2006). Estudos têm demonstrado que, na população com SIDA, existe um risco aumentado de
22 doenças cervicovaginais, incluindo uma prevalência aumentada de infecção pelo HPV e NIC.
23 O aumento na incidência de neoplasias cervicais do trato genital inferior em mulheres
24 infectadas pelo HIV fez com que o carcinoma do colo uterino fosse incluído entre as
25 condições definidoras de SIDA (Ministério da Saúde, 2008).

26 Cameron *et al* (2007) relataram uma relação direta entre a prevalência aumentada de
27 infecção pelo HPV e neoplasia no grupo de pacientes com SIDA e graus severos de
28 imunossupressão. A relação entre HIV, HPV e o desenvolvimento de lesões precursoras do
29 câncer cervical é complexa e ainda não compreendida. Além da imunossupressão,
30 fundamental nesta interação, o comportamento sexual de risco pode predispor à aquisição de
31 ambas as infecções, dificultando o estudo da relação causa e efeito (Petry *et al*, 1994).

1

2 **1.3.4. Vaginose bacteriana**

3 A VB é considerada atualmente a infecção vaginal de maior prevalência em mulheres
4 na fase reprodutiva. Foi originalmente descrita por Gardner e Duks em 1995 como uma
5 vaginite não específica, caracterizada por secreção vaginal abundante, acinzentada, com odor
6 fétido, pH mais elevado que o normal e mínima inflamação local, tendo como agente causal a
7 *Gardnerella vaginalis* (Adad *et al*, 1998; Wanderley *et al*, 2001; Alborghetti Nai *et al*, 2007).

8 A prevalência é estimada entre 25 e 36% das mulheres que procuram o atendimento
9 ginecológico, podendo provocar secreção vaginal com odor fétido característico ou, em
10 alguns casos, ser assintomática (Diaz *et al*, 1985). A vaginose bacteriana parece resultar de
11 uma alteração da microbiota vaginal, com o crescimento de bactérias anaeróbicas e redução
12 dos lactobacilos. Os microrganismos envolvidos incluem *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma*
13 *urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, espécies de *Mobiluncus*, espécies de *Pretovella* e outros
14 anaeróbios (Frega *et al*, 1997; Alborghetti Nai *et al*, 2007).

15 Esta infecção é diagnosticada quando três dos quatro seguintes critérios estiverem
16 presentes: pH vaginal maior que 4,5, presença de “*clue cells*” ou células-alvo no fluído ou
17 esfregaço vaginal, secreção fluida cinza ou branca ou teste com KOH positivo. Embora a
18 citologia cervicovaginal não seja o exame de escolha para a avaliação da microbiota vaginal,
19 este exame apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 97% para detecção de
20 vaginose bacteriana (Coppolillo *et al*, 2003).

21 O fato de diversos autores terem observado modificação no microambiente vaginal na
22 fase proliferativa do ciclo menstrual e conseqüentemente maior predisposição à VB recorrente
23 nessa fase, sugere que a perda da barreira cervical durante a menstruação ou modificações
24 cíclicas hormonais poderiam estar ligadas à patogênese da VB (Korn *et al*, 1998).

25 A VB é conceituada hoje como uma alteração da microbiota vaginal em que os
26 lactobacilos, normalmente predominantes, são substituídos principalmente por abundantes
27 bactérias anaeróbicas estritas e facultativas, podendo também ser admitidos padrões
28 intermediários de microbiota vaginal em que os microrganismos anaeróbicos e lactobacilos
29 coexistem. Como há grande prevalência da VB em mulheres em idade reprodutiva e na
30 menopausa, existem controvérsias quanto a esta condição estar ou não relacionada à atividade
31 sexual ou ao padrão hormonal (Wanderley *et al*, 2001).

1 Alterações da microbiota vaginal sugestivas de VB ocorrem com frequência
2 significativamente maior entre as mulheres com anormalidades citológicas cervicais. Há
3 também associação significativa entre o DNA do HPV e microbiota indicativa de VB. Alguns
4 estudos sugerem que a VB também pode ter um papel importante no desenvolvimento das
5 neoplasias cervicais devido às nitrosaminas oncogênicas produzidas pelas bactérias
6 anaeróbicas e, ainda, devido ao estímulo para a produção de citocinas, como a interleucina 1B
7 (Discassiati *et al*, 2004).

9 **1.3.5. Contraceptivos hormonais**

10 O uso de contraceptivos hormonais destaca-se por sua repercussão social e econômica.
11 Atualmente, milhões de mulheres no mundo usam contraceptivos hormonais, incluindo os
12 anticoncepcionais orais e progestágenos de longa ação, como o acetato de
13 medroxiprogesterona injetável e implantes subdérmicos de levogestrel (Harper *et al*, 1994).
14 Os anticoncepcionais orais, tanto combinados trifásicos quanto os de baixa dosagem, estão
15 associados ao aumento da transcrição do HPV (Vandenyelde, Van Beers, 1992). Segundo
16 alguns autores, o uso de contraceptivos hormonais por mais de cinco anos eleva o risco de
17 desenvolver lesão intraepitelial de alto grau em pacientes com infecção HPV (Negrini *et al*,
18 1990).

19 Para alguns autores, o contraceptivo hormonal parece ser importante fator na
20 etiopatogênese do câncer do colo uterino se o uso ocorrer antes do completo desenvolvimento
21 do trato genital feminino, isto é antes dos 17 anos de idade (Daling *et al*, 1996). Demonstrou-
22 se ainda que o risco para desenvolvimento de adenocarcinoma *in situ* do colo uterino está
23 aumentado para as mulheres com longo tempo de uso destes medicamentos (mais de 12 anos)
24 (Madeleine *et al*, 2001).

25 Alguns estudos sugerem que os contraceptivos hormonais atuam como cofatores,
26 juntamente com alterações genéticas e alguns tipos de HPV, na transformação de células e na
27 progressão das lesões de baixo para alto grau (Pater *et al*, 1990). Murta *et al* e Mosciski *et al*
28 (1990) demonstraram que o uso deste método contraceptivo não é um fator para persistência
29 infecção pelo HPV. Outro questionamento que por vezes é feito é se as usuárias dos
30 contraceptivos hormonais poderiam ter maior liberdade sexual, com maior número de
31 parceiros sexuais, o que influenciaria na maior incidência de infecção pelo HPV.

1

2 **1.3.6. Parceiros Sexuais**

3 Entre os cofatores relacionados com a infecção pelo HPV e as NIC, destaca-se a
4 multiplicidade de parceiros sexuais, principalmente na ocorrência da forma subclínica da
5 infecção pelo HPV (Brasil, 2006).

6 Utagawa *et al* (2000) sugeriram como fatores de risco a baixa condição
7 socioeconômica, início precoce da atividade sexual e multiplicidade de parceiros sexuais.

8 Alguns autores consideram que, além da multiplicidade de parceiros sexuais, é
9 importante considerar hábitos comportamentais destes parceiros e idade em relação à idade da
10 mulher, sendo o risco da infecção pelo HPV maior quanto maior for a idade do parceiro
11 (Baseman, Koutsky, 2005). Segundo Borges *et al* (2004) quanto mais precoce for a primeira
12 relação sexual, maior a chance do HPV ser fator de risco para NIC, devido ao frequente
13 achado de ectopia e de metaplasia escamosa imatura em pacientes mais jovens. Mulheres com
14 múltiplos parceiros sexuais, que iniciaram precocemente a atividade sexual, as fumantes e
15 com companheiros fumantes também apresentam um risco aumentado para o
16 desenvolvimento das NIC associadas ao HPV (Murta *et al*, 1999). Nadal & Nadal (2008)
17 afirmaram que houve redução da infecção pelo HPV com o uso de preservativos. Entretanto,
18 este método não garante proteção total pois existem áreas da região genital externa que
19 continuam sem proteção.

20

21 **1.3.7. *Candida sp***

22 Apesar de ter sido isolada nos chamados reservatórios naturais como, por exemplo,
23 boca, intestino, pele e vagina de mulheres assintomáticas, a *Candida sp* é um patógeno
24 oportunista que infecta quando as condições são favoráveis. Em condições normais, existem
25 mecanismos de defesa da vagina como, por exemplo, os *Lactobacillus sp*, que competem com
26 a *Candida sp* pelos carboidratos, produzem um fator inibidor do crescimento e anticorpos
27 específicos contra o fungo produzidos pelo sistema imunológico, impedindo sua proliferação.
28 A infecção surge quando esses mecanismos de defesa normais falham. Os principais subtipos
29 responsáveis pelas infecções vaginais são a *Candida albicans* (80%), *glabrata* (10-16%) e
30 *tropicalis* (5%) (Halbe, 2008).

1 A alta incidência da espécie *Candida albicans* se deve a sua capacidade de aderir aos
2 receptores das células vaginais, através de uma proteína denominada adesina.

3 A *Candida sp* existe nas formas celular (blastosporos) e filamentar (pseudo-hifas).
4 Sabe-se que a *Candida albicans* adota a forma celular ou filamentar de acordo com as
5 condições ambientais. O processo de aderência ocorre na forma celular ou de esporos e o
6 crescimento na forma de pseudo-hifas ou micélios. O estrógeno parece estimular esses
7 processos, o que explicaria a maior frequência de candidíase entre a menarca e a menopausa.
8 Estudos demonstraram que as pseudo-hifas podem invadir as células epiteliais e que o
9 processo inflamatório se deve a produção de toxinas, lise celular, quebra das proteínas e danos
10 as células vaginais. Além disso, a reação local pode ser agravada por um processo alérgico ao
11 fungo. Algumas pacientes podem apresentar episódios repetidos de candidíase vaginal,
12 podendo a razão ser devida a reinfeção ou a diminuição da imunidade (Halbe, 2008).

13 A infecção sintomática surge quando há uma proliferação excessiva desse
14 microrganismo na microbiota vaginal. A paciente pode apresentar secreção vaginal espessa,
15 fétida, com aspecto granular e prurido vulvar. A vagina pode tornar-se hiperemiada e
16 eritematosa e, em alguns casos, podem ocorrer escoriações e dispareunia (Mackay, 1998).

17 Lara *et al* (1999), em estudo realizado com o objetivo de estabelecer a frequência dos
18 agentes infecciosos mais comuns, observaram que *Candida albicans* apresentou taxas de
19 infecção entre 22 e 30%. Voog *et al* (1995) relataram que *Candida sp* foi encontrada em
20 cerca de 25% de pacientes com infecção por HPV e levantaram a possibilidade de que a
21 candidíase poderia ativar a infecção latente pelo HPV.

22 Murta *et al* (2000), em estudo utilizando critérios citológicos, encontraram infecção
23 por *Candida sp* em 13,8% das pacientes com infecção pelo HPV e em 23,9% dos pacientes do
24 grupo controle, sem infecção pelo HPV.

25 Em 2000, Silva Filho e Longatto Filho relataram que a frequência de candidíase é
26 muito variável, porém Adad *et al* (2001), em estudo retrospectivo de várias décadas realizado
27 em nosso meio, encontraram resultados indicando que parece estar havendo uma elevação no
28 diagnóstico de candidíase vaginal.

29

1 **1.3.8. Cocos**

2 Estes microrganismos são bactérias com formato esférico que, quando agrupadas aos
3 pares, recebem o nome de diplococos; quando o agrupamento constitui uma cadeia, são
4 denominados estreptococos; quando dispostos em grupos irregulares, lembrando “cacho de
5 uvas”, recebem a designação de estafilococos. São caracterizados como ser piogênicos,
6 aeróbicos ou não e de fácil transmissibilidade (Muray *et al* 2000).

7 A presença de cocos em processos infecciosos vaginais está relacionada
8 principalmente a hábitos higiênicos inadequados e não a alterações do pH vaginal
9 (Alborghetti Nai *et al*, 2007).

10 Wanderley *et al* (2000), em estudos realizados através de avaliação clínica e
11 laboratorial de crianças e adolescentes com queixa de vulvovaginite, encontraram como
12 agentes específicos mais comuns os cocos (12,4% das 63 pacientes analisadas).

13 Santana *et al* (2004), estudando infecções ginecológicas mais diagnosticadas em uma
14 Unidade de Saúde de João Pessoa, na Paraíba, observaram um número elevado de casos com
15 diagnosticado de infecção por cocos persistente, que foi justificado pela fácil transmissão e a
16 higiene genital deficiente.

17 18 **1.3.9. *Trichomonas vaginalis***

19 Esse protozoário é o causador da IST não viral considerada mais comum no mundo. A
20 OMS estimou em 170 milhões de casos anuais de tricomoníase no mundo, em pessoas entre
21 15 e 49 anos, com a maioria (92%) ocorrendo em mulheres (Gerbase *et al*, 1998).

22 O *Trichomonas vaginalis* não é grande causador de sequelas e por isso muitos
23 clínicos têm considerado a doença mais um incômodo do que um problema de saúde pública
24 (Bowden, Garnett, 1999).

25 Quanto ao seu aspecto morfológico, o *Trichomonas vaginalis* é uma célula elipsóide,
26 piriforme ou oval, que possui quatro flagelos anteriores, desiguais em tamanho, e uma
27 membrana ondulante que se adere ao corpo pelas costas. O ascótoto é uma estrutura rígida e
28 hialina formada por microtúbulos, que se projeta através do centro do organismo,
29 prolongando-se até a extremidade posterior. O núcleo é elipsóide e próximo à extremidade

1 anterior. Esse protozoário é desprovido de mitocôndrias, porém apresenta grânulos densos
2 que podem ser vistos ao microscópio de luz, os chamados hidrogenossomos (De Carli, 2000).

3 Algumas publicações sugerem que o *Trichomonas vaginalis* promove a transmissão do
4 HPV. Além disso, é considerada causa de baixo peso em bebês e de nascimentos prematuros.
5 Além disso, parece predispor algumas mulheres à doença inflamatória pélvica, câncer cervical
6 e infertilidade (Grodstein *et al*, 1993).

7 A severidade da tricomoníase também parece associar-se a displasias, visto que a
8 infecção foi detectada frequentemente (39%) em mulheres com NIC (Gram *et al*, 1992).

9 Estudos realizados com o objetivo de estabelecer a frequência dos agentes infecciosos
10 vaginais mais comuns, mostraram índices variando entre 0 e 34% para *Trichomonas vaginalis*
11 (Konje, 1991).

12 Pacientes com vaginites agudas relacionadas a infecção pelo *Trichomonas vaginalis*
13 frequentemente têm corrimento devido à infiltração por leucócitos. O corrimento varia de fino
14 e escasso a espesso e abundante, com coloração amarelada, espumoso em 20% dos casos e
15 pode ter o aspecto mucopurulento (Lehker, Alderete, 2000).

16

17 **1.3.10. Vaginose citolítica**

18 Por definição, vaginose citolítica (VC) é um nome novo para uma velha condição: a
19 citólise. Esse fenômeno é devido ao crescimento excessivo dos lactobacilos.

20 Quando o equilíbrio do ecossistema vaginal é rompido, ocorre um desequilíbrio no
21 crescimento bacteriano, visto que algumas bactérias exercem efeitos antagônicos sobre outras
22 e vice-versa, favorecendo assim o crescimento de bactérias patogênicas que se tornam
23 predominantes e determinam sintomas. Ainda é questionável o papel da fermentação dos
24 carboidratos para ácido láctico. Nem sempre o ácido láctico é o produto final comum. Em
25 alguns casos, metade do glicogênio é transformada em dióxido de carbono, álcool, ácido
26 fórmico e ácido acético, substâncias capazes de afetar o meio vaginal.

1 Santana *et al* (2004) consideraram que a utilização do glicogênio ou dos produtos de
2 sua hidrólise pelos lactobacilos, com conseqüente produção de ácido láctico, causaria a VC e
3 diminuição do pH vaginal, tornando a vagina inóspita para algumas espécies bacterianas.

4 A sintomatologia da VC pode ser prurido vulvar, dispareunia e disúria, com aumento
5 dos sintomas na fase lútea do ciclo menstrual. Pode também acarretar leucorréia, que pode ser
6 acentuada e ardor vaginal (Halbe, 2008).

7 8 **1.3.11. Gestação e paridade**

9 A maior freqüência de infecção pelo HPV em gestantes quando comparadas as
10 pacientes não gestantes, sugere que a gravidez seja um fator de risco para esta infecção.
11 Durante a gestação ocorreria a expressão clínica máxima da infecção genital pelo HPV, com
12 rápida regressão durante o puerpério. Este aumento de incidência pode ser explicado pela
13 modulação imunológica ou pela influência de fatores hormonais durante a gestação. Sabe-se
14 também que a gestação gera um desequilíbrio na microbiota vaginal, favorecendo tanto as
15 infecções pelo HPV quanto por outros agentes infecciosos (Faro, 1991). Quanto à idade
16 gestacional, Morrison *et al* (1996), demonstraram que a infecção é mais frequente após 12
17 semanas de gestação. Meisels *et al* (1992) relataram que a infecção pelo HPV é mais comum
18 na segunda metade da gestação. Por outro lado, Chang-Claude *et al* (1996) demonstram que a
19 incidência da infecção pelo HPV é independente da idade gestacional.

20 Com relação a paridade, Gopalkrishana *et al* (1995) relataram aumento da incidência
21 desta infecção com o aumento do número de gestações. Morrisom *et al* (1996) demonstraram
22 que a infecção é mais frequente em mulheres com menos de três gestações. Munoz *et al*
23 (2006) demonstraram que o risco de NIC aumentou mais que o dobro em mulheres que
24 tiveram quatro ou mais gestações a termo quando comparadas com as que tiveram um ou
25 nenhum filho.

26 Murta *et al* (2001), em estudos realizados na nossa região, observaram maior
27 freqüência de diagnóstico citológico de infecção pelo HPV nas pacientes grávidas mais
28 jovens. Por outro lado, a freqüência de infecção pelo HPV é maior nas pacientes jovens em
29 relação às mulheres mais velhas, independente da presença ou não de gravidez.

30

1 **1.3.12. Idade**

2 Segundo Schiffman (1992), as informações obtidas a partir de estudos transversais
3 sobre a prevalência do HPV por faixas etárias permitem inferir que o contágio acontece no
4 início da vida sexual, na adolescência ou por volta dos 20 anos. Esta infecção é transitória na
5 maioria das vezes, não havendo evidência clínica e podendo ser suprimida ou até curada.

6 Uma minoria de mulheres desenvolverá uma infecção persistente pelo HPV, talvez
7 como resultado de incompetência imunológica. Algumas destas infecções persistentes estão
8 associadas a tipos virais mais frequentemente associados aos precursores mais graves do
9 câncer cervical e progredirão. A maior parte destes diagnósticos dá-se entre os 25 e 29 anos,
10 enquanto os diagnósticos de câncer cervical são mais frequentes entre 35 e 39 anos.

11 Evidências sugerem que a persistência da infecção pelo HPV de alto risco é o que
12 determina maior risco de desenvolvimento das NIC (Villa, 1997).

13 Adolescentes que são sexualmente ativas apresentam as taxas mais altas de incidência
14 e prevalência de infecção pelo HPV, oscilando entre 50 e 80% de infecção nos dois a três
15 primeiros anos após o início da atividade sexual.

16 Estas altas taxas refletem o comportamento sexual e a vulnerabilidade biológica.
17 Estudos que avaliaram a relação entre a idade do início da atividade sexual e o risco de
18 infecção pelo HPV consideraram o histórico de atividade sexual do parceiro como fator muito
19 importante para o aumento da frequência da infecção encontrada. Curiosamente, meninas que
20 iniciaram sua vida sexual entre os três primeiros anos após a menarca têm menor risco de
21 apresentar infecção pelo HPV que as que iniciaram mais tarde. Essa contradição pode ser
22 explicada, em parte, pelo fato de que jovens que iniciaram a vida sexual mais tarde relatam ter
23 parceiros mais velhos e com experiência sexual pregressa mais relevante (Rotelli –Martins *et*
24 *al*, 2007).

25 Outros estudos demonstram ainda índice mais alto de infecção pelo HPV e de lesões
26 neoplásicas não invasivas nos exames de citologia cérvicovaginal de adolescentes em
27 comparação com mulheres adultas (Murta *et al*, 2001).

28 A explicação para a maior incidência de infecção pelo HPV nas mulheres jovens pode
29 ser a exposição do epitélio colunar da endocérvice, que teria mais suscetibilidade a agentes
30 físico-químicos e biológicos (Koutsky *et al*, 1988). Entretanto, Karlsson *et al* (1995), não
31 encontraram relação entre a ectopia e a infecção pelo HPV.

1

2 1.3.13. Cor

3 As menores incidências mundiais de câncer do colo uterino são encontradas na
4 América do Norte, Austrália, noroeste da Europa, Israel e Kuwait (em torno de 10 a 100 000
5 mulheres por ano) e as mais altas incidências na África, América do Sul e sudoeste da Ásia,
6 com incidência em torno de 40 por 100 000 mulheres. Existe uma variabilidade muito grande
7 na incidência de infecção pelo HPV entre mulheres brancas e negras dentro de uma mesma
8 população, porém esta parece ser mais frequente nas últimas (Murta *et al*, 1999). Além do
9 fator cor, nestas regiões com maior incidência de câncer do colo uterino, o fator condição
10 sócio-econômica provavelmente é muito importante, visto que a maioria dos países
11 localizados nestas regiões é pobre, subdesenvolvido ou em desenvolvimento. Além disso, há
12 uma diversidade cultural e religiosa muito grande entre os países e em alguns dos países com
13 menor incidência, a cultura e a religião são muito rígidas. Outro fator importante é que a
14 definição de raça negra não é clara e existe uma clara heterogeneidade fenotípica (Barroso
15 Júnior *et al*, 1999).

16

17 1.4. A importância da citologia cérvicovaginal

18 Papanicolaou e Babés detêm o mérito de descrever a presença de células cancerosas
19 nos esfregaços citológicos cérvicovaginais e de indicar o uso desse método para o diagnóstico
20 do câncer do colo uterino. Esses autores, separadamente, tornaram conhecido esse método em
21 1928, em uma reunião científica confidencial, realizada nos Estados Unidos. Essas idéias
22 novas não encontraram eco no público médico, sendo necessária a perseverança de
23 Papanicolaou, associado ao ginecologista Traut, para que o método tivesse seu valor
24 reconhecido (Koss, Gompel, 1997).

25 O exame de Papanicolaou foi introduzido na década de 50, principalmente na América
26 do Norte e Europa, permitindo programas de rastreamento com o objetivo de diminuir a
27 incidência e a mortalidade pelo câncer do colo uterino, com sucesso variável entre os países
28 (Ministério da Saúde, 2002). Os programas de rastreamento citológico nos países mais
29 desenvolvidos reduziram em até 75% a incidência do câncer cervical nos últimos 50 anos
30 (Nadal *et al*, 2006).

1 É um método simples, de baixo custo, fácil execução e com boa acuidade diagnóstica
2 em mãos experientes, características que o tornam muito aplicável aos programas de
3 prevenção e de controle do câncer do colo uterino (Papanicolaou, 1954). O princípio do
4 método é comparar a imagem observada ao microscópio de luz com a imagem normal,
5 gravada na memória do observador. Este constata semelhança das imagens (esfregaço normal)
6 ou discordância (esfregaço patológico), que deve ser analisada minuciosamente (Koss,
7 Gompel, 1997).

8 Em 1954, Papanicolaou sugeriu uma classificação citológica que distingue cinco
9 classes de esfregaços. A notoriedade dos trabalhos do autor e o uso crescente do método
10 citológico contribuíram para a adoção praticamente universal dessa classificação durante
11 várias décadas. Esta classificação tem importância histórica, mas deve ser, hoje, abandonada.

12 Em 1953, Reagan propôs o termo hiperplasia atípica e depois displasia para descrever
13 as atípias celulares do epitélio escamoso ou metaplásico menos marcadas que as do carcinoma
14 *in situ*. A displasia foi caracterizada pela presença de células atípicas situadas dentro do
15 epitélio, sem invadir o estroma, e que conserva certo grau de estratificação e maturação em
16 direção à superfície. O autor introduziu o conceito de dois tipos de lesão cervical: o carcinoma
17 *in situ*, precursor do carcinoma invasivo e a displasia, compreendendo lesões com evolução
18 imprevisível. Além disso, graduou a intensidade da displasia em leve, moderada e severa e
19 sugeriu que a citologia permite distinguir as duas lesões (Koss, Gompel, 1997).

20 A classificação de Reagan (1953), que evoluiu em seguida, apresentava a vantagem,
21 sobre a classificação de Papanicolaou (1954), de estabelecer uma correlação entre as lesões
22 histológicas e citológicas.

23 O caráter subjetivo da avaliação citológica explica a dificuldade na reprodução desses
24 diagnósticos por diferentes patologistas observando as mesmas lâminas, sendo necessária a
25 biópsia para confirmação da graduação (Koss, Gompel, 1997).

26 Em 1967, Richart destaca o potencial invasivo das lesões intraepiteliais, qualquer que
27 seja o fenótipo das anomalias celulares, e as reúne num só grupo, sob a denominação de NIC,
28 variando apenas o grau das NIC em I, II e III, reduzindo o número de termos utilizados. O

1 autor justificou essa classificação pela dificuldade de prever a evolução clínica das lesões
2 apenas pelo exame microscópico citológico.

3 O autor sugeria que todas as lesões, qualquer que fosse seu grau, fossem submetidas a
4 um exame colposcópico e, eventualmente, uma biópsia para precisar a sua natureza e
5 prescrever o tratamento indicado (Koss, Gompel, 1997).

6 A classificação de Richart (1967) sofreu uma modificação em 1990, sendo as NIC
7 subdivididas em duas categorias: NIC de baixo grau (compreendendo a infecção pelo HPV e
8 o NIC I) e NIC de alto grau (compreendendo as NIC II e III), buscando correlação com o
9 potencial evolutivo das lesões.

10 Em 1988 e posteriormente em 1991, um grupo de especialistas reunidos na cidade em
11 Bethesda, nos Estados Unidos, assume as críticas endereçadas às classificações citológicas em
12 uso e propõe um novo sistema de classificação. Concluíram que o relatório citológico é um
13 parecer médico que deve ser claramente redigido para o clínico. Ele deve compreender a
14 apreciação sobre a qualidade da coleta, uma avaliação geral do diagnóstico (esfregaço normal
15 ou anormal) e um diagnóstico descritivo para os esfregaços anormais.

16 As lesões cervicais precursoras do câncer apresentam-se em diferentes graus
17 evolutivos do ponto de vista citológico, sendo classificadas, segundo o Consenso de Bethesda
18 de 1988, em lesão intraepitelial de baixo grau ou LSIL (agrupando a infecção pelo HPV e a
19 NIC I) e lesão intraepitelial de alto grau ou HSIL (agrupando as NIC II e III), buscando
20 correlacionar as alterações citológicas com o potencial evolutivo da lesão (INCA, 2000;
21 Ministério da Saúde, 2006).

22 Outro diagnóstico sugerido pelo Sistema de Bethesda de 1988 é o de atipias em células
23 escamosas de significado indeterminado (ASCUS) (Figura 4) e de atipias em células
24 glandulares de significado indeterminado (AGUS) (Figura 5), categorias utilizadas para
25 enquadrar alterações citológicas quantitativa e/ ou qualitativamente insuficientes para o
26 diagnóstico de LSIL ou HSIL, porém preocupantes e que necessitam de acompanhamento ou
27 nova avaliação (Ministério da Saúde, 2006).

28 Segundo Smith *et al* (2000) a grande preocupação que as categorias atipias
29 indeterminadas gera é a de ser usada como via de saída para as limitações de quem interpreta

1 a citologia cérvicovaginal, pois em reexames citológicos não é raro serem encontradas
2 alterações reativas que foram diagnosticadas primariamente como ASCUS ou AGUS, erro
3 frequentemente marcado pela subjetividade do observador, o que pode resultar em super
4 tratamento e estresse para as pacientes.

5 ASCUS, AGUS e LSIL são os achados mais frequentes em citologias cérvicovaginais
6 positivas, correspondendo a 50 a 70% dos resultados citológicos anormais. Estes achados são
7 de interpretação especialmente difícil e a correlação com lesões histológicas graves é muito
8 baixa; apenas 5% das mulheres com ASCUS e AGUS e cerca de 19% daquelas com LSIL
9 apresentam NIC grau III, verdadeira lesão percussora do câncer do colo uterino (Ismail,
10 1989). A maioria das mulheres com diagnóstico de ASCUS e AGUS apresenta anormalidades
11 reacionais e frequentemente auto-limitadas (Sherman *et al*, 1994; Crum *et al* 1999).

12 A partir de 2006, com um formato mais específico e baseado nas modificações
13 sugeridas pelo Sistema de Bethesda, foi divulgada a Nomenclatura Brasileira para Laudos
14 Cervicais e Condutas Preconizadas, sugerindo orientações às ações a serem tomadas nos
15 diferentes níveis de atenção à saúde pública (Ministério da Saúde, 2006).

16 Criou-se uma categoria separada para as atípias de significado indeterminado e, mais
17 ainda, a categoria “de origem indefinida”, destinada àquelas situações em que não se pode
18 estabelecer com clareza a origem da célula atípica, se escamosa ou glandular. Foi excluída a
19 expressão “provavelmente reativa”, a qual foi substituída por “possivelmente não neoplásica”,
20 e introduzida a expressão “não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau”. Com isso,
21 pretendeu-se diminuir o diagnóstico duvidoso. Deve-se observar também a sugestão de
22 exclusão das siglas ASCUS e AGUS.

23 O diagnóstico citológico de LSIL (HPV/ NIC I) é mais reprodutível do que o de
24 células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas.
25 Pacientes com diagnóstico de atípias em células escamosas de significado indeterminado,
26 possivelmente não neoplásicas têm 15 a 30% de chance de, na biópsia, ter diagnóstico de NIC
27 II e NIC III (Lonky *et al*, 1999).

1 Para as alterações pré-neoplásicas e neoplásicas em células escamosas e glandulares a
2 Nomenclatura Brasileira para Laudos e Condutas Preconizadas sugeriu a seguinte
3 classificação:

4 - Lesão intraepitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV
5 e neoplasia intraepitelial cervical grau I)

6 - Lesão intraepitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intraepiteliais
7 cervicais graus II e III)

8 - Lesão intraepitelial de alto grau, não se podendo excluir microinvasão

9 - Carcinoma epidermóide invasor

10 - Atipias em células escamosas de significado indeterminado

11 * Provavelmente não neoplásicas

12 * Não se podendo afastar lesão de alto grau

13 - Adenocarcinoma *in situ*

14 - Adenocarcinoma invasor

15 * Cervical

16 * Endometrial

17 * Sem outras especificações

18 - Presença de células endometriais (na pós-menopausa, acima de 40 anos ou fora
19 do período menstrual)

20 - Atipias em células glandulares de significado indeterminado

21 - Outras neoplasias malignas (INCA, 2006; Ministério da Saúde, 2006).

22 Quanto às condutas preconizadas, foram baseadas principalmente no *Consensus*
23 *Guidelines for the Management of Woman With Cervical Cytological Abnormalities* de 2001.
24 Quando a paciente tem o diagnóstico de atipias em células escamosas de significado
25 indeterminado, provavelmente não neoplásicas, que representa o achado mais descrito nos
26 laudos citológicos, a repetição do exame possui sensibilidade entre 67 e 85%, não existindo

1 dados suficientes para definir o número e o intervalo entre as repetições das citologias, tendo
2 tido sugerido pelo grupo de trabalho o intervalo de seis meses. Se dois exames subseqüentes e
3 semestrais forem negativos, a paciente deverá retornar à rotina de rastreamento citológico
4 normal. Porém, se o resultado de alguma citologia de repetição for novamente suspeito, a
5 paciente deverá ser encaminhada para a colposcopia imediata.

6 Quando o diagnóstico for de células escamosas atípicas de significado indeterminado,
7 não se podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau, a conduta é a de encaminhar a
8 paciente para a colposcopia imediatamente. Caso a colposcopia mostre alguma lesão, uma
9 biópsia deverá ser realizada e o tratamento dependerá do diagnóstico histológico.

10 Com relação as pacientes com atipias glandulares de significado indeterminado, das
11 quais cerca de 9 a 54% dos casos correspondem a NIC II e III, 0 a 8% adenocarcinoma *in situ*
12 e 1 à 9% adenocarcinoma invasivo, a conduta preconizada é a colposcopia imediata. As
13 pacientes que apresentam lesão visível à colposcopia deverão ser submetidas à biópsia e,
14 quando esta for positiva, o tratamento iniciado.

15 Quanto à interpretação citológica de LSIL, que representa cerca de 15 a 30% de
16 chance de biópsia compatível com NIC II e III, a conduta preconizada é a repetição do exame
17 em seis meses, visto que na maioria das pacientes ocorre regressão espontânea das lesões de
18 baixo grau. Se a citologia de repetição for negativa em dois exames consecutivos, a paciente
19 deverá retornar a rotina de rastreamento anual. Porém, se a citologia de repetição for positiva,
20 a colposcopia imediata se faz necessária. Se a avaliação colposcópica revelar lesão, a biópsia
21 ditará o tratamento. Na ausência de lesão, a repetição da citologia em seis meses se impõe.

22 Quando o diagnóstico citológico for de HSIL, a paciente deverá ser encaminhada para
23 colposcopia diretamente e biópsia (INCA, 2006).

24

25 **1.5. A correlação cito-histológica**

26 A citologia cérvicovaginal continua sendo o método mais indicado para o
27 rastreamento das NIC e do câncer do colo uterino. Melhor acuidade diagnóstica é obtida
28 através da associação dos métodos citológico, colposcópico e biópsia (Adad *et al*, 1999). A

1 associação destes métodos mostra-se de grande importância diagnóstica e vários trabalhos
2 apontam maior ou menor discordância entre os resultados destas avaliações na dependência
3 dos critérios e classificações utilizadas (Allahverdian *et al*, 1980; Mc Cord *et al*, 1991;).

4 A citologia cérvicovaginal apresenta boa sensibilidade e especificidade quando
5 utilizada como método de triagem. Entretanto, a sensibilidade e a especificidade do método
6 são reduzidas quando são avaliadas pacientes com alterações cervicais (Heatley, Bury, 1998).

7 Estudos realizados por Adad *et al* (1999) em nosso Serviço, correlacionado a citologia
8 e a histologia de 219 pacientes submetidas a tratamento cirúrgico pelo diagnóstico de NIC,
9 mostrou discordância nos diagnósticos de 11,9%, semelhante aos percentuais encontrados por
10 Tritz *et al* (1995) e Jones *et al* (1996) e muito menores que os descritos por Cavalcanti *et al*
11 (1996) Di Loreto *et al* (1997). Concluíram que as principais causas de erro no exame
12 citológico foram a falta de critérios morfológicos seguros para microinvasão, ausência de
13 amostragem da junção escamocolunar e escassez de células neoplásicas na amostra.

14 Estudo realizado por Tuon *et al* (2002) em 80 pacientes submetidas a biópsia guiada
15 pela colposcopia, mostrou 49% de concordância cito-histológica e 55% de discordância e
16 concluiu ser a análise da histologia o método mais preciso para estimativa do grau da lesão
17 intraepitelial. Parham *et al* (1991) encontraram percentuais semelhantes de concordância e
18 discordância. O diagnóstico de HSIL é de fundamental importância para impedir a progressão
19 do carcinoma escamoso e, segundo Tuon *et al* (2002), uma melhor correlação cito-histológica
20 foi verificada nestas lesões (79%). Os critérios citológicos e histológicos nesta fase são
21 melhor estabelecidos e de mais fácil reprodutibilidade (Lonky, 1999).

2. JUSTIFICATIVA

Justificativa

1 Estudos recentes demonstraram que a incidência das neoplasias do colo uterino ainda é
2 alta, principalmente nos países em desenvolvimento e que ainda há divergências sobre o
3 potencial evolutivo das lesões intraepiteliais. A associação do câncer do colo uterino com a
4 infecção pelo HPV é conhecida. Apesar dos fatores associados à infecção pelo HPV serem
5 estudados há cerca de 20 anos, ainda existem divergências sobre os vários fatores que
6 poderiam interferir na evolução da infecção pelo HPV e de outras alterações citológicas como
7 ASCUS ou AGUS para HSIL. Este trabalho propõe, através da avaliação de prontuários e de
8 fichas de colposcopia de pacientes com diagnóstico citológico de infecção pelo HPV, NIC I
9 com ou sem infecção pelo HPV, ASCUS ou AGUS, avaliar sua evolução e os fatores
10 associados a ela. Além disso, nas pacientes que evoluíram para HSIL e tenham biópsia do
11 colo uterino no período, realizaremos comparação entre o diagnóstico citológico e o
12 histológico para avaliar a concordância e a discordância entre os dois métodos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Este trabalho tem por objetivo geral avaliar um grupo de pacientes atendidas no ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia (GO) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), com diagnóstico de alterações citológicas compatíveis com infecção pelo HPV, NIC I com ou sem associação com infecção pelo HPV, ASCUS ou AGUS no período entre 1995 e 2000, analisando sua evolução, fatores associados e, quando possível, a correlação cito-histológica. Buscamos, através de informes do prontuário da paciente ou de fichas da colposcopia, avaliar quais os fatores avaliados poderiam favorecer ou proteger contra a evolução das lesões para HSIL.

1.3.1. Objetivos Específicos

1. Determinar a média das idades das pacientes com diagnóstico de infecção pelo HPV no período entre 1995 e 2000;
2. Determinar a média das idades das pacientes com diagnóstico inicial de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS e que evoluíram para HSIL;
3. Determinar a média das idades das pacientes com diagnóstico inicial de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS e que não evoluíram para HSIL;
4. Determinar o percentual de citologias positivas, ou seja, com diagnóstico de ASCUS, AGUS, HPV, NIC I, II ou III ou neoplasia invasiva no período entre 1995 e 2000.
5. Determinar o percentual de pacientes com diagnóstico de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS no período entre 1995 a 2000;
6. Determinar o percentual de pacientes com diagnóstico inicial de infecção pelo HPV que evoluiu para HSIL;
7. Determinar o percentual de pacientes que não tinha diagnóstico de infecção pelo HPV e que evoluiu para HSIL;
8. Determinar o percentual de pacientes com diagnóstico de HPV, NIC I com ou sem infecção pelo HPV, ASCUS ou AGUS que evoluiu para HSIL no período;
9. Determinar quais os fatores avaliados favorece a evolução de HPV, NIC I, AGUS ou AGUS para HSIL, ou seja, são fatores considerados de risco;

Objetivos

- 1 10. Determinar quais os fatores avaliados protege contra a evolução de HPV, NIC I,
2 AGUS ou AGUS para HSIL, ou seja, são fatores considerados protetores
- 3 11. Determinar quais os fatores avaliados não favorecem ou protegem contra a evolução
4 para HSIL;
- 5 12. Determinar a concordância cito-histológica nas pacientes com diagnóstico citológico
6 de HSIL e que tinham biópsia no mesmo período;
- 7 13. Determinar a discordância cito-histológica nas pacientes com diagnóstico de HSIL e
8 que tinham biópsia no mesmo período.

4. MATERIAL E MÉTODOS

1 O presente estudo foi aprovado com o número de protocolo 1032 em 2007, pela
2 Comissão de Ética em Pesquisa da UFTM (Anexo 1).

3 Entre 1995 e 2000, foram realizadas 56 772 citologias cérvicovaginais no Serviço de
4 Citologia da Disciplina de GO da Faculdade de Medicina da UFTM. Neste período, 5 701
5 (10, 0%) pacientes receberam diagnóstico citológico de ASCUS, AGUS, HPV, NIC I, NIC II,
6 NIC III ou neoplasia invasiva, ou seja, foram consideradas positivas. Após a exclusão das
7 pacientes repetidas no período, obtivemos 3 479 (6,13%) pacientes positivas. Como proposto,
8 selecionamos as pacientes com diagnóstico de ASCUS, AGUS, HPV e NIC I com ou sem
9 infecção pelo HPV, obtendo um total de 3 390 pacientes (5,97% dos exames no período). As
10 demais pacientes foram excluídas pois tiveram citologias com diagnóstico de NIC II, NIC III,
11 neoplasia invasiva, inflamação, outras infecções ou foram consideradas normais.

12 Entre as pacientes selecionadas para o nosso estudo, 1 398 (41,24%) tinham
13 diagnóstico de HPV, 173 (2,15%) de NIC I com ou sem associação com HPV, 1 689
14 (49,83%) de ASCUS e 230 (6,78%) de AGUS; 90,44% das citologias positivas no período
15 tiveram diagnóstico de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS.

16 Para o diagnóstico de infecção pelo HPV utilizamos, em nosso Serviço, os critérios
17 clássicos propostos por Meisels, Fortin (1976) e Meisels *et al* (1977): coilocitose (Figura 1) e
18 disceratose clássicas (Figura 2). Para o diagnóstico de NIC I é necessária a presença de
19 células intermediárias e/ou superficiais com cariomegalia, hipercromasia nuclear e leve
20 aumento da relação núcleo-citoplasmática, geralmente associadas a alterações compatíveis
21 com infecção pelo HPV (Figura 3). Para o diagnóstico de ASCUS, é necessário a presença de
22 aumento do volume nuclear de duas a três vezes o tamanho de um núcleo de uma célula
23 intermediária normal, leve hipercromasia e discreta irregularidade do bordo nuclear (Figura
24 4). Inclui-se também a metaplasia escamosa atípica e amostras contendo células que exibam
25 alterações sugestivas, porém não conclusivas de infecção pelo HPV.

26 Para o diagnóstico de AGUS é necessária descamação de células glandulares em
27 placas ou sobreposição, núcleos aumentados cerca de cinco vezes em relação ao tamanho
28 normal do núcleo de uma célula endocervical, hipercromasia nuclear, nucléolo, raras figuras
29 de mitose e relação núcleo-citoplasmática alterada (Figura 5) (Solomon , Nayar, 2004).

1 Para o diagnóstico de HSIL é necessária a presença de células profundas, menos
2 maduras que as células de LSIL e geralmente menores. Nota-se também marcado aumento da
3 relação núcleo citoplasmática, hipercromasia nuclear, cromatina granular ou até bem
4 distribuída isoladas, em lençóis ou em arranjo sincicial. O contorno nuclear pode ser irregular
5 e os nucléolos geralmente estão ausentes (Figura 6) (Solomon, Nayar, 2004).

6 Com relação a biópsias do colo uterino, para o diagnóstico de HSIL (NIC II ou III), é
7 necessária a presença de células atípicas no terço médio e/ ou superior do epitélio, com perda
8 da polaridade e da maturação, aumento da relação núcleo-citoplasmática, anisocariose,
9 número aumentado de mitoses e hipercromasia nuclear (Figura 7) (Cotran *et al*, 2000).

10 Avaliamos a evolução das 3390 pacientes atendidas no Serviço neste período com
11 diagnóstico HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS. Para a coleta dos dados propostos neste estudo,
12 realizamos a revisão dos prontuários e das fichas de colposcopia das pacientes quando esta
13 estava presente. Os dados obtidos foram anotados no protocolo de coleta de dados da pesquisa
14 (Anexo 2) e as informações obtidas lançadas em um banco de dados informatizado.
15 Buscamos informações como idade, cor, idade do início da atividade sexual, número de
16 parceiros, número de gestações, tabagismo, uso de contraceptivo hormonal, imunossupressão,
17 outras infecções ou alterações associadas (VC, *Trichonomas vaginalis*, VB, *Candida sp* e
18 cocos). Através de cálculos estatísticos, realizamos a regressão logística e buscamos avaliar se
19 estes fatores estavam ou não associados com risco ou proteção contra a evolução das lesões
20 para HSIL.

21 Quatrocentas e nove (409) pacientes evoluíram para HSIL (12,06%). Destas, 354
22 (86,55%) tinham diagnóstico inicial de HPV, 22 (5,38%) de NIC I com ou sem infecção pelo
23 HPV, 27 (6,60%) de ASCUS e 6 (1,47%) de AGUS.

24 Verificamos ainda quais das pacientes evoluíram para HSIL no período entre 1995 e
25 2000 tinham biópsia no Serviço no mesmo período e realizamos a comparação entre os
26 diagnósticos para realizar a correlação cito-histológica. Duzentas e noventa e sete (297)
27 pacientes com HSIL (72,62%) tinham biópsia em nosso Serviço no mesmo período.
28 Utilizamos apenas as pacientes que tinham diagnóstico citológico de HSIL (NIC II ou III) e
29 que tinham biópsia no Serviço no mesmo período e não utilizamos as pacientes com
30 diagnóstico de LSIL, ASCUS ou AGUS pois, conforme preconizado pelo *Consensus*

- 1 *Guidelines for the Management of Woman with Cervical Cytological Abnormalities* (2001), as
- 2 pacientes com LSIL, ASCUS ou AGUS são geralmente acompanhados através de citologias
- 3 cérvicovaginais e só são indicadas a colposcopia e a biópsia quando houver suspeita de HSIL.
- 4 Além disso, nesta fase os critérios citológicos e histológicos são melhor estabelecidos e de
- 5 mais fácil reprodutibilidade (Lonky, 1999).

5. RESULTADOS

1 Como descrito anteriormente no Material e Método, foram realizadas 56 772
2 citologias no período entre 1 995 e 2 000 no Serviço de Citologia de Disciplina de GO da
3 Faculdade de Medicina da UFTM. Destas, 5 701 (10,04 %) apresentaram diagnóstico de
4 ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL ou neoplasia invasiva. Após a exclusão das pacientes repetidas,
5 restaram 3 479 (6,13 %) pacientes positivas, das quais 3 390 tinham diagnóstico de HPV, NIC
6 I, ASCUS ou AGUS e foram o objetivo do nosso estudo. Dentre as 3 390 pacientes avaliadas
7 em nosso estudo, 1 398 (41,24 %) tinham diagnóstico de infecção pelo HPV, 73 (2, 15 %) de
8 NIC I com ou sem associação com infecção pelo HPV, 1 689 (49,83 %) de ASCUS e 230
9 (6,78 %) de AGUS. Quando analisamos as pacientes com diagnóstico de HPV, NIC I,
10 ASCUS ou AGUS em relação ao número total de citologias no período, encontramos
11 percentuais de 2,46, 0,13, 2,98 e 0,41 % respectivamente.

12 Quatrocentas e nove (12,06%) evoluíram para HSIL. Entre as pacientes que evoluíram
13 para HSIL, 354 (86,55 %) tinham diagnóstico inicial de HPV, 27 (6,60 %) de ASCUS, 22
14 (5,38 %) de NIC I com ou sem infecção pelo HPV e 6 (1,47 %) de AGUS.

15 A idade das pacientes com diagnóstico citológico de infecção pelo HPV no período
16 variou entre 12 e 86 anos, com média de 28, 52 (\pm 11, 04) anos.

17 A média da idade das pacientes com diagnóstico de HPV e que evoluíram para HSIL
18 foi de 33,80. (\pm 12,95) anos.

19 A idade das pacientes que evoluíram para HSIL no período variou entre 14 e 86 anos.
20 A idade das pacientes que evoluíram para HSIL sem infecção pelo HPV variou entre 15 e 76
21 anos, com média 30,23 (\pm 11,30) anos

22 A Tabela 1 ilustra a evolução das pacientes analisadas no período e a associação ou
23 não com o diagnóstico citológico de infecção pelo HPV.

24 Entre as 1 432 (42,24 %) pacientes com diagnóstico de infecção pelo HPV ou de NICI
25 associado ao HPV, 336 (23,46 %) apresentaram evolução para HSIL e 1 096 (76,54 %) não.
26 Quanto às 1 958 (57,76 %) pacientes que não tinham diagnóstico de infecção pelo HPV, 73
27 (3,73 %) evoluíram para HSIL e 1 885 (96, 27 %) não. A diferença na evolução dos dois
28 grupos mostrou-se extremamente significativa estatisticamente ($p < 0,0001$).

29 A Tabela 2 ilustra os fatores avaliados nas pacientes que apresentaram evolução ou
30 não de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS para HSIL.

Resultados

1 Tabela 1. Evolução das pacientes com HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS entre 1995 e 2000 e associação com o
2 diagnóstico de infecção pelo HPV.

Diagnóstico de HPV	Evolução	Não Evolução	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Sim	336 (23,46 %)	1 096 (76,54 %)	1 432 (42,24 %)
Não	73 (3,73 %)	1 885 (96,27 %)	1 958 (57,76 %)
Total	409 (12,06 %)	2 981 (87,94 %)	3 390 (100 %)

3 $p < 0,0001$

4

5 Tabela 2. Fatores avaliados nas pacientes que apresentaram evolução ou não de HPV, NIC I, ASCUS ou
6 AGUS para lesão intraepitelial de alto grau entre 1995 e 2000.

Fator	Evolução para HSIL	Não Evolução para HSIL	Total
	n (%)	n (%)	
<i>Lactobacillus sp</i>	214 (9,80 %)	1 970 (90,20)	2 184 (64,42 %)
Contraceptivo hormonal	102 (15,60 %)	552 (84,40%)	654 (19,29 %)
Único parceiro	101 (13,99 %)	621 (86,01 %)	722 (21,30 %)
<i>Candida sp</i>	69 (10,97 %)	560 (89,03 %)	629 (18,55 %)
Cocos	31 (10,33 %)	269 (89,67 %)	300 (8,85 %)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	17 (11,18 %)	135 (88,82 %)	152 (4,48 %)
Vaginose citolítica	15 (7,89 %)	175 (92,11 %)	190 (5,60 %)
Tabagismo	140 (27,50 %)	369 (72,50 %)	509 (15,01 %)
Imunossupressão	14 (13,08 %)	93 (86,92 %)	107 (3,16 %)
Vaginose bacteriana	93 (13,08 %)	618 (86,92 %)	711 (20,97 %)
Cor Branca	267 (11,07 %)	2 145 (88,93 %)	2 412 (71,15 %)
Gestação	70 (12,89 %)	473 (87,11 %)	543 (16,02 %)

7

Resultados

1 Para a avaliação estatística realizada nas Tabelas 3, 4 e 5, utilizamos a Regressão
2 Logística e os valores de *Odds Ratio* (OR) encontrados estão disponíveis no Anexo 3.

3 A Tabela 3 ilustra os fatores avaliados no estudo que favoreceram a evolução, ou seja,
4 foram considerados de risco para evolução de HPV, NICI, ASCUS ou AGUS para HSIL no
5 período.

6

7 **Tabela 3. Fatores associados com risco de evolução de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS para lesão**
8 **intraepitelial de alto grau.**

Fator	Evolução	Não evolução	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
HPV	336 (23,46 %)	1096 (76,54 %)	1432 (42,24%) *
<i>Lactobacillus</i>	214 (9,80 %)	1 970 (90,20 %)	2 184 (45,21 %) *
Tabagismo	140 (27, 50 %)	369 (72,50 %)	509 (38,36 %) *
Imunodepressão	14 (13,08 %)	93 (86,92 %)	107 (8,06 %) *
Vaginose bacteriana	93 (13, 08 %)	618 (86,92 %)	711 (53,58 %) *

9 Regressão Logística * $p < 0, 05$

10

11 Entre as 509 pacientes tabagistas, 140 (27,50 %) evoluíram para HSIL. Entre as 107
12 imunodeprimidas, 14 (13,08 %) evoluíram. Entre as 711 pacientes com diagnóstico citológico
13 de vaginose bacteriana, 93 (13,08 %) evoluíram. A análise estatística mostrou que tabagismo,
14 imunossupressão e vaginose bacteriana são fatores associados a evolução, ou seja, são fatores
15 de risco para a evolução de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS para HSIL. Estranhamente, os
16 *Lactobacillus sp* também foram associados estatisticamente com o risco para a evolução.
17 Além disso, como era esperado, a infecção pelo HPV foi considerado fator de risco para
18 evolução para HSIL.

19 A Tabela 4 ilustra os fatores associados a não evolução de HPV, NIC, ASCUS ou
20 AGUS para HSIL, ou seja, fatores de proteção contra a evolução.

21

Resultados

1 **Tabela 4. Fatores associados com proteção contra a evolução de pacientes com HPV, NIC I, ASCUS ou**
 2 **AGUS para lesão intraepitelial de alto grau.**

Fator	Evolução	Não evolução	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Contraceptivo hormonal	102 (15,60 %)	552 (84,40 %)	654 (13,53 %)*
Único parceiro	101 (13,99 %)	621 (86,01 %)	722 (14,95 %)*
<i>Candida SP</i>	69 (10,97 %)	560 (89,03 %)	629 (13,02 %)*
Cocos	31 (10,33 %)	269 (89,67 %)	300 (6,21 %)*
<i>Trichomonas vaginalis</i>	17 (11,18 %)	135 (88,82 %)	152 (3,15 %)*
Vaginose citolítica	15 (7,89 %)	175 (92,11 %)	190 (3,93 %)*

3 Regressão Logística * p < 0,05

4

5 Avaliando o número de pacientes que usavam contraceptivo hormonal, com um único
 6 parceiro, infecção por *Candida sp*, cocos, *Trichomonas vaginalis*, vaginose citolítica e
 7 gestação que evoluíram ou não para HSIL, observamos que estes fatores foram associados
 8 com proteção contra a evolução das lesões para HSIL.

9 A paridade (<4, 4,>4) e a idade (<30, 30-50 ou >50 anos) foram análises univariadas e
 10 não incluídas na regressão logística.

11 A Tabela 5 ilustra os fatores avaliados no estudo e que não se relacionaram
 12 estatisticamente com o risco ou a proteção contra a evolução de HPV, NIC I, ASCUS ou
 13 AGUS para HSIL.

14

15

16

17

Resultados

1 **Tabela 5. Fatores não associados estatisticamente com risco ou proteção contra a evolução de HPV, NIC I,**
 2 **ASCUS ou AGUS para lesão intraepitelial de alto grau.**

Fator	Evolução	Não evolução	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Cor branca	267 (11,07 %)	2145 (88,93 %)	2412 (100 %) *
Gestação	70 (12,89 %)	473 (87,11 %)	543 (100 %) *
Total	337	2618	2955

3 Regressão Logística * p >0,05

4

5 A análise estatística mostrou que a cor branca e a gestação não interferiram positiva ou
 6 negativamente na evolução de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS para HSIL.

7 A Tabela 6 ilustra a correlação cito-histológica das 297 (71, 57%) pacientes que
 8 evoluíram citologicamente para HSIL e que tinham biópsia em nosso Serviço no mesmo
 9 período.

10

11 **Tabela 6. Correlação cito-histológica das 297 pacientes com HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS que evoluíram**
 12 **para lesão intraepitelial de alto grau e que tinham biópsia no Serviço no mesmo período.**

CONCORDÂNCIA	DISCORDÂNCIA	Total
n (%)	n (%)	n (%)
220 (74,07 %)	77 (25,93 %)	297 (100 %)

13

14 Nosso percentual de concordância cito-histológica para HSIL foi de 74,07 % e o de
 15 discordância de 25,93 %.

6. DISCUSSÃO

1 No período entre 1995 e 2000 foram avaliadas 56 772 citologias cérvicovaginais no
2 Serviço de Citologia da Disciplina de GO da Faculdade de Medicina da UFTM. Destas, 5 701
3 (10, 04 %) foram consideradas positivas, ou seja, tiveram diagnóstico por nós encontrados de
4 ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL ou neoplasia invasiva. O percentual de pacientes positivas é
5 semelhante ao sugerido pela Organização Mundial de Saúde (Boing *et al*, 2007; Ministério da
6 Saúde, 2008).

7 Diagnósticos citológicos de LSIL (HPV e/ ou NIC I), ASCUS ou AGUS foram os
8 mais encontrados nas citologias positivas (3 390, ou seja, 90,44 % das 3 479 pacientes
9 positivas). Ismail *et al* (1989) também encontraram estes diagnósticos mais frequentemente,
10 porém em 50 a 70 % das citologias anormais. Uma explicação para este percentual mais
11 elevado por nós encontrado é o acompanhamento intenso realizado pela GO, inclusive com
12 busca ativa de pacientes com citologia positiva e que não comparecem para acompanhamento.

13 Com relação à idade das pacientes, a média da idade das pacientes infectadas pelo
14 HPV e que evoluíram para HSIL foi de $33,80 \pm 12,95$ e a das que não evoluíram de $32,36 \pm$
15 $12,26$, muito parecidas. Autores como Schiffman (1992) sugerem que a infecção pelo HPV
16 acontece em idades mais jovens, na adolescência ou por volta dos 20 anos, no início da
17 atividade sexual. Por outro lado, a evolução das lesões, quando ocorre, é lenta e o tempo
18 médio entre a infecção e a manifestação de HSIL e câncer cervical é de até 15 anos (Fredizzi
19 *et al*, 2008), explicando a média mais elevada de idade das pacientes que evoluíram para
20 HSIL por nós observados.

21 Entre as pacientes que evoluíram para HSIL, a maioria (86,55 %) tinha diagnóstico
22 inicial de infecção pelo HPV, confirmando a importância do HPV na patogênese do câncer do
23 colo uterino, como descrito na literatura por diversos autores (Munoz *et al*, 1994; Schiffman
24 1995; Ministério da Saúde, 2002 e 2007)

25 O HPV é considerado fundamental para o desenvolvimento das lesões intraepiteliais e
26 do câncer do colo uterino, sendo detectado em 85 a 100 % dos casos de câncer (Munoz *et al*,
27 1994; Schiffman, 1995; Ministério da Saúde, 2007).

28 Entre as 1 432 (42,24 %) pacientes com diagnóstico citológico de infecção pelo HPV
29 e/ou NICI com HPV, 336 (23,46 %) apresentaram evolução para HSIL e entre as 1 958 (57,76
30 %) que não tinham diagnóstico de infecção pelo HPV, apenas 73 (3,73 %) evoluíram para a

1 HSIL. Nossos dados confirmam que a infecção pelo HPV é fundamental para o
2 desenvolvimento de HSIL, verdadeiro precursor do câncer do colo uterino. Mesmo nas 73
3 (3,73 %) pacientes sem diagnóstico citológico de infecção pelo HPV, não podemos afastar
4 completamente esta associação, pois não realizamos testes de biologia molecular para infecção
5 pelo HPV, considerados mais sensíveis e específicos. Murta *et al* (1997), também estudando
6 pacientes com diagnóstico citológico de infecção pelo HPV em nossa região, encontraram
7 probabilidade de evolução para HSIL em 4 anos de 0,4% . Encontraram ainda 5,3% de
8 evolução para HSIL. Todavia, os autores não puderam determinar os fatores de risco para a
9 persistência da infecção ou a evolução. Outros autores relatam que cerca de 10% das
10 pacientes com infecção pelo HPV apresentam evolução para HSIL (Lungu et al, 1992; Passos,
11 2001; Ministério da Saúde, 2002).

12 Os dados estatísticos indicaram associação entre *Lactobacillus sp* e risco de evolução
13 para HSIL. Acreditamos que este fato decorra da grande incidência desta microbiota, que é
14 predominante no ambiente vaginal (Donders *et al*, 2000) e não de verdadeira interferência
15 sobre a evolução das lesões. Por outro lado, nos parece contraditório que a microbiota normal,
16 que, associada ao fluido vaginal, seja considerada fator importante para manutenção de um
17 ambiente vaginal saudável (Royce et al,1999; Soper,1999), possa interferir positivamente na
18 evolução das lesões para HSIL.

19 Com relação ao tabagismo, 27, 50 % das pacientes que informaram este hábito
20 evoluíram para HSIL e este fator foi associado estatisticamente com a evolução.

21 A importância do tabagismo na oncogênese já é conhecida e alta concentração de
22 derivados do tabaco como a nicotina tem sido isolada no meio cervical (Sasson *et al*, 1985). O
23 hábito de fumar tem sido relacionado com incidência e persistência da infecção pelo HPV e
24 evolução para displasia, carcinoma *in situ* e neoplasia invasiva. Acredita-se que a persistência
25 da infecção pelo HPV, aparentemente relacionada com o fumo, relacione-se com o
26 desenvolvimento do câncer do colo uterino (Murta *et al*, 2001).

27 São descritos dois mecanismos principais para a oncogênese cervical associada ao
28 tabagismo: exposição direta do DNA a nicotina, cotidina e outros metabólicos e
29 imunossupressão. Uma diminuição do número de células de Langerhans na cérvix de
30 fumantes foi descrita, além de alterações na forma e no número de dendritos. Acredita-se que

1 o tabaco também induza outras alterações no sistema imunológico (Sasson *et al*, 1985; Barton
2 *et al*, 1988; Pinto *et al*, 2002).

3 Entre as 107 pacientes imunodeprimidas, 14 (13, 08 %) apresentaram evolução para a
4 HSIL e este fator também foi considerado associado ou de risco para a evolução.

5 Vários estudos indicam forte relação entre a progressão neoplásica relacionada à
6 infecção pelo HPV e o sistema imune (Stanley *et al*, 1994). As células de Langerhans e os
7 linfócitos T CD4 positivos e T CD8 positivos parecem ser responsáveis pelo reconhecimento
8 local das células infectadas pelo HPV e a elaboração de uma resposta contra a infecção viral
9 (Saleh *et al*, 1998).

10 A resposta imune celular, principalmente a que é regulada para T - CD4 parece ter
11 papel importante na cura da infecção pelo HPV. A prevalência da infecção pelo HPV e de
12 lesões pré-neoplásicas é alta em pessoas com comprometimento imunológico, como
13 transplantados renais e indivíduos com SIDA (Camara, 2003; Ministério da Saúde, 2008).

14 Maluf *et al* (2008), em estudo realizado em nosso Serviço, demonstraram forte
15 expressão de linfócitos C D3 positivos em pacientes conizadas por NIC III e que
16 apresentaram recidiva da lesão, sugerindo que estes linfócitos são de fundamental importância
17 na evolução das lesões. Cameron *et al* (2007) relataram uma relação direta entre a prevalência
18 aumentada da infecção pelo HPV e neoplasia em pacientes com SIDA e graus severos de
19 imunossupressão.

20 Observamos também associação positiva entre a vaginose bacteriana e a evolução das
21 pacientes para HSIL (93, ou seja, 13,08 % das 711 pacientes com VB evoluíram para HSIL no
22 período).

23 É descrita na literatura associação significativa entre o DNA do HPV e microflora
24 indicativa de vaginose bacteriana. Alguns autores sugerem que a vaginose bacteriana tenha
25 um papel importante no desenvolvimento das neoplasias cervicais devido à produção de
26 nitrosaminas oncogênicas produzidas pelas bactérias anaeróbicas e, ainda, devido ao estímulo
27 para a produção de citocinas, como a interleucina 1B (Discassati *et al*, 2004). Outra
28 possibilidade para o favorecimento da evolução das lesões associadas à vaginose bacteriana
29 seria a alteração do pH vaginal, o que não pôde ser avaliado em nosso estudo, pois ele é
30 retrospectivo e não realizamos rotineiramente a avaliação do pH vaginal nas pacientes.

1 Alguns dos fatores avaliados em nosso estudo parecem conferir proteção às pacientes
2 contra a evolução para HSIL, dentre eles o uso de contraceptivos hormonais.

3 A literatura descreve os contraceptivos hormonais como fatores associados à
4 transformação de células e progressão das lesões de baixo para alto grau (Pater *et al*, 1990),
5 diferente do observado em nosso estudo, onde o uso de contraceptivo hormonal foi
6 considerado fator de proteção. Negrini *et al* (1990) também associaram o uso de
7 contraceptivos hormonais com o aumento de risco para HSIL. Por outro lado, Murta *et al*
8 (1999) e Mosciski *et al* (1990) demonstraram que o uso deste método contraceptivo não é um
9 fator para a persistência da infecção pelo HPV e a persistência da infecção pelo HPV é de
10 fundamental importância para a evolução de lesões de baixo para alto grau (Murta *et al*,
11 1997).

12 A multiplicidade de parceiros sexuais é descrita na literatura como um fator de risco
13 para infecção pelo HPV, principal fator associado ao desenvolvimento de displasias e
14 carcinomas (Murta *et al*, 1997; Brasil, 2006; Okada *et al*, 2008).

15 Assim é esperado que a ocorrência de um único parceiro funcione como um fator
16 protetor, como observado em nosso estudo. Entretanto, talvez devam ser observados, além do
17 número de parceiros, os hábitos comportamentais destes parceiros e a sua idade em relação à
18 idade da mulher. Alguns autores consideram que estes fatores sejam tão importantes quanto o
19 número de parceiros (Baseman, Koutsky, 2005).

20 A infecção por *Candida sp* mostrou ser um fator de proteção contra a evolução para
21 HSIL em nosso estudo. Voog *et al* (1995) relataram 25 % de infecção por *Candida sp*
22 associada a infecção pelo HPV e aventaram a possibilidade de que a candidíase poderia ativar
23 a infecção latente pelo HPV. Murta *et al* (2000) encontram 13,8 % de associação. Por outro
24 lado, encontraram 23,9% de infecção pelo HPV no grupo controle, ou seja, sem infecção por
25 *Cândida sp*. Acreditamos que o pH muito baixo, que favorece a infecção por *Candida sp*, seja
26 um dos fatores associados a esta proteção. A diminuição do pH torna a vagina inóspita para
27 algumas espécies bacterianas (Santana *et al*, 2004) e talvez possa dificultar a evolução da
28 infecção pelo HPV.

29 A presença de cocos na microbiota vaginal também pareceu conferir proteção contra a
30 evolução em nosso estudo. A presença destas bactérias parece estar relacionada

1 principalmente a hábitos de higiene inadequados e não a alterações no pH vaginal
2 (Alborghetti Nai *et al*, 2007). Utagawa *et al* (2000) sugeriram que a condição sócio-
3 econômica e a higiene inadequada sejam fatores fundamentais para a infecção pelo HPV.
4 Apesar disso, não encontramos estudos associando a presença de cocos na citologia
5 cervicovaginal com infecção pelo HPV e sua evolução.

6 De modo semelhante, a infecção por *Trichomonas vaginalis*, foi associada
7 estaticamente a proteção contra a evolução. Alguns autores sugerem que a infecção por este
8 protozoário associe-se com o câncer cervical (Grodstein *et al*, 1993) e que infecções muito
9 severas induzam displasias. Além disso, detectaram a infecção por *Trichomonas vaginalis* em
10 39% das mulheres com NIC (Gram *et al*, 1992). Entretanto, os autores não avaliaram a
11 associação desta infecção com a evolução das lesões.

12 Outro dado interessante por nós encontrado foi a aparente proteção contra a evolução
13 das lesões associada à vaginose citolítica (citólise). Não encontramos na literatura trabalhos
14 associando vaginose citolítica com infecção pelo HPV ou evolução das lesões. Na vaginose
15 citolítica ocorre um desequilíbrio no ecossistema vaginal, favorecendo a multiplicação dos
16 lactobacilos. Com o crescimento bacteriano, há abundante fermentação dos carboidratos e
17 produção de ácido lático. Além disso, ocorre a formação de dióxido de carbono, álcool, ácido
18 fórmico e ácido acético. As substâncias produzidas geram um aumento da acidificação do pH
19 vaginal, o que poderia explicar a proteção contra a evolução das lesões observada (Santana *et*
20 *al*, 2004; Halbe, 2008).

21 A paridade e a idade foram análises consideradas univariadas e não incluídas na
22 regressão logística. Com relação à paridade, Gopalkrishna *et al* (1995) relataram aumento da
23 incidência da infecção pelo HPV com o aumento do número de gestações. Munoz *et al* (2006)
24 demonstraram ainda que o risco de NIC aumentou mais que o dobro em mulheres que tiveram
25 quatro ou mais gestações a termo quando comparadas com as que tiveram um ou nenhum
26 filho. Com relação à idade, adolescentes que são sexualmente ativas apresentam taxas de
27 incidência de infecção pelo HPV mais altas, refletindo o comportamento sexual das pacientes
28 e de seus parceiros (Rotelli-Martins *et al*, 2007). Murta *et al* (2001) demonstraram índice mais
29 alto de infecções pelo HPV e de lesões não invasivas em adolescentes em comparação as
30 mulheres adultas. Por outro lado, é descrito um declínio na infecção pelo HPV com o aumento
31 da idade e um aumento na incidência de neoplasias invasivas (Naud *et al*, 2000)).

1 A literatura descreve grande variação na incidência de infecção pelo HPV em
2 mulheres brancas e negras dentro de uma população, porém esta infecção parece ser mais
3 frequente nas negras (Murta *et al*, 1999).

4 Em nosso estudo, não encontramos associação entre a cor e a evolução ou não das
5 lesões para HSIL. Acreditamos que, mais importante que o fator cor, seja a condição sócio-
6 econômica, religiosa e cultural das pacientes.

7 Não encontramos também associação entre gestação e evolução ou não das lesões para
8 HSIL. Maior frequência de infecção pelo HPV em gestantes é descrita na literatura, o que
9 sugere que ela seja um fator de risco para a infecção pelo HPV devido à imunomodulação e a
10 influência de fatores hormonais. É descrita também uma rápida regressão da infecção pelo
11 HPV durante o puerpério (Faro, 1991). A rápida regressão da infecção pelo HPV durante o
12 puerpério diminuiria a chance de evolução para HSIL, visto que a persistência da infecção é
13 descrita como fundamental para esta evolução (Fredizzi *et al*, 2008). Entretanto, nossos dados
14 estatísticos não nos permitem fazer tais afirmações.

15 Entre as 409 pacientes que evoluíram para HSIL, apenas 297 (72,62 %) tinham
16 biópsia em nosso Serviço no mesmo período. Encontramos uma concordância de 74,08%
17 entre o diagnóstico citológico e a biópsia, que é considerada como padrão "ouro". Associação
18 entre citologia, colposcopia e biópsia é descrita como fundamental para melhorar a acuidade
19 diagnóstica (Allahverdian *et al*, 1980; Adad *et al*, 1999). Discordância nos resultados
20 geralmente depende do avaliador e dos critérios e classificações utilizadas (Mc Cord *et al*,
21 1991). Nosso percentual de concordância foi inferior ao encontrado por Adad *et al* (1999) e o
22 de discordância superior, apesar do referido estudo ter sido realizado em nosso Serviço.
23 Acreditamos que esta diferença deva-se a diferenças na metodologia aplicada. Os autores
24 avaliaram apenas pacientes submetidas a tratamento cirúrgico (conização ou na maioria das
25 vezes histerectomia), portanto com biópsia anterior ao procedimento cirúrgico na maioria das
26 vezes com diagnóstico de HSIL ou neoplasia maligna. Além disso, não avaliaram apenas as
27 pacientes com HSIL, como em nosso estudo. Incluíram também LSIL e neoplasias invasivas.
28 Tuon *et al* (2002) e Parham *et al* (1991) encontram percentuais de concordância de 49 e 55%
29 respectivamente, inferiores aos nossos.

30 O diagnóstico de HSIL é de fundamental importância para que seja realizado o
31 tratamento indicado antes da evolução para um carcinoma invasivo. Tuon *et al* (2002)

- 1 encontraram concordância cito-histológica de 79% das pacientes com diagnóstico de HSIL,
- 2 percentual e metodologia semelhantes ao de nosso estudo.

7. CONCLUSÕES

1 Este estudo permite-nos concluir que em nosso material:

- 2 **1.** A média da idade dos pacientes com diagnóstico de infecção pelo HPV foi de 28, 52 ±
3 11, 04 anos;
- 4
- 5 **2.** A média da idade das pacientes com diagnóstico de infecção pelo HPV, NIC I,
6 ASCUS ou AGUS e que evoluíram para HSIL foi de 33,80 (±12,95) anos;
- 7
- 8 **3.** A média da idade das pacientes com diagnóstico de infecção pelo HPV, NIC I,
9 ASCUS ou AGUS que não evoluíram para HSIL foi de 32,36 (±10,26) anos;
- 10
- 11 **4.** As citologias positivas (ASCUS, AGUS, HPV, NIC I, II, III ou neoplasia invasiva)
12 representaram 6,13 % de todas as citologias realizadas no período de 1995 a 2000;
- 13
- 14 **5.** Com relação ao diagnóstico de HPV, NIC I com ou sem associação com infecção pelo
15 HPV, ASCUS ou AGUS, corresponderam a 2,46, 0,13, 2,98 e 0,41 % de todas as
16 citologias do período;
- 17
- 18 **6.** Apenas 23,46% das pacientes com diagnóstico inicial de infecção pelo HPV
19 evoluíram para HSIL;
- 20
- 21 **7.** Apenas 3,73 % das pacientes que não tinham diagnóstico inicial de infecção pelo HPV
22 evoluíram para HSIL;
- 23
- 24 **8.** Entre as pacientes que evoluíram para HSIL, 354 (86,55 %) tinham diagnóstico inicial
25 de HPV, 27 (6,60 %) de ASCUS, 22 (5,38 %) de NIC I com ou sem infecção pelo
26 HPV e 6 (1,47 %) de AGUS:
- 27
- 28 **9.** *Lactobacillus sp*, Tabagismo, imunossupressão e vaginose bacteriana foram fatores de
29 risco ou que favoreceram a evolução de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS para HSIL;
- 30

- 1 **10.** Uso de contraceptivo hormonal, único parceiro, *Candida sp*, cocos, *Trichomonas*
2 *vaginalis*, vaginose citolítica, paridade e idade foram fatores de proteção contra a
3 evolução de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS para HSIL;
4
- 5 **11.** Não encontramos associação estatística entre a cor e a gestação e o risco ou a proteção
6 contra a evolução de HPV, NIC I, ASCUS ou AGUS para HSIL;
7
- 8 **12.** Houve concordância cito-histológica de 74, 07 % nas pacientes com diagnóstico
9 citológico de HSIL e que tinham biópsia no mesmo período;
10
- 11 **13.** Houve discordância cito-histológica de 25, 93 % nas pacientes com diagnóstico
12 citológico de HSIL e que tinham biópsia no mesmo período.

8. FIGURAS

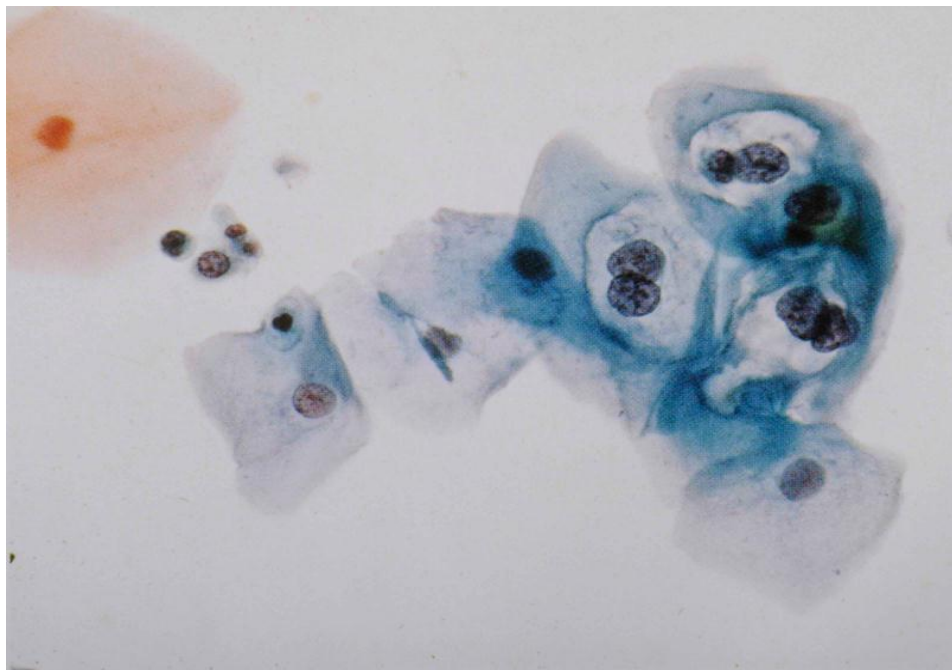


Figura 1. Coilocitose

(Papanicolaou, 400X, Solomon, Nayar, 2004, p 94).

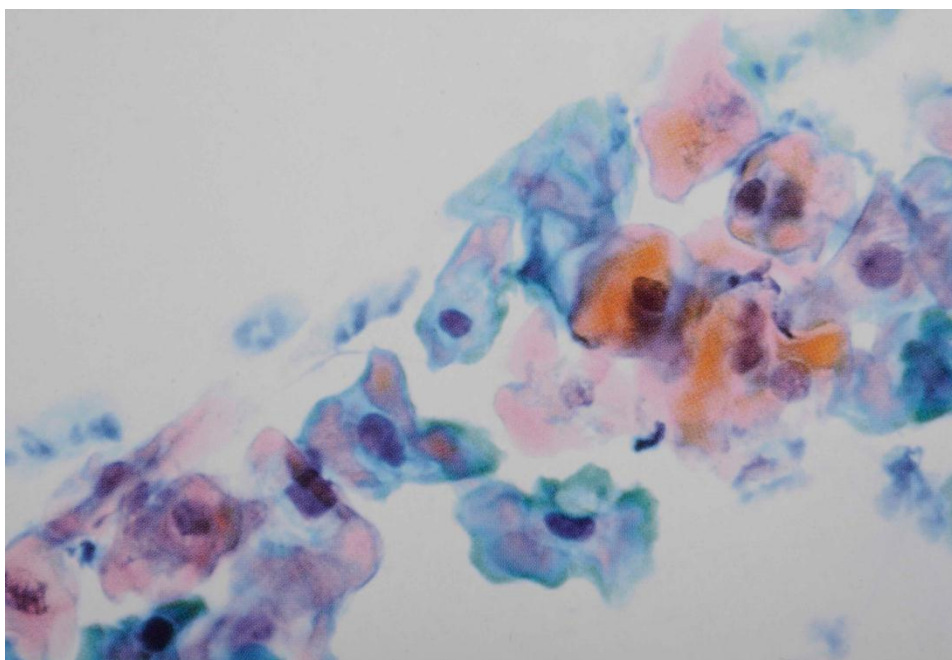


Figura 2. Disceratócito

(Papanicolaou, 400X, Solomon, Nayar, 2004, p 96).

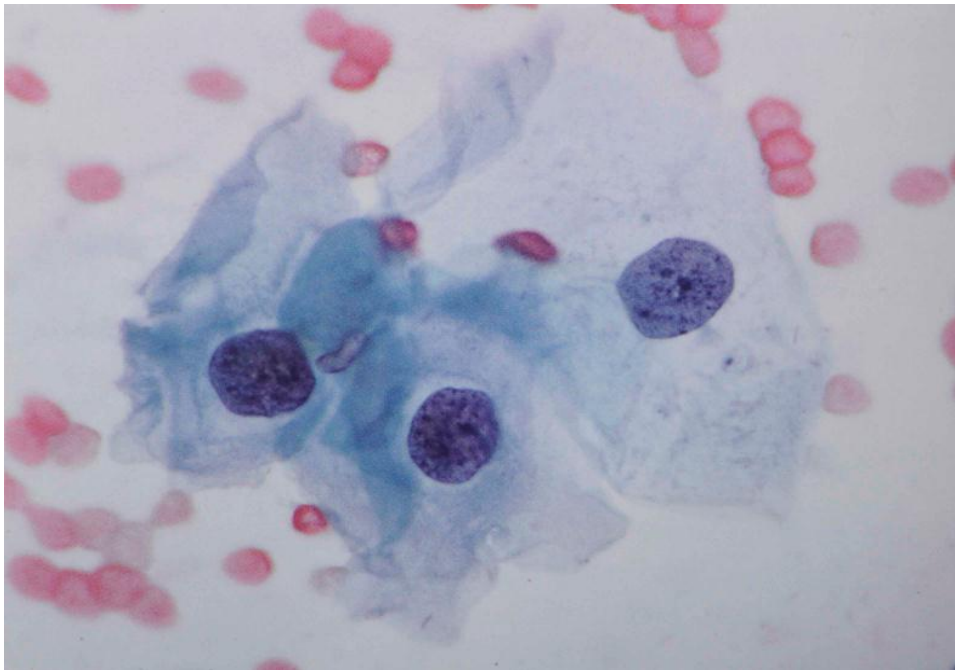


Figura 3. Neoplasia intraepitelial escamosa cervical (NIC) grau I

(Papanicolaou, 400X, Solomon, Nayar, 2004, p 92).

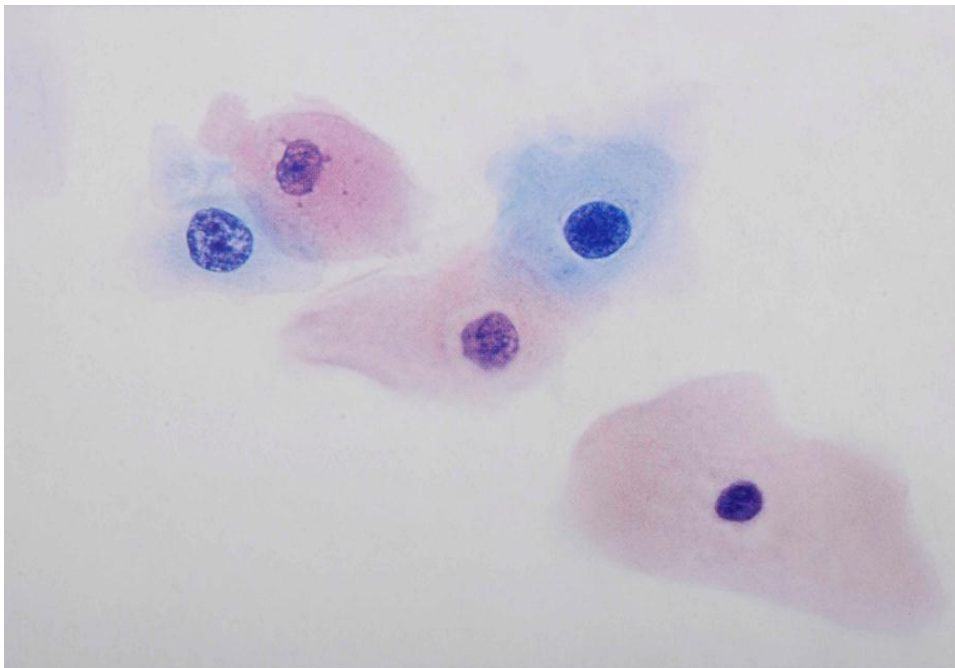


Figura 4. Atipias em células escamosas de significado indeterminado

(Papanicolaou, 400X, Solomon, Nayar, 2004, p 70).

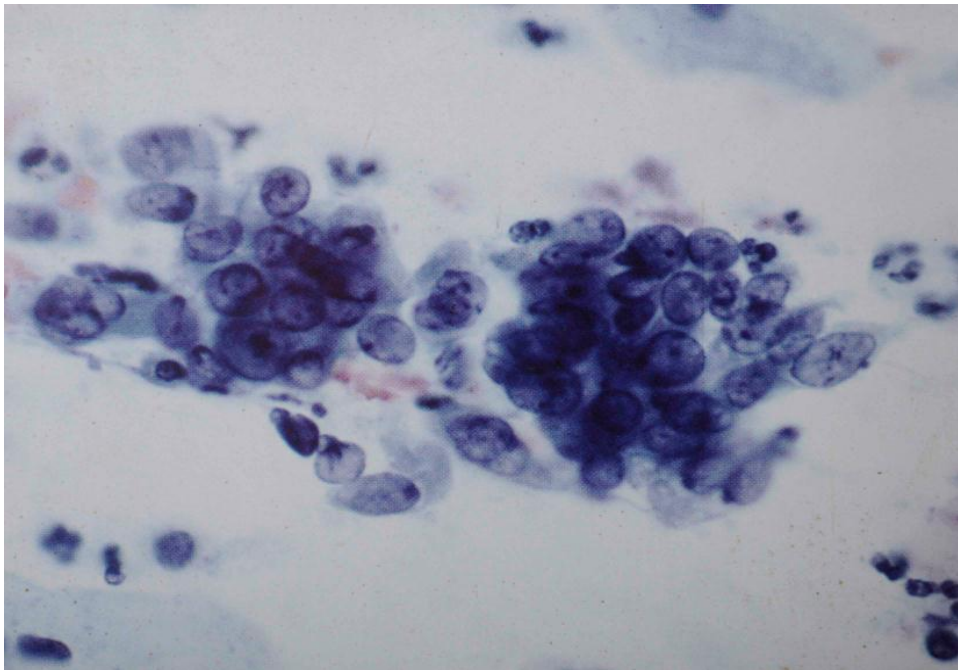


Figura 5. Atipias em células glandulares endocervicais de significado indeterminado

(Papanicolaou, 400X, Solomon, Nayar, 2004, p 126).

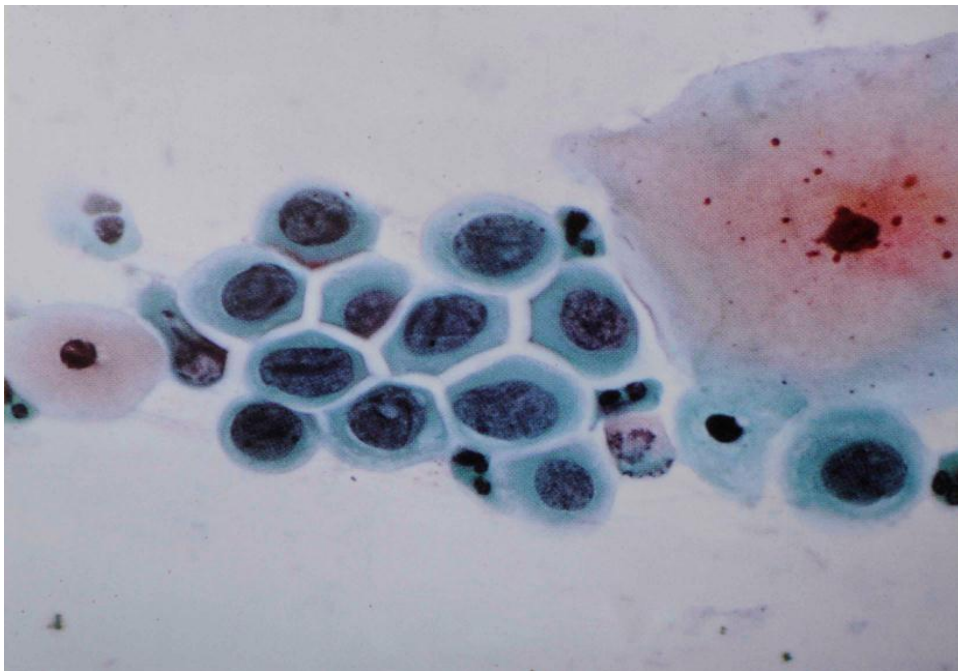


Figura 6. Lesão intraepitelial escamosa cervical de alto grau

(Papanicolaou, 400X, Solomon, Nayar, 2004, p 102).

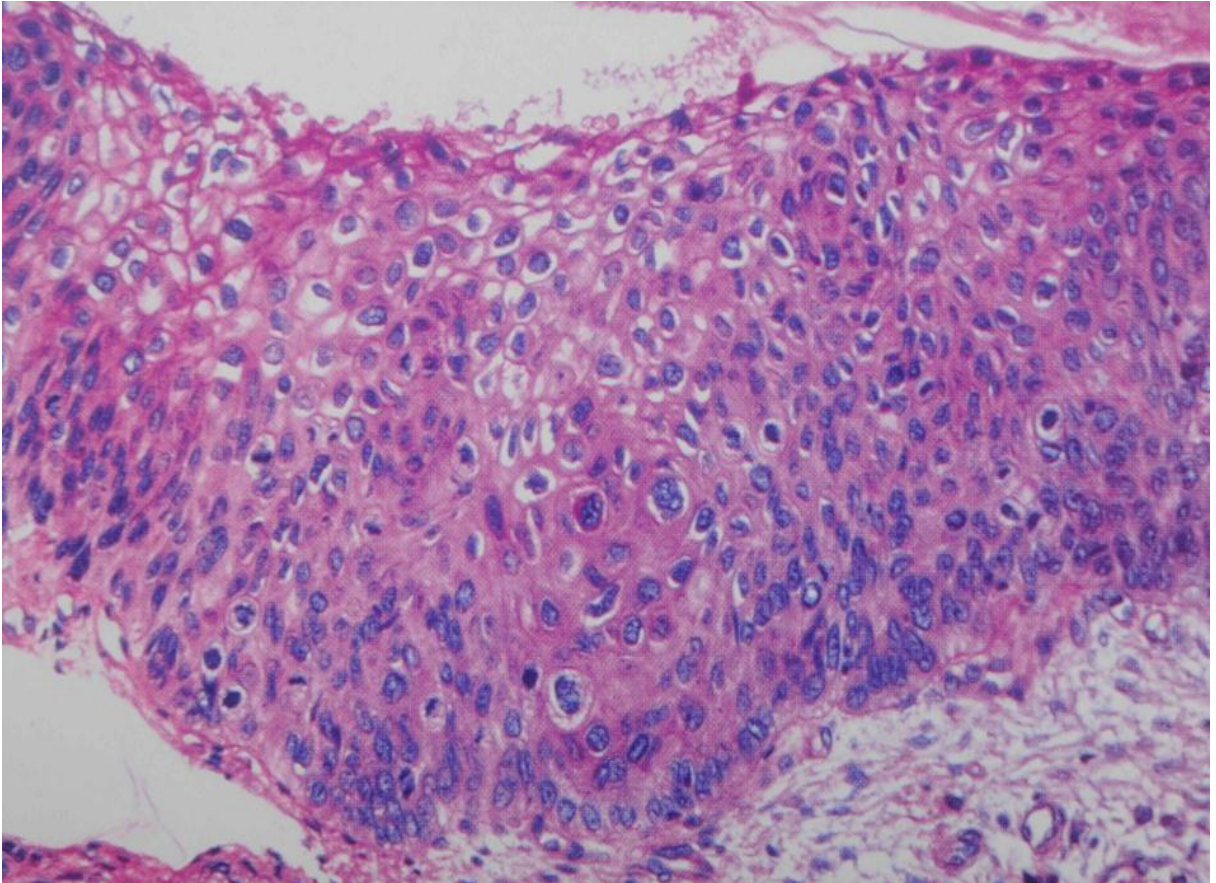


Figura 7. Neoplasia intraepitelial grau III em biópsia do colo uterino

(HE, 400X, Cotran *et al*, 2000, p 941).

9. REFERÊNCIAS

ADAD, S. J.; SOUZA, M. A.; ETCHEBEHERE, R. M.; SALDANHA, J. C.; FALCO, V. A.; MURTA, E. F. Cyto-histological correlation of 219 patients submitted to surgical treatment due to diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. **Sao Paulo Med J.** 117 (2); 81-4; 1999.

ADAD, S. J.; LIMA, R. V. D.; SAWAN, Z. T. E.; SILVA, M. L. G.; SOUZA, M. A. H. D.; SALDANHA, J. C., *et al.* Frequency of *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp* and *Gardnerella vaginalis* in cervical-vaginal smears in four different decades. **Sao Paulo Med J.** 119 200-205; 2001.

ALBORGHETTI-NAI, G.; MELLO, A. L.; FERREIRA, A. D.; BARBOSA, R. L. [Frequency of *Gardnerella vaginalis* in vaginal smears of hysterectomized women]. **Rev Assoc Med Bras.** 53 (2); 162-5; 2007.

ALLAHVERDIAN, V.; VALAITIS, J.; KALIS, O.; PEARLMAN, S. Cytology and colposcopy in the diagnosis and management of outpatients with cervical intraepithelial neoplasia. **J Reprod Med.** 24 (1); 1-4; 1980.

AL-SALEH, W.; GIANNINI, S. L.; JACOBS, N.; MOUTSCHEN, M.; DOYEN, J.; BONIVER, J., *et al.* Correlation of T-helper secretory differentiation and types of antigen-presenting cells in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. **J Pathol.** 184 (3); 283-90; 1998.

AUSTYN, J. M. Lymphoid dendritic cells. **Immunol.** 62 (2); 161-70; 1987.

BARCHET, S. A.. A new look at vaginal discharges. **Obstet Gynecol**, 40; 615-7; 1972.

BARROSO JÚNIOR, U.; OLIVEIRA, J. G.; BARROSO, V.A.; PONTES, J. E.; POWELL, I.J. Diferenças no comportamento epidemiológico, biológico, clínico e patológico do câncer de próstata em negros e brancos americanos; **J Bras Urol**; 25 (1); 53-58; 1999.

BARTON, S. E.; MADDOX, P. H.; JENKINS, D.; EDWARDS, R.; CUZICK, J.; SINGER, A. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? **Lancet.** 2 (8612); 652-4; 1988.

BASEMAN, J. G.; KOUTSKY, L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. **J Clin Virol.** 32 Suppl 1 S16-24; 2005.

BAUER, H. M.; TING, Y.; GREER, C. E.; CHAMBERS, J. C.; TASHIRO, C. J.; CHIMERA, J., *et al.* Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. **JAMA**. 265 (4); 472-7; 1991.

BELSITO, D. V.; FLOTTE, T. J.; LIM, H. W.; BAER, R. L.; THORBECKE, G. J.; GIGLI, I. Effect of glucocorticosteroids on epidermal Langerhans cells. **J Exp Med**. 155 (1); 291-302; 1982.

BOING, A. F.; VARGAS, S. A. L.; BOING, A. C. A carga das neoplasias no Brasil: mortalidade e morbidade hospitalar entre 2002 – 2004. **Rev Assoc Med Bras**. 53 (4); 317-322; 2007.

BORGES S.C.V.; GOMES, K. R. O.; SILVA, B. B.; DEUS, M. C. R. R.; GALVÃO, E. R. C. G.N.; BORBA, D. C. Detection rate of human papillomavirus capture II in woman with cervical intraepithelial neoplasia. **Rev Bras Ginecol Obst**. 26 (2); 105-110; 2004.

BOWDEN, F. J.; GARNETT, G. P. Why is *Trichomonas vaginalis* ignored? **Sex Transm Infect**. 75 (6); 372-4; 1999.

CAMARA, G. N. N. L.; CRUZ, M. R.; VERAS, V. S. MARTINS, C. R. F. **Os papilomavírus humanos: Carcinogênese e imunogênese**. Universitas Ciências Saúde. 01 (01); 159-168; 2003.

CAMERON, J. E.; HAGENSEE, M. E. Human papillomavirus infection and disease in the HIV+ individual. **Cancer Treat Res**. 133 185-213; 2007.

CARVALHO, J. J. L.; OYAKAWA, N. **I Consenso Brasileiro de HPV**. 1ª. São Paulo. BG Cultural, 2000.

CAVALCANTI, S. M. B.; DEUS, F. C. C.; ZARDO, L. G.; FRUGULHETTI, I. C. P. P.; OLIVEIRA, L. H. S. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil: a retrospective study. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 91 433-440; 1996.

CAVALIERE, M. C.; LONGATTO FILHO, A.; PEREIRA, G. M. C.; MAEDA, M. Y. S.; LORETO, C. D. Papilomavirus em saúde pública: importância da aplicação de novos critérios

morfológicos para sua detecção em trato genital feminino. **Bol Inform Union.** 15 (59-60); 24; 1990.

CHANG-CLAUDE, J.; SCHNEIDER, A.; SMITH, E.; BLETTNER, M.; WAHRENDORF, J.; TUREK, L. Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factors on detection of HPV. **Gynecol Oncol.** 60 (3); 355-62; 1996.

COLLAÇO, L. M.; PINTO, A. P. Aspectos citológicos na coloração de Papanicolaou da associação de HPV com displasias e carcinoma do colo uterino. **J Bras Ginecol.** 104 (11/ 12); 419-421, 1994.

CONNOR, J. P.; FERRER, K.; KANE, J. P.; GOLDBERG, J. M. Evaluation of Langerhans' cells in the cervical epithelium of women with cervical intraepithelial neoplasia. **Gynecol Oncol.** 75 (1); 130-5; 1999.

COPPOLILLO, E. F.; PERAZZI, B. E.; FAMIGLIETTI, A. M.; CORA ELISEHT, M. G.; VAY, C. A.; BARATA, A. D. Diagnosis of Bacterial Vaginosis During Pregnancy. **J Low Genit Tract Dis.** 7 (2); 117-121; 2003.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Robbins. **Patologia Estrutural e Funcional.** Guanabara Koogan, 6 ed, Philadelphia, 941; 2000.

CRUM, C. P.; GENEST, D. R.; KRANE, J. F.; HOGAN, C.; SUN, D.; BELLEROSE, B., *et al.* Subclassifying atypical squamous cells in Thin-Prep cervical cytology correlates with detection of high-risk human papillomavirus DNA. **Am J Clin Pathol.** 112 (3); 384-90; 1999.

DALING, J. R.; MADELEINE, M. M.; MCKNIGHT, B.; CARTER, J. J.; WIPF, G. C.; ASHLEY, R., *et al.* The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 5 (7); 541-8; 1996.

DE CARLI, G. A. **Trichomonas.** In Neves D. P. - Parasitologia Humana. São Paulo, Atheneu. 101-105, 2000.

DIAZ, F.; VASQUEZ, M. E.; ESCOBAR, S.; GALEANO, A.; LONDONO, M.; PELAEZ, M., *et al.* [Vaginitis due to Gardnerella vaginalis in a university medical service]. **Acta Med Colomb.** 10 (5); 197-203; 1985.

DI LORETO, C. .; MAEDA, M. Y. S.; UTAGAWA, M. L.; LONGATTO FILHO, A.; ALVES, V. A. F. Garantia de qualidade em citopatologia: aspectos da correlação citohistopatológica. **Rev Assoc Med Bras.** 43 195-198; 1997.

DISCACCIATI, M. G.; RABELO-SANTOS, S. H.; CAMPOS, E. A.; SIMÕES, J. A.; DERCHAIN, S. F. M.; SARIAN, L. O. Z., *et al.*. Vaginose bacteriana e DNA de papilomavírus humano de alto risco oncogênico em mulheres submetidas a conização com alça diatérmica para tratamento de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau, **SciELO.** 26: 721-725; 2004.

DONDERS, G. G.; BOSMANS, E.; DEKEERSMAECKER, A.; VEREECKEN, A.; VAN BULCK, B.; SPITZ, B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. **Am J Obstet Gynecol.** 182 (4); 872-8; 2000.

DUGGAN-KEEN, M. D.; STACEY, S. N.; STERN, P. Papillomavirus Vaccines Frontiers in Bioscience. 3; 1192-1208; Disponível na *internet*: <http://www.Bioscience.org/1998/v3/d/duggan/d1208.htm>.1998.

ETCHEBEHERE, R. M. Critérios Citológicos Clássicos e Secundários no Diagnóstico de Infecção Cérvico-vaginal por Papilomavírus humano em Relação à Captura Híbrida. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina, UFTM; 2004.

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

FERENCZY, A.; MITAO, M.; NAGAI, N.; SILVERSTEIN, S. J.; CRUM, C. P. Latent papillomavirus and recurring genital warts. **The N Engl J Med.** 313 (13); 784-88; 1985.

FRANQUEMONT, D. W.; WARD, B. E.; ANDERSEN, W. A.; CRUM, C. P. Prediction of 'high-risk' cervical papillomavirus infection by biopsy morphology. **Am J Clin Pathol.** 92 (5); 577-82; 1989.

- FREDIZZI, E. N.; SCHLUP, C. G.; MENEZES, M. E.; OCAMPOS, M. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres de Florianópolis, Santa Catarina. **J Bras Doenças Sex Transm**; 20 (2); 73-9; 2008.
- FREGA, A.; STENTELLA, P.; SPERA, G.; PACE, S.; CIPRIANO, L.; DI RUZZA, D., *et al.* Cervical intraepithelial neoplasia and bacterial vaginosis: correlation or risk factor? **Eur J Gynaecol Oncol**. 18 (1); 76-7; 1997.
- FREGA, A.; STENTELLA, P.; DE IORIS, A.; PIAZZE, J. J.; FAMBRINI, M.; MARCHIONNI, M., *et al.* Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. **Cancer Lett**. 196 (2); 127-34; 2003.
- GERBASE, A. C.; ROWLEY, J. T.; HEYMAN, D. H.; BERKLEY, S. F.; PIOT, P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. **Sex Transm Infect**. 74 Suppl 1 S12-6; 1998.
- GIRALDO, P. C.; AMARAL, R. L. G. D.; GONÇALVES, A. K.; VICENTINI, R.; MARTINS, C. H.; GIRALDO, H., *et al.* (2005). Influência da frequência de coitos vaginais e da prática de duchas higiênicas sobre o equilíbrio da microbiota vaginal, **SciELO**. **27**: 257-262.
- GOPALKRISHNA, V.; MURTHY, N. S.; SHARMA, J. K.; ROY, M.; DAS, D. K.; LUTHRA, U. K., *et al.* Increased human papillomavirus infection with the increasing number of pregnancies in Indian women. **J Infect Dis**. 171 (1); 254-5; 1995.
- GRAM, I. T.; MACALUSO, M.; CHURCHILL, J.; STALSBERG, H. Trichomonas vaginalis (TV) and human papillomavirus (HPV) infection and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade III. **Cancer Causes Control**. 3 (3); 231-6; 1992.
- GRODSTEIN, F.; GOLDMAN, M. B.; CRAMER, D. W. Relation of tubal infertility to history of sexually transmitted diseases. **Am J Epidemiol**. 137 (5); 577-84; 1993.
- HACHISUGA, T.; FUKUDA, K.; KAWARABAYASHI, T. Local immune response in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Gynecol Obstet Invest**. 52 (1); 3-8; 2001.

HALBE, H. W. Corrimento vaginal: deve-se tratá-lo antes do resultado dos exames complementares? 2010. Disponível em www.cibersaude.com.br. Acessado em Janeiro, 2008.

HARPER, J. M.; LEVINE, A. J.; ROSENTHAL, D. L.; WIESMEIER, E.; HUNT, I. F.; SWENDSEID, M. E., *et al.* Erythrocyte folate levels, oral contraceptive use and abnormal cervical cytology. **Acta Cytol.** 38 (3); 324-30; 1994.

HEATLEY, M. K.; BURY, J. P. The correlation between the grade of dyskaryosis on cervical smear, grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) on punch biopsy and the final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. **Cytopath.** 9 (2); 93-9; 1998.

HUGGINS, G. R.; PRETI, G. Vaginal odors and secretions. **Clin Obstet Gynecol.** 24 (2); 355-77; 1981.

IHULER, L. C. [Mortality due to cancer of the uterine cervix in Brazil]. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 30 (5); 216-8; 2008.

INSTITUTO DO CÂNCER, INCA. Neoplasia intraepitelial cervical - NIC. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 355-357; 2000.

INSTITUTO DO CÂNCER, INCA. **Falando sobre câncer do colo do útero.** MS/INCA. 59; 2002.

INSTITUTO DO CÂNCER, INCA. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde.** Rio de Janeiro. INCA/MS, 2006.

INSTITUTO DO CÂNCER, INCA. **Câncer do colo uterino.** NIS/INCA. 326; 2007.

INSTITUTO DO CÂNCER, INCA. **Incidência de câncer cervical no Brasil - 2008.** 2008. Disponível em www.inca.org.br. Acessado em Dezembro, 2009.

ISMAIL, S. M.; COLCLOUGH, A. B.; DINNEN, J. S.; EAKINS, D.; EVANS, D. M.; GRADWELL, E., *et al.* Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. **B M J.** 298 (6675); 707-10; 1989.

-
- JONES, B. A.; NOVIS, D. A. Cervical biopsy-cytology correlation. A College of American Pathologists Q-Probes study of 22 439 correlations in 348 laboratories. **Arch Pathol Lab Med.** 120 (6); 523-31; 1996.
- KARLSSON, R.; JONSSON, M.; EDLUND, K.; EVANDER, M.; GUSTAVSSON, A.; BODEN, E., *et al.* Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. **Sex Transm Dis.** 22 (2); 119-27; 1995.
- KONJE, J. C.; OTOLORIN, E. O.; OGUNNIYI, J. O.; OBISESAN, K. A.; LADIPO, O. A. The prevalence of Gardnerella vaginalis, Trichomonas vaginalis and Candida albicans in the cytology clinic at Ibadan, Nigeria. **Afr J Med Med Sci.** 20 (1); 29-34; 1991.
- KORN, A. P.; HESSOL, N. A.; PADIAN, N. S.; BOLAN, G. A.; DONEGAN, E.; LANDERS, D. V., *et al.* Risk factors for plasma cell endometritis among women with cervical Neisseria gonorrhoeae, cervical Chlamydia trachomatis, or bacterial vaginosis. **Am J Obstet Gynecol.** 178 (5); 987-90; 1998.
- KOROBOWICZ, E.; KWASNIEWSKA, A.; GEORGIADES, I. The diagnostic value of cytomorphological traits in low and high risk type HPV infections. **Pol J Pathol.** 48 (2); 107-12; 1997.
- KOSS, L. C.; GOMPEL, C. **Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas.** Editora Manole, 1997.
- KOUTSKY, L. A.; GALLOWAY, D. A.; HOLMES, K. K. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Epidemiol Rev.** 10; 122-63; 1988.
- LARA, B. M. R.; FERNANDES, P. A.; MIRANDA, D. Diagnósticos citológicos cérvico-vaginais em laboratório de médio porte de Belo Horizonte-MG. **O RBAC.** 10; 31-37; 1999.
- LEHKER, M. W.; ALDERETE, J. F. **Biology of trichomonosis.** Cuur Opin Infect Dis, 13; 37-45; 2000.
- LIAW, K. L.; HSING, A. W.; CHEN, C. J.; SCHIFFMAN, M. H.; ZHANG, T. Y.; HSIEH, C. Y., *et al.* Human papillomavirus and cervical neoplasia: a case-control study in Taiwan. **Int J Cancer.** 62 (5); 565-71; 1995.

LONKY, N. M.; SADEGHI, M.; TSADIK, G. W.; PETITTI, D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. **Am J Obstet Gynecol.** 181 (3); 560-6; 1999.

LUNGU, O.; SUN, X. W.; FELIX, J.; RICHART, R. M.; SILVERSTEIN, S.; WRIGHT, T. C., JR. Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia. **JAMA.** 267 (18); 2493-6; 1992.

MACKAY, M. D. **Gynecology.** In Current Medical Diagnosis & Treatment. Connecticut, Appleton & Lange. 691-723; 1998.

MADELEINE, M. M.; DALING, J. R.; SCHWARTZ, S. M.; SHERA, K.; MCKNIGHT, B.; CARTER, J. J., *et al.* Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 10 (3); 171-7; 2001.

MEHTA, P. V. Vaginal Flora; **J Reprod Med;** 27; 455-8; 1982.

MALUF, P. J.; MICHELIN, M. A.; ETCHEBEHERE, R. M.; ADAD, S. J.; MURTA, E. F. T lymphocytes (CD3) may participate in the recurrence of cervical intraepithelial neoplasia grade III. **Arch Gynecol Obstet.** 278 (6); 525-30; 2008.

MORELLI, A. E; DI PAOLA, G. FAINBOIM, L. Density and Distribution of Langerhans Cells in the Human Uterine Cervix. **Arch Gynecol Obstet;** 252 (2); 65-71; 1992.

MC CORD, M. L.; STOVALL, T. G.; SUMMITT, R. L., JR.; LING, F. W. Discrepancy of cervical cytology and colposcopic biopsy: is cervical conization necessary? **Obstet Gynecol.** 77 (5); 715-9; 1991.

MEISELS, A. Cytologic diagnosis of human papillomavirus. Influence of age and pregnancy stage. **Acta Cytol.** 36 (4); 480-2; 1992.

MEISELS, A.; FORTIN, R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina I – cytologic patterns. **Acta Cytol.** 20; 505-509; 1976.

MEISELS, A.; FORTIN, R.; ROY, M. Condylomatous lesions of the cervix II – cytologic, colposcopic and histopathologic study. **Acta Cytol.** 21; 379-390; 1977.

MENEGAZ, R. A.; MICHELIN, M. A.; ETCHEBEHERE, R. M. ; FERNANDES JUNIOR, P. C. ; MURTA, E. F. C. Resposta Imune Celular no Câncer de Mama. **Rev Bras Mastol.** 2; 74-78; 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, I. N. D. C. **Nomenclatura para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde.** INCS/MS. 351-373; 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico**, ano 2006. Disponível em <http://www.aids.gov.br>. Acessado em março, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis DST.** 4ª. Brasília. 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico**, ano 2008. 2008. Disponível em <http://www.aids.gov.br/assistência/Textom.html> Acessado em 05/ 07/ 2010.

MORRISON, E. A.; GAMMON, M. D.; GOLDBERG, G. L.; VERMUND, S. H.; BURK, R. D. Pregnancy and cervical infection with human papillomaviruses. **Int J Gynaecol Obstet.** 54 (2); 125-30; 1996.

MOSCICKI, A. B.; PALEFSKY, J.; GONZALES, J.; SCHOOLNIK, G. K. Human papillomavirus infection in sexually active adolescent females: prevalence and risk factors. **Pediatr Res.** 28 (5); 507-13; 1990.

MUNOZ, N.; BOSCH, F. X.; DE SANJOSE, S.; SHAH, K. V. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. **Mutat Res.** 305 (2); 293-301; 1994.

MUNOZ, N.; FRANCESCHI, S.; BOSETTI, C.; MORENO, V.; HERRERO, R.; SMITH, J. S., *et al.* Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. **Lancet.** 359 (9312); 1093-101; 2002.

MURRAY, P. R.; ROSENTAL, K. S.; KOBAYASHI, G. **Microbiologia Médica.** 3. Rio de Janeiro. Guanabara Kogan, 2000.

MURTA, E. F.; SOUZA, M. A.; FALCO, V. A.; LOMBARDI, W.; BORGES, L. S. Importância da infecção pelo papillomavírus humana incidência de neoplasia intraepitelial cervical. **J Bras Ginec.** 107 (10); 361-366; 1997.

MURTA, E. F.; SOUZA, M. A.; LOMBARDI, W.; BORGES, L. S. Aspectos epidemiológicos da infecção pelo *papillomavírus humano*. **J Bras Ginec.** 107 (4); 95-99; 1997.

MURTA, E. F.; SOUZA, M. A.; ADAD, S. J.; PIRES, R. A.; MATHES, A. G. Z. Influência da idade materna, do período gestacional e do número de gestações na infecção pelo *papillomavírus humano*. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 20 (1); 33-35; 1998.

MURTA, E. F. C.; SOUZA, M. A. H.; ADAD, S. J.; FALCO, V. A. A.; SALDANHA, J. C.; LOMBARDI, W., *et al.* Persistência da infecção por papilomavírus humano: análise da idade, sexarca, cor, hábito de fumar e método contraceptivo. **J Bras Ginecol.** 108 (4); 117-120; 1998.

MURTA, E. F.; FRANÇA, H. G.; CARNEIRO, M. C.; CAETANO, M. S. S. G.; ADAD, S. J.; SOUZA, M. A. Câncer de colo uterino: correlação com início da atividade sexual e paridade. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 21 555-559; 1999.

MURTA, E. F. C.; FRANCA, H. G.; CARNEIRO, M. C.; CAETANO, M. S. S. G.; ADAD, S. J.; SOUZA, M. A. H. D. Câncer do Colo Uterino: Correlação com o Início da atividade Sexual e Paridade. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 21 555-559; 1999.

MURTA, E. F. C.; SOUZA, M. A. H. D.; ARAÚJO JÚNIOR, E.; ADAD, S. J.. Incidence of Gardnerella vaginalis, Candida sp and human papilloma virus in cytological smears, **SciELO.** 118: 105-108; 2000.

MURTA, E. F. C.; SOUZA, M. A. H. D.; ADAD, S. J.; ARAÚJO JÚNIOR, E. Infecção pelo papilomavírus humano durante a gravidez: relação com achados citológicos. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 23 377-382; 2001.

MURTA, E. F. C.; SOUZA, M. A. H. D.; ADAD, S. J.; ARAÚJO JÚNIOR, E. Infecção pelo Papilomavírus Humano em Adolescentes: Relação com o Método Anticoncepcional, Gravidez, Fumo e Achados Citológicos. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 23 217-221; 2001.

NADAL, S. R.; MANZIANE, C. R. Vacinas contra o *papillomavírus humano*. **Rev Bras Coloproctol.** 1-4; 2006.

NADAL, L. R. M.; NADAL, S. R. Doenças Sexualmente Transmissíveis. Indicações da Vacina Contra o HPV. **Rev Bras Coloproctol.** 28 (1); 124-125; 2008. Disponível em http://www.sbcop.org.br/pdfs/28_1/19.pdf>.

NAUD, P.; HAMMES, L.; VETTORAZZI, J. Infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). **Rev HCPA & Fac Med Univ Fed Rio G Sul.** 20 (2); 138-142; 2000.

NEGRINI, B. P.; SCHIFFMAN, M. H.; KURMAN, R. J.; BARNES, W.; LANNOM, L.; MALLEY, K., *et al.* Oral contraceptive use, human papillomavirus infection, and risk of early cytological abnormalities of the cervix. **Cancer Res.** 50 (15); 4670-5; 1990.

OKADA, M. M. K.; GONCALVES, M. A. G.; GERALDO, P. C. **Epidemiologia e patogênese da Papilomavírus humano (HPV)**. In I Consenso Brasileiro de HPV. B. Cultural. São Paulo, 1-6; 2000.

OLESZCZUK, J. J. ; KEITH, L. G. Vaginal infection: prophylaxis and perinatal outcome. A review of the literature. **Int J Fertil.**; Lawrence; 45 (6); 358 – 67; 2000.

PALAORO, L. A.; ROCHER, A. E.; BLANCO, A. M. Células de Langerhans y lesiones intraepiteliales de cuello uterino. **Acta Bioquím Clín Latinoam.** 36 (1); 51-56; 2002.

PAPANICOLAOU, G. N. **Atlas of Exfoliative Cytology**. 1. Cambridge. Harvard University Press, 1954.

PARHAM, D. M.; WIREDU, E. K.; HUSSEIN, K. A. The cytological prediction of cervical intraepithelial neoplasia in colposcopically directed biopsies. **Cytopathol.** 2 (6); 285-90; 1991.

PASSOS, M. R. L. HPV - Que bicho é esse? **J Bras Doen Sex Transm.** 13 (5); 3; 2001.

PATER, A.; BAYATPOUR, M.; PATER, M. M. Oncogenic transformation by human papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid in the presence of progesterone or progestins from oral contraceptives. **Am J Obstet Gynecol.** 162 (4); 1099-103; 1990.

PEREYRA, E. A. G.; TACLA, M. **HPV na mulher. Colposcopia.** In: I Consenso Brasileiro de HPV. São Paulo, BG Cultural. 17-33; 2000.

PETRY, K.U.; SCHEFFEL, D.; BODE, U.; GABRYSIK, T.; KOCHER, H.; KUPSCH, E. GLAUBITZ, M.; NIESERT, S.; KUHNLE, H; SCHEDEL, L. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. **Int J. Cancer.** 57 (6); 836-40; 1994.

PINTO, A. P.; TULIO, S.; CRUZ, O. R. [Hpv cofactors in cervical carcinogenesis]. **Rev Assoc Med Bras.** 48 (1); 73-8; 2002.

POPPE, W. A.; DRIJKONINGEN, M.; IDE, P. S.; LAUWERYNS, J. M.; VAN ASSCHE, F. A. Lymphocytes and dendritic cells in the normal uterine cervix. An immunohistochemical study. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 81 (2); 277-82; 1998.

QUEIROZ, M. C. P. HPV: epidemiologia e oncogênese. **J Bras Patol.** 43 (5); 11-15; 2008.

REID, R.; SCALZI, P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. **Am J Obstet Gynecol.** 153 (6); 611-8; 1985.

RICHART, R. M.; MASOOD, S.; SYRJANEN, K. J.; VASSILAKOS, P.; KAUFMAN, R. H.; MEISELS, A., *et al.* Human papillomavirus. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. **Acta Cytol.** 42 (1); 50-8; 1998.

ROSENBLATT, R. M.; LUCAN, A. M.; PEREYRA, E. A. G.; WROCLAWSKI, E. R. **HPV na prática clínica.** Atheneu, 2005.

ROTELI-MARTINS, C. M.; LONGATTO FILHO, A.; HAMMES, L. S.; DERCHAIN, S. F. M.; NAUD, P.; MATOS, J. C. D., *et al.* Associação entre idade ao início da atividade sexual e

subseqüente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 29 580-587; 2007.

ROYCE, R. A.; THORP, J.; GRANADOS, J. L.; SAVITZ, D. A. Bacterial vaginosis associated with HIV infection in pregnant women from North Carolina. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.** 20 (4); 382-6; 1999.

SAMPAIO, E. F. S. Seguimento de cinco anos de 998 casos de neoplasias de colo uterino tratados no Instituto Nacional do Câncer em 1999. **Rev Prat Hosp.** 35 2014-2015; 2004.

SANTANA, A. P.; GOMES, A. C.; MARQUES, K. J. F.; ANDRADE, K. K. P.; SILVA, F. M. C.; GOMES, J. S. Afecções ginecológicas evidenciadas no Papanicolau em uma unidade de Saúde da Família na cidade de João Pessoa. In: **X Encontro de Extensão da UFPB-RAC.** Anais eletrônicos. João Pessoa: UFPB, 2008.

SASSON, I. M.; HALEY, N. J.; HOFFMANN, D.; WYNDER, E. L.; HELLBERG, D.; NILSSON, S. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus. **N Engl J Med.** 312 (5); 315-6; 1985.

SCHIFFMAN, M. H. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. **J Natl Cancer Inst.** 84 (6); 394-8; 1992.

SCHIFFMAN, M. H. New epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. **J Natl Cancer Inst.** 87 (18); 1345-7; 1995.

SCHNEIDER, A.; HOTZ, M.; GISSMANN, L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. **Int J Cancer.** 40 (2); 198-201; 1987.

SHERMAN, M. E.; SCHIFFMAN, M. H.; LORINCZ, A. T.; MANOS, M. M.; SCOTT, D. R.; KUMAN, R. J., *et al.* Toward objective quality assurance in cervical cytopathology. Correlation of cytopathologic diagnoses with detection of high-risk human papillomavirus types. **Am J Clin Pathol.** 102 (2); 182-7; 1994.

SILVA FILHO, A. M.; LONGATTO FILHO, A. **Colo uterino & vagina - processos inflamatórios**. Rio de Janeiro. Revinter, 2000.

SMITH, A. E.; SHERMAN, M. E.; SCOTT, D. R.; TABBARA, S. O.; DWORKIN, L.; OLSON, J., *et al.* Review of the Bethesda System atlas does not improve reproducibility or accuracy in the classification of atypical squamous cells of undetermined significance smears. **Cancer**. 90 (4); 201-6; 2000.

SOLOMON, D.; NAYAR, R. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes**. 2 ed. Springer, 124-9, New York, 2004.

SOPER, D. E. Gynecologic Complications of Bacterial Vaginosis: Fact or Fiction? **Curr Infect Dis Rep**. 1 (4); 393-397; 1999.

SOUTO, R.; FALHARI, J. P. B.; CRUZ, A. D. The Human papillomavirus: a factor related with the formation of neoplasias. **Rev Bras Cancerol**. 51 (2); 155-160; 2005.

STANLEY, M. A.; COLEMAN, N.; CHAMBERS, M. **The host response to lesions induced by humanpapillomavirus**. In Mindel A.- Genital Warts e Human Papillomavirus Infection. London, Edward Arnold; 21-44; 1994.

STOLER, M. H. Human papillomavirus biology and cervical neoplasia: implications for diagnostic criteria and testing. **Arch Pathol Lab Med**. 127 (8); 935-9; 2003.

TAY, S. K.; JENKINS, D.; MADDOX, P.; CAMPION, M.; SINGER, A. Subpopulations of Langerhans' cells in cervical neoplasia. **Br J Obstet Gynaecol**. 94 (1); 10-5; 1987.

TRITZ, D. M.; WEEKS, J. A.; SPIRES, S. E.; SATTICH, M.; BANKS, H.; CIBULL, M. L., *et al.* Etiologies for non-correlating cervical cytologies and biopsies. **Am J Clin Pathol**. 103 (5); 594-7; 1995.

TUON, F. F.; BITTENCOURT, M. S.; PANICHI, M. A.; PINTO, A. P. [Sensibility and specificity of cytology and colposcopy exams with the histological evaluation of cervical intraepithelial lesions]. **Rev Assoc Med Bras**. 48 (2); 140-4; 2002.

UTAGAWA, M. L.; PEREIRA, S. M. M.; CAVALIERE, M. J.; SHIRATA, N. K. Lesões precursoras de câncer do colo uterino em adolescentes: impacto em saúde pública. **Folha Med.** 119 (4); 55-58; 2000.

VANDENVELDE, C.; VAN BEERS, D. Risk factors inducing the persistence of high-risk genital papillomaviruses in the normal cervix. **J Med Virol.** 38 (3); 226-32; 1992.

VARGAS-LINARES, C. Langerhans cells and T-lymphocytes in the normal human ectocervix defined by monoclonal antibodies and electron microscopy. **Microsc Electron Biol Celular.** 13 (1); 53-63; 1989.

VILLA, L. **Aspectos moleculares da oncogênese por Papilomavírus.** in Lesões relacionadas à infecção por HPV no trato anogenital. Rio de Janeiro, 51-58; 1998.

VOOG, E.; RICKSTEN, A.; LOWHAGEN, G. B. Prevalence of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in cervical samples from women attending an STD-clinic. **Int J STD AIDS.** 6 (3); 208-10; 1995.

WANDERLEY, M. D. S.; MAGALHÃES, E. M. S.; TRINDADE, É. R. Avaliação Clínica e Laboratorial de Crianças e Adolescentes com Queixas Vulvovaginais, **Scielo.** 22: 147-152; 2000.

WANDERLEY, M. D. S.; MIRANDA, C. R. D. R.; FREITAS, M. J. C. D.; PESSOA, A. R. S.; LAUAND, A.; LIMA, R. M. Vaginose Bacteriana em Mulheres com Infertilidade e em Menopausadas, **Scielo.** 23: 641-646; 2001.

ZEID, N. A.; MULLER, H. K. Tobacco smoke condensate cutaneous carcinogenesis: changes in Langerhans' cells and tumour regression. **Int J Exp Pathol.** 76 (1); 75-83; 1995.

ZHOU, X.; BENT, S. J.; SCHNEIDER, M. G.; DAVIS, C. C.; ISLAM, M. R.; FORNEY, L. J. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. **Microbiol.** 150 (Pt 8); 2565-73; 2004.

ZUR HAUSEN, H. Condylomata acuminata and human genital cancer. **Cancer Res.**; 36 (2), 794; 1976.

Referências

ZUR HAUSEN, H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. **Curr Top Microbiol Immunol**; 78; 1-30; 1977.

10. ANEXOS

Anexo 1.**Anexo 1. Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFTM**

Anexo 2.**Anexo 2. Protocolo de pesquisa**

LESÕES INTRAEPITELIAIS DE BAIXO GRAU E DE SIGNIFICADO
INDETERMINADO: EVOLUÇÃO, FATORES ASSOCIADOS E CORRELAÇÃO CITO-
HISTOLÓGICA

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS DA PESQUISA

Nome da paciente: _____ R. G.: _____ Idade:
_____ anos _____ Cor Branca () Não Branca () Material: V () C () E ()

Início da atividade sexual _____ anos Número de parceiros: _____ G ___ P ___ A ___

Tabagismo Sim () Não ()

Contraceptivo horm. Sim () Não () Outro método anticoncepcional Sim () Não ()

Imunossupressão Sim () Não () Menopausa Sim () Não () Final do ciclo ____ anos

Diagnóstico Inicial: HPV () NIC I () ASCUS () AGUS ()

Outras alterações/ infecções: vaginose citolítica () *Trichomonas vaginalis* ()
Vaginose bacteriana () *Candida sp* () Cocos ()

Tempo de evolução: < 1ano () 1-2 anos () 2-3 anos () 3-4 anos () > 4 anos ()

Citologias subseqüentes:

Biópsia Sim () Não () Número: _____ Diagnóstico: _____

Anexo 3

Anexo 3. Estatística - Regressão Logística

Logistic regression

Dependent Y	NIC_III
Method	Stepwise
Enter variable if P<	0,05
Remove variable if P>	0,051

Overall Model Fit

Null model -2 Log Likelihood	1121,06883
Full model -2 Log Likelihood	1069,32514
Chi-square	51,7437
DF	4
Significance level	P < 0,0001

Coefficients and Standard Errors

Variable	Coefficient	Std.Error	P
DOEDERLEIN	-0,7368	0,1975	0,0002
GARDNERELL	-0,7851	0,2513	0,0018
HPV	0,5287	0,1672	0,0016
TABACO	-0,8307	0,1610	0,0000
Constant	-1,1783		

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI	P
DOEDERLEIN	0,05	0,04 to 0,06	< 0,05
GARDNERELL	12,6	8,28 to 19,38	< 0,05
HPV	1,69	1,22 to 2,35	< 0,05
PARCEIR	0,64	0,48 to 0,85	< 0,05
GEST	1,27	0,95 to 1,69	> 0,05
COR	0,91	0,72 to 1,16	> 0,05
IMUNODEP	23,0	10,5 to 49,80	< 0,05
CITOL	0,08	0,05 to 0,14	< 0,05
CONTRAC	0,02	0,01 to 0,03	< 0,05
TRICHOMON	0,12	0,07 to 0,21	< 0,05
CANDIDA	0,10	0,08 to 0,14	< 0,05
COCOS	0,11	0,07 to 0,16	< 0,05
TABACO	2,62	1,97 to 3,47	< 0,05

Análises univariadas (não incluídas na regressão):

PARIDADE < 4: OR = 0,04 (IC95% 0,04 - 0,05); p < 0,05

PARIDADE = 4: OR = 0,04 (IC95% 0,03 - 0,06); p < 0,05

PARIDADE > 4: OR = 0,09 (IC95% 0,06 - 0,20); p < 0,05

PARIDADE EM QUALQUER DOS 3 EXTRATOS ACIMA: OR^{MH} = 0,05 (IC95% 0,04 - 0,06); p < 0,05

IDADE > 50: OR = 0,06 (IC95% 0,04 - 0,09); p < 0,05

IDADE 30 - 50: OR = 0,12 (IC95% 0,10 - 0,14); p < 0,05

IDADE < 30: OR = 0,06 (IC95% 0,05 - 0,07); p < 0,05

IDADE EM QUALQUER DOS EXTRATOS ACIMA: OR^{MH} = 0,08 (IC95% 0,07 - 0,09); p < 0,05

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals

Variable	Odds Ratio	95% CI
GARDNERELL	0,8590	0,3443 to 2,1430
COCOS	1,3400	0,6316 to 2,8433
COCOIDES	0,7759	0,3534 to 1,7037
DOEDERLEIN	0,8260	0,4008 to 1,7021
HPV	0,0560	0,0185 to 0,1699
NIC_I	0,8332	0,2095 to 3,3134
NIC_II	1,3771	0,2959 to 6,4093
NIC_III	0,1949	0,0464 to 0,8184
TABACO	0,6745	0,4089 to 1,1125
PARCEIROS	1,6404	1,0116 to 2,6602

Classification table

Actual group	Predicted group		Percent correct
	0	1	
Y = 0	1398	0	100,00 %
Y = 1	82	0	0,00 %
Percent of cases correctly classified			94,46 %

[Save predicted probabilities](#) - [Save residuals](#)

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](#)