

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

HOMERO CAPORALI DE OLIVEIRA

**COMPARAÇÃO ENTRE AS COLPOCITOLOGIAS ONCÓTICAS DE MULHERES
INFECTADAS E NÃO-INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA
HUMANA**

Belo Horizonte-MG

2008

Homero Caporali de Oliveira

**COMPARAÇÃO ENTRE AS COLPOCITOLOGIAS ONCÓTICAS DE MULHERES
INFECTADAS E NÃO-INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA
HUMANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Programa: Saúde da Mulher

Área de Concentração: Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Victor Hugo de Melo

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora

Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. João Lúcio dos Santos Jr

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Chefe: Prof. João Gilberto de Castro e Silva

Vice-chefe: Roberto Lana Peixoto

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA - ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Colegiado

Prof. João Lúcio dos Santos Júnior (Coordenador)

Prof. Marcos Mendonça (Subcoordenador)

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral

Prof. Aroldo Fernando Camargos

Prof. Henrique Vitor Leite

Prof. Victor Hugo de Melo

João Vaz da Silva (Rep. Discente)

Ao meu pai, Homero Geraldo de Oliveira, e à minha mãe, Leda Caporali de Oliveira, que me serviram de modelo profissional, o meu afetuoso agradecimento.

À minha esposa, Márcia Fiuza Caporali, admiradora do meu trabalho, pelo apoio, por compreender a minha ausência e pelas dicas de informática.

Às minhas amadas filhas, Luísa e Gabriela, fontes das minhas forças, também por compreenderem a minha ausência.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Victor Hugo de Melo, pesquisador por vocação, expresso a minha admiração pela sua inesgotável capacidade de trabalho. Agradeço, sinceramente, pelo estímulo para vencer as dificuldades e pelo seu tempo dedicado ao meu aprendizado e aperfeiçoamento profissional.

Ao Prof. Dr. Geraldo Magela de Almeida, pesquisador citopatologista, diretor e responsável técnico do Laboratório Diagnose, agradeço pelo seu entusiasmo e disponibilidade para a sua fundamental participação nessa pesquisa.

Aos Professores Dr. Ludércio Rocha de Oliveira, diretor da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), e Dr. Oswaldo Fortini Levindo Coelho, coordenador do Ambulatório Affonso Silvano Brandão, que viabilizaram, sem dificuldades, a realização de parte dessa pesquisa nesse ambulatório.

Ao Prof. Dr. Ramão Tavares Neto, diretor do Laboratório de Anatomia Patológica, Citopatologia e Imunohistoquímica do Hospital Universitário São José, que, amigavelmente, disponibilizou as lâminas dos esfregaços cervicais colhidos na FCMMG, e pelas suas informações técnicas.

À Prof^a. Mônica Maria Demas Alvares Cabral, Chefe do Setor de Anatomia Patológica do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG), que, com simpatia e confiança, também disponibilizou o material colhido no CTR-DIP Orestes Diniz para o conteúdo desse trabalho.

Aos meus colegas Dr^a Angela Cristina Labanca de Araújo, Dr^a Chistine Miranda Corrêa, Dr^a Nara Chartuni P. Teixeira, Dr^a Cláudia Teixeira da Costa Lodi, Dr. Iwens Moreira Faria e Dr. Benito Pio Ceccato, pela rica convivência que tivemos no CTR-DIP Orestes Diniz.

À acadêmica Anna Bárbara Castro, que auxiliou na colheita de dados na FCMMG e no Laboratório de Anatomia Patológica da FM-UFMG.

Às pacientes e aos funcionários dos ambulatórios de ambas as instituições, que, de alguma maneira, contribuíram para essa pesquisa, especialmente a Sra. Maria Sueli Gonçalves de Andrade e o Sr. Cleiton Fernando da Silva.

“Dizer que esse estudo contribuiu para a ciência é correto, mas insuficiente; serviu-me para o aprendizado, agregou-me conhecimento para o ensinamento, exercitando a determinação e a perseverança, que são ingredientes fundamentais para a prática da pesquisa médica” (Autor)

RESUMO

Objetivos: verificar as prevalências dos resultados alterados das colpocitologias de mulheres infectadas e não-infectadas pelo HIV e comparar os resultados de acordo com o estado sorológico para o HIV. **Métodos:** foram estudadas 232 mulheres de 13 a 60 anos de idade; dessas, 161 eram infectadas pelo HIV e 71 não-infectadas. As pacientes foram atendidas em diferentes centros de saúde universitários. Foram excluídas as mulheres que se recusaram a participar da pesquisa, aquelas submetidas à histerectomia e grávidas. Os dados foram colhidos de outubro de 2006 a agosto de 2007. Foram realizados a anamnese e o exame ginecológico completo, usando-se espátulas de Ayre e escovas endocervicais na colheita das amostras. A técnica de coloração das lâminas foi a de Papanicolaou. Os laudos foram padronizados conforme a sistematização de Bethesda 2001. Somente um citopatologista fez a leitura final dos esfregaços. Para a análise estatística, foram consideradas as variáveis citológicas, gineco-obstétricas, demográficas e comportamentais. As citologias que apresentaram ASCUS, no mínimo, foram consideradas alteradas. O programa utilizado foi do *Software R*. **Resultados:** a prevalência de colpocitologias alteradas foi de 13 (9,3%), ocorrendo somente nas mulheres infectadas pelo HIV. Essas mulheres apresentaram mais ASCUS ($p=0,053$) e colpocitologias anormais ($p=0,005$). A chance de se ter a infecção do HIV foi maior nas mulheres com menor escolaridade (<7 anos) ($OR=2,9;p=0,001$), fumantes ($OR=9,8;p<0,001$), viúvas ($OR=5,5;p=0,001$), maior número de parceiros sexuais ($p=0,001$), gestações ($p=0,022$) e abortos ($p=0,018$), em uso de método contraceptivo de barreira ($OR=5,6;p<0,001$), com colposcopia alterada ($OR=33,6;p<0,001$) ou controle de rotina como motivo da consulta ($p<0,001$). ASCUS, HPV e LSIL ($p<0,001$) apresentaram diferença significativa nas colpocitologias alteradas, quando comparadas com aquelas normais. Na análise multivariada final, apenas colposcopia alterada ($OR=3,9;p=0,04$) e tabagismo ($OR:3,9;p:0,04$) apresentaram associação com a citologia alterada. **Conclusão:** nesse estudo não se confirmou a associação da infecção do HIV com as colpocitologias alteradas.

Palavras-chave: Infecções por HIV; Esfregaço Vaginal; Neoplasia Intra-Epitelial Cervical; Papillomavírus Humano; Neoplasias de Células Escamosas.

ABSTRACT

Objectives: The aims of this study were to determine the prevalence of abnormal cervical smears in women uninfected and infected with the human immunodeficiency virus (HIV), and to compare the results according to their HIV-status. **Method:** Two hundred and thirty two women between the ages of 13 and 60 years were enrolled in the study: 161 were HIV-infected and 71 uninfected. Those women were excluded who refused to take part in the research, who had been submitted to hysterectomy, or were pregnant. Data was collected from October 2006 to August 2007 at two different university health centres. The women were subject to anamnesis and a complete gynecological examination. The samples were collected using cytobrush and Ayre spatula. Only conventional Pap smears were performed. Final cytological diagnosis was performed by the same cytopathologist in all cases. Cervical smears were reviewed and classified according to the Bethesda System 2001. Those samples having at least ASCUS were considered abnormal. Cytological, gynecological, obstetric and socio-demographic variables were considered in the statistical analysis. Calculations were performed with R Software. **Results:** The prevalence of abnormal cytology was 13 (9,3%), occurring in HIV-infected women only. HIV-infected women had more ASCUS ($p=0,053$) and abnormal cytology ($p=0,005$). Those women with a lower educational level (<7 years) (OR=2,9; $p=0,001$), smokers (OR=9,8; $p<0,001$), widows (OR=5,5; $p=0,001$), with higher rates of lifetime sexual partners ($p=0,001$), pregnancies ($p=0,022$) and abortions ($p=0,018$), as well as those using barrier contraceptive methods (OR=5,6; $p<0,001$), with abnormal colposcopy (OR=33,6; $p<0,001$), or receiving consultation for reasons of routine control ($p<0,001$) were more likely to be HIV-infected. ASCUS, HPV and LSIL ($p<0,001$) demonstrated significant differences in the abnormal cervical cytologies, when compared to the normal ones. In the final multivariable analysis, only abnormal colposcopy (OR=3,9; $p=0,04$) and smoking (OR=3,9; $p=0,04$) showed association with abnormal cytology. **Conclusion:** In this study it was not possible to confirm the association between HIV-infection and abnormal cytology.

KeyWords: HIV-Infection; Vaginal Smears; Cervical Intraepithelial Neoplasia; Human Papillomavirus; Neoplasms, Squamous Cell.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACS	American Cancer Society
AGUS	Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ASC	Células Escamosas Atípicas
ASCCP	American Society of Colposcopy and Cytopathology
ASCUS	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CTR-DIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DST	Doença Sexualmente Transmissível
ELISA	Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay
EUA	Estados Unidos da América
FCMMG	Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
FDA	Food and Drug Administration
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
FM –UFMG	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
HAART	Terapia Anti-retroviral Altamente Ativa
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papilomavírus Humano
HPV-DNA	Papilomavírus Humano – Ácido Desoxirribonucléico
HSIL	Lesão Intra-epitelial de Alto Grau
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ISH	Hibridização <i>in situ</i>
LSIL	Lesão Intra-epitelial de Baixo Grau
NBCCEDP	National Breast and Cervical Early Detection Program
NIC	Neoplasia Intra-epitelial Cervical

NICE	National Institute for Clinical Excellence
NUPAD	Núcleo de Pesquisa e Apoio Diagnóstico
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PCAP-BR	Pesquisa de Conhecimento, Atitudes e Práticas na População Brasileira
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PMBH	Prefeitura Municipal de Belo Horizonte
SANR	South African National Registry
SIL	Lesão Intra-epitelial Escamosa
SUS	Sistema Único de Saúde
RNA	Ácido Ribonucléico
TARV	Terapia Anti-retroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USA	United States of America
USPSTF	U. S. Preventive Services Task Force
WIHS	Women's Interagency HIV Study

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificações de Lesões Precursoras do Câncer Cervical -----	38
Tabela 2: Classificação dos Pacientes com Infecção por HIV-----	64
Tabela 3: Doenças Definidoras de AIDS, Segundo os Critérios do CDC (<i>Centers For Diseases Control And Prevention</i>) -----	65
Tabela 4: Doenças da Categoria B (<i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>)	65
Tabela 5: Resultados de Colpocitologias -----	70
Tabela 6: Prevalências para Cálculo Amostral -----	76
Tabela 7: Comparações com as Características Demográficas e Comportamentais Quantitativas -----	87
Tabela 8: Comparações com as Características Demográficas e Comportamentais Qualitativas -----	87
Tabela 9: Comparação das Características Gineco-obstétricas Quantitativas -----	89
Tabela 10: Comparação das Características Gineco-obstétricas Qualitativas.-----	89
Tabela 11: Comparação da Contracepção com Número de Parceiros Sexuais -----	90
Tabela 12: Comparações com Características Qualitativas Referentes à Citologia-	91
Tabela 13: Comparações com as Características Demográficas e Comportamentais Quantitativas -----	93
Tabela 14: Comparações com as Características Demográficas e Comportamentais Qualitativas -----	94
Tabela 15: Comparação das Características Gineco-obstétricas Quantitativas-----	95
Tabela 16: Comparação das Características Gineco-obstétricas Qualitativas-----	95
Tabela 17: Comparações com Características Referentes à Citologia -----	96
Tabela 18: Seleção de Covariáveis para o Modelo Final Multivariado-----	99

Tabela 19: Modelo Final de Regressão Logística -----	99
Tabela 20: Seleção de Covariáveis para o Modelo Final Multivariado-----	101
Tabela 21: Número de Mulheres que Permaneceram e Saíram do Estudo em Relação à Conclusão da Citologia e HIV -----	102

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Câncer Cervical	17
2.1.1 Definição	17
2.1.2 Considerações Epidemiológicas	17
2.1.3 Programas de Rastreamento	23
2.1.4 Colpocitologia Oncótica.....	28
2.1.5 Classificações dos Achados Cervicais	37
2.1.6 Sistema Bethesda	38
2.1.6.1 Atipias Epiteliais de Significado Indeterminado (ASCUS e AGUS).....	39
2.1.6.2 Apresentação do Laudo Colpocitológico	40
2.1.6.3 Nomenclatura no Brasil para Laudos Colpocitológicos.....	43
2.1.7 Lesões Precursoras do Câncer Cervical	43
2.1.8 Testes Alternativos de Rastreamento	45
2.2 HPV	48
2.2.1 Definição	48
2.2.2 Considerações Epidemiológicas	49
2.2.3 Testes de Rastreamento	52
2.2.4 Classificação do HPV quanto ao Potencial Oncogênico	54
2.2.5 HPV, Câncer Cervical e suas Lesões Precursoras	55
2.3 HIV/AIDS	59
2.3.1 Definição	59
2.3.2 Considerações Epidemiológicas	59
2.3.3 Classificação da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)	64
2.3.4 HIV e HPV	66
2.3.5 HIV, Câncer Cervical e suas Lesões Precursoras	67
3 OBJETIVOS.....	73
4 PACIENTES E MÉTODOS	74
4.1 Considerações Éticas	74
4.2 Pacientes	74
4.2.1 Critérios de Inclusão.....	75
4.2.2 Critérios de Exclusão	75
4.3 Cálculo Amostral.....	75
4.4 Métodos	76
4.4.1 Exame Físico	77
4.4.1.1 Colheita do Material para a Detecção do HPV e seus Genótipos.....	77
4.4.1.2 Colheita do Material para Colpocitologia Oncótica	77
4.4.1.3 Colposcopia	78
4.4.1.4 Biópsia Dirigida do Colo Uterino	79
4.4.2 Preparo das Lâminas: Técnica de Papanicolaou	79
4.4.3 Organização das Lâminas.....	80
4.4.4 Categorização dos Resultados	80
4.4.5 Exames Laboratoriais.....	81
4.4.5.1 Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)	81

4.4.5.2 Estudo Histopatológico do Colo Uterino	81
4.4.5.3 Outros Exames Complementares	81
4.4.6 Método Bibliográfico	82
4.4.7 Análise Estatística	82
4.4.7.1 Descrição dos Dados	82
4.4.7.2 Comparações entre Citologia Alterada e Citologia Normal	83
4.4.7.3 Comparações entre Mulheres Infectadas e Não-infectadas pelo HIV	84
4.4.7.4 Análise Multivariada	84
5 RESULTADOS	85
5.1 Comparação entre Mulheres Infectadas e Não-infectadas pelo HIV	86
5.1.1 Características Demográficas e Comportamentais	86
5.1.2 Características Gineco-obstétricas	88
5.1.3 Características Referentes à Citologia	90
5.2 Comparação entre Citologia Normal e Citologia Alterada	92
5.2.1 Características Demográficas e Comportamentais	93
5.2.2 Características Gineco-obstétricas	94
5.3 Análise Multivariada	97
5.4 Estratégia de Seleção do Modelo Multivariado e Comparação de Proporção	100
5.4.1 Modelo Multivariado	100
5.4.2 Comparação de Proporção	101
6 DISCUSSÃO	103
7 CONCLUSÕES	108
REFERÊNCIAS	109
ANEXOS	145
APÊNDICES	178

1. INTRODUÇÃO

Desde 1995, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) publica as estimativas de câncer para o Brasil. Para 2008, a estimativa de casos novos de câncer feminino foi de 234.870, incluindo 49.400 casos novos de câncer de mama e 18.680 casos novos de câncer cervical. Esse último representa cerca de 8% do total de casos novos de câncer feminino.¹

A taxa de mortalidade por câncer cervical sofreu redução de 48%, ou seja, de 5,6 para 2,9 por 100.000 habitantes, nos últimos 20 anos.²

Nesse sentido, a colpocitologia oncótica é apresentada como um dos testes de reconhecida importância para interferir na mortalidade associada ao câncer cervical.³

A partir de 1930, com George Papanicolaou, surgiram inúmeras publicações, descrevendo o aspecto citológico normal em esfregaços vaginais e as alterações celulares em diversas condições patológicas, particularmente em lesões neoplásicas. O colo uterino transformou-se, por seu simples acesso para a obtenção de material e sua fácil visibilização, na mola mestra dos estudos citológicos sobre carcinogênese.⁴

Não há dúvidas de que o diagnóstico citológico, em oncologia, revela-se como a grande arma de combate ao câncer e outras neoplasias em nível de prevenção e de diagnóstico precoce, que são fatores essenciais para o prolongamento da vida.⁵

Atualmente, em esfregaços colpocitológicos, a presença de célula cilíndrica cervical tem sido considerada como o achado mais importante para definir se a colheita foi adequada para a prevenção do câncer. Portanto, esfregaços contendo apenas células epiteliais escamosas devem ser indicados como material pouco adequado para o diagnóstico de neoplasias cervicais, conforme proposto pela sistemática de elaboração de laudos citológicos conhecida como “Classificação de Bethesda” e aprovada, com pequenas modificações, pelas Sociedade Brasileira de Citologia e Sociedade Brasileira de Patologia e pelo Ministério da Saúde - INCA - Pró-onco.⁴

Em indivíduos imunodeprimidos, devido a uma imunodeficiência inata ou adquirida, agentes infecciosos comensais podem proliferar e iniciar uma infecção sintomática.⁶

Os exames citológicos de esfregaços de vários setores do organismo retratam condições inflamatórias concomitantes, geralmente oportunistas, aproveitando o decréscimo de resistência imunológica do indivíduo infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).⁷

As lesões intra-epiteliais escamosas cervicais (SIL), que são precursoras do câncer cervical, estão entre os achados ginecológicos mais prevalentes da infecção pelo HIV.⁸

O câncer cervical invasivo é uma manifestação importante da infecção pelo HIV, sendo três vezes mais freqüente em mulheres infectadas pelo HIV, comparadas com as mulheres não-infectadas.⁹

A proposta desse estudo foi comparar as colpocitologias oncóticas de mulheres infectadas pelo HIV com as colpocitologias de mulheres não-infectadas por esse vírus.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer Cervical

2.1.1 Definição

O câncer cervical é originado tanto do epitélio escamoso da ectocérvice como do epitélio cilíndrico do canal cervical. O carcinoma de células escamosas representa 90% dos casos, e o adenocarcinoma, 10%. Outros tipos histológicos de menor frequência são o adenoescamoso, de células linfocitoides (*oat cells*), sarcomas e linfomas.¹⁰

2.1.2 Considerações Epidemiológicas

No mundo, o câncer cervical é a segunda doença maligna mais freqüente nas mulheres, depois do câncer de mama. Nos países menos desenvolvidos, é o câncer mais comum nas mulheres.¹¹ É a doença maligna mais freqüente do trato genital feminino, principalmente nos países menos desenvolvidos.¹² Segundo dados da *American Cancer Society (ACS)* em 2005, o câncer cervical foi a terceira doença maligna ginecológica mais comum nos Estados Unidos, sendo considerado um sério problema em saúde pública.¹³ A *ACS* estimou que, em 2006, 9.710 mulheres iriam desenvolver o câncer cervical e 3.710 iriam morrer dessa causa naquele país.¹⁴ É a segunda causa de morte por câncer nas mulheres do mundo; em alguns países menos desenvolvidos, representa a maior causa.¹²

Uma estimativa mundial de 493.243 casos de câncer cervical invasivo ocorrem a cada ano, e 273.505 mulheres morrem dessa doença,^{15,16} sendo que 80% dessas mortes ocorrem nos países menos desenvolvidos. As taxas mais altas são da América Central, África (região do sub-Sahara) e Melanésia, tornando-o um dos problemas de saúde pública mais importantes nessas regiões.¹⁷ Uma estimativa de 20.000 novos casos de câncer cervical são diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos, e aproximadamente 5.000 mulheres morrem dessa doença.^{15,18} Existe uma desigualdade global na incidência do câncer cervical, com o maior número de casos

ocorrendo em países menos desenvolvidos (83,1%), onde o rastreamento eficaz do câncer cervical e os centros de tratamentos são freqüentemente difíceis de serem implementados.^{15,16}

Um recente estudo estimou que, na falta do rastreamento do câncer cervical, o risco de uma mulher desenvolver o câncer cervical, ao longo da vida, seria de 3,67%, com um risco na vida de mortalidade pelo câncer cervical de 1,26%, e um pico de incidência do câncer cervical de 81/100.000 aos 50 anos de idade.¹⁹ Entretanto, por causa do rastreamento cervical, utilizando-se o teste de Papanicolaou, estimou-se que o número de novos casos cairia para 10.370 (aproximadamente 1,5% de todos os novos casos de câncer nas mulheres) e a mortalidade diminuiria para 3.710 (aproximadamente 1,3% das mortes por câncer em mulheres registradas) em 2005.¹³ Assim, essa é uma redução do risco acima de 75% dos estimados 40.000 a 50.000 casos de câncer cervical, que provavelmente ocorreriam em 2005 na ausência do seu rastreamento.²⁰

Os países mais desenvolvidos têm tido sucesso no controle do câncer cervical invasivo; mas, nos países menos desenvolvidos, os resultados são desanimadores.¹¹ Nos Estados Unidos, a incidência do câncer cervical diminuiu drasticamente (em torno de 75%) desde a década de 40.¹⁵ Acredita-se que tal sucesso tenha sido devido ao amplo e sistemático uso do método Papanicolaou nos programas de rastreamento cervical.^{11,15}

Um artigo publicado em 2004 relata uma estimativa de 1.350 novos casos de câncer cervical e de 40 mortes por esse câncer no Canadá em 2004. A incidência do câncer cervical invasivo e, conseqüentemente, a mortalidade regrediram devido aos programas de rastreamento implantados naquele país de 1969 a 2003.²¹

Na Suécia, mais de 80% das mulheres são rastreadas regularmente. Em contraste, no início da década de 80, na *Free State Province of South Africa*, menos de 1 % das mulheres submeteu-se ao rastreamento. E os dados mostram que não houve melhora, desde que esse levantamento foi realizado.¹¹

Segundo dados do *South African National Registry (SANR)*, em 1998, o risco de uma mulher desenvolver o câncer cervical, ao longo da vida, é um em 26. Além disso, evidências mostram que o câncer cervical, em determinadas regiões de países africanos, ocorre em idades precoces e apresentam natureza mais agressiva. Em parte, atribui-se ao fato a pandemia do HIV naqueles países.¹¹

No Brasil, o câncer cervical é a segunda neoplasia mais incidente nas mulheres, com variações entre diferentes regiões do país. Ele representa uma das neoplasias malignas mais atendidas no INCA.¹⁰

Para o ano de 2008, as estimativas de casos novos de câncer cervical estão assim distribuídas por região no Brasil:¹

- Sudeste: 7.440
- Nordeste: 4.720
- Sul: 3.470
- Norte: 1.700
- Centro-oeste: 1.350

As taxas brutas de incidência de câncer cervical por 100.000 mulheres estimadas para 2008 estão assim distribuídas segundo as unidades da Federação, cujos resultados representam os 3 maiores e as 3 menores taxas, respectivamente:¹

- Rio Grande do Sul: 28,17
- Tocantins: 27,03
- Amazonas: 26,91
- Minas Gerais: 13,48
- Acre: 12,61
- Paraíba: 12,23

Outros autores citam estimativas, apontando o câncer cervical como a terceira neoplasia maligna mais comum entre as mulheres brasileiras, sendo superado pelo câncer de pele (não-melanoma) e pelo câncer de mama.²²

O câncer cervical resulta da infecção pelo HPV do tipo oncogênico, transmitido sexualmente. Fatores de risco importantes na transmissão do HPV incluem a idade precoce do início da atividade sexual, a multiplicidade de parceiros sexuais e a promiscuidade dos parceiros.¹⁵ A infecção persistente pelo HPV de alto-risco é o mais importante dos fatores de risco para o desenvolvimento das lesões precursoras do câncer cervical e o câncer invasivo do colo uterino.^{23,24,25,26} Alguns cofatores podem atuar juntamente com o HPV para aumentar o risco do câncer cervical; incluem interferon com outra doença sexualmente transmissível (DST),^{27,28} fumo,^{29,30,31,32,33,34,35} multiparidade,^{36,37} (cinco ou mais gravidezes)³⁸ uso de anovulatório oral,^{30,39,40,41} imunodeficiência^{42,43} e fatores dietéticos, tais como a baixa ingestão de caroteno, de vitamina C ou deficiência de folato.^{44,45,46} Um recente

estudo relatou uma associação entre o fumo passivo, o fumo ativo e a neoplasia cervical, mostrando evidências de que mesmo o fumo passivo é um fator de risco para o câncer cervical.³⁵ O uso prolongado de anovulatórios orais também foi associado a um risco aumentado de câncer cervical. Um estudo mostrou que o uso de anovulatório oral por mais de 5 anos está associado a um risco duas vezes maior para o câncer cervical, com o risco aumentando para mais de 4 vezes em 10 anos de uso de anovulatório oral entre mulheres com infecções ativas pelo HPV.^{47,48}

Relata-se um aumento da incidência de casos de câncer cervical em mulheres jovens. A iniciação sexual precoce, a multiplicidade de parceiros sexuais, a promiscuidade sexual, a infecção pelo HPV, a alta paridade, o baixo nível sócio-econômico e o tabagismo podem explicar o número de pacientes cada vez mais jovens.¹⁰

Embora o rastreamento do câncer cervical feito regularmente tenha causado um impacto significativo na incidência e mortalidade associadas ao câncer cervical,¹³ alguns autores relataram que os países em menos desenvolvidos não têm conseguido utilizar o esfregaço cervical convencional como uma eficiente ferramenta para o rastreamento do câncer do colo do útero.¹¹

Nos Estados Unidos, um estudo mostrou que a incidência do câncer cervical e o tratamento dessa doença tiveram diferenças marcantes baseadas em características sócio-demográficas e de acesso aos sistemas de saúde. As causas dessas desigualdades na incidência do câncer cervical, rastreamento e tratamento foram divididas em dois grupos: sócio-demográficos (raça e etnia, idade, aculturação, grau de informação quanto à saúde e posição sócio-econômica) e fatores de assistência à saúde (acesso, geografia, características dos provedores de saúde e deficiências dos sistemas de saúde).¹⁵

A raça e a etnia sempre implicaram em um fator importante de desigualdade nas taxas do câncer cervical. Nos Estados Unidos, entre 1992 e 1998, a incidência do câncer invasivo cervical foi notadamente maior entre negras, hispânicas, asiáticas e mulheres das Ilhas do Pacífico, quando comparadas com brancas, nativas do Alaska e índias americanas.⁴⁹ As diferenças raciais e étnicas na incidência do câncer cervical invasivo podem estar relacionadas às diferenças nas taxas de rastreamento do câncer cervical, taxas de acompanhamento de esfregaços de Papanicolaou alterados e taxas de tratamento das lesões precursoras do câncer cervical.¹⁵

A falta do rastreamento cervical pelo teste de Papanicolaou é o principal fator responsável pelo desenvolvimento do câncer invasivo cervical nos Estados Unidos. As disparidades na incidência do câncer invasivo são devido, principalmente, a diferenças na cobertura pelo teste de Papanicolaou.^{50,51} Mais da metade dos novos casos de câncer invasivo ocorre em mulheres que nunca sequer foram rastreadas ou que não foram recentemente rastreadas.⁵² Quando as taxas de rastreamento pelo teste de Papanicolaou aumentaram, as taxas de câncer cervical invasivo mostraram-se consistentemente diminuídas.^{53,54} Dados do *National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (NBCCEDP)* demonstraram que a incidência cumulativa do câncer cervical invasivo reduziu em 94%, quando os intervalos entre os esfregaços cervicais eram de 1 ano; em 84%, quando os intervalos eram de 5 anos; mas, somente em 64%, quando os intervalos eram de 10 anos.⁵⁵

Apesar da redução total na incidência do câncer cervical invasivo nas últimas 2 décadas nos Estados Unidos, a sua distribuição não é uniforme nos diferentes segmentos da população. O rastreamento cervical, incidência, mortalidade e tratamento variam muito de acordo com os fatores sócio-demográficos e medidas de assistência à saúde e sua qualidade. As mulheres mais propensas a terem altas taxas de incidência de câncer invasivo são as de baixa renda, baixo nível educacional, sem seguro saúde privado ou com assistência de saúde na rede pública, e aquelas de grupos imigrantes. Embora as diferenças na incidência do câncer cervical entre alguns grupos (por exemplo, negros e brancos) tenham-se estreitado nas últimas décadas, as diferenças entre outros grupos (por exemplo, imigrantes e mulheres nascidas nos Estados Unidos) continuaram a crescer.¹⁵

Considerando a raça e a etnia, as diferenças observadas na incidência do câncer cervical invasivo são problemáticas, na medida em que elas sugerem a existência de uma origem biológica. Entretanto, estudos recentes demonstraram que características sociais e de sistemas de saúde possam ter um papel mais importante na mediação das diferenças observadas nas taxas de rastreamento do câncer cervical entre grupos raciais e étnicos.^{57,58}

As taxas de rastreamento cervical variam pela idade, com taxas mais altas observadas nas mulheres em idade reprodutiva, comparadas com mulheres mais velhas, independentemente da raça e etnia.^{51,59,60,61,62,63} Entre as mulheres mais jovens, além das taxas de rastreamento serem maiores, essas tendem a serem

semelhantes nos diferentes grupos raciais e étnicos.⁶⁴ Como consequência, as lesões mais precoces da doença são mais diagnosticadas nas mulheres jovens do que nas mulheres mais velhas.⁵⁹ Além disso, mulheres mais jovens que não foram submetidas ao rastreamento recentemente (por exemplo, nos últimos 3 anos) são mais propensas a pertencerem a grupos étnicos de minoria, sem seguro-saúde, com renda baixa, menos esclarecidas quanto à saúde, ou são imigrantes recentes.^{65,66,67,68,69} Geralmente, a incidência do câncer cervical invasivo aumenta com a idade em todos os grupos raciais/étnicos. Nos Estados Unidos, as mulheres acima de 65 anos em fase tardia do câncer cervical invasivo representam aproximadamente 25% dos casos de câncer invasivo e 40% das mortes por essa fase tardia da doença. Muitas dessas mulheres nunca tiveram um esfregaço cervical ou não foram submetidas ao rastreamento nos últimos 3 anos para o diagnóstico,^{70,71,72,73} apesar de terem sido já avaliadas por algum médico.⁷⁴

Quanto às disparidades relacionadas ao tratamento, as opções mais conservadoras tendem a ser mais oferecidas às mulheres mais velhas, comparadas com as mulheres mais novas, e apresentam taxas de sobrevivência mais baixas.^{75,76,77,78,79} Entretanto, mulheres mais velhas, freqüentemente, apresentam condições de saúde, que interferem tanto nas opções de tratamento quanto na sua sobrevivência. Mulheres mais velhas são mais propensas a terem doenças crônicas co-existentes e a estarem em estados mais avançados da doença, o que pode alterar a decisão do tratamento cirúrgico *versus* radiação.⁷⁸ Essas doenças co-existentes também podem limitar a dose da radiação e a duração do tratamento, que uma mulher mais velha poderia tolerar.^{57,75,76,80,81,78} Mulheres que apresentam a doença avançada com metástases em linfonodos da pelve e para-aórticos têm o prognóstico reduzido significativamente, e a elas são oferecidos tratamentos paliativos, ao invés de curativos. Por outro lado, mulheres mais novas, são mais propensas a terem diagnósticos de estados mais iniciais da doença, e, portanto, são mais propensas a receberem tratamentos com intenção de cura definitiva, quando comparadas com as mulheres mais velhas.⁸² Geralmente, as mulheres com o câncer cervical em estado inicial são mais propensas a serem submetidas ao tratamento cirúrgico, enquanto que aquelas com um grande tumor ou a doença invasiva, geralmente, recebem radiação ou tratamento combinado. Assim, apesar das evidências sugerirem que existem disparidades de tratamento baseadas na idade da

mulher, vale lembrar que a escolha do tratamento deve ser ajustada para cada indivíduo.¹⁵

2.1.3 Programas de Rastreamento

Nenhuma das formas de câncer documenta melhor do que o câncer cervical os efeitos notáveis do diagnóstico precoce do câncer e do tratamento sobre o índice de mortalidade.⁸³

O câncer cervical pode ser prevenido, estabelecendo-se programas de rastreamento com a citologia cervical e o tratamento das suas lesões precursoras.¹⁷ A detecção precoce do câncer cervical permite evitar ou retardar a progressão para o câncer invasivo. Intervenções tais como a biópsia dirigida pela colposcopia, a excisão local, a conização e, eventualmente, a histerectomia podem ser realizadas para essa finalidade. Estudos do tipo caso-controle mostraram forte associação negativa entre o rastreamento e a incidência da doença invasiva. Isso indica que o rastreamento é protetor.²²

Nos países, onde a qualidade do rastreamento é alta e a cobertura da população é ampla, os esforços do rastreamento pelo teste de Papanicolaou diminuíram a incidência do câncer cervical entre 70% a 90%.⁸⁴ Em mulheres de 20 a 64 anos de idade, estima-se que o rastreamento reduza a incidência cumulativa de câncer cervical em 91%. Em média, cerca de 15 esfregaços por mulher são realizados ao longo do programa de rastreamento.²² Estima-se que em torno de 50% das mulheres diagnosticadas com câncer cervical nunca foram submetidas ao teste de Papanicolaou, e um adicional de 10% não foram rastreadas em 5 anos de diagnóstico.⁸⁴

Nos Estados Unidos, o rastreamento do câncer cervical com o esfregaço de Papanicolaou é recomendado para todas as mulheres durante os três anos após a primeira relação sexual, ou na idade de 21 anos, o que for primeiro.⁸³ Embora haja variações nos guias,^{85,86,87} geralmente são recomendados esfregaços anuais para mulheres abaixo de 30 anos, enquanto que o intervalo pode ser estendido a cada 2 a 3 anos para as mulheres acima de 30 anos, que apresentarem 3 esfregaços cervicais negativos, sem história de NIC 2 ou NIC 3, e que não estejam imunologicamente comprometidas.¹⁵ A colheita da citologia pode ser interrompida

aos 65 anos, caso haja exames anteriores normais. Aparentemente, mulheres idosas não são beneficiadas pelo rastreamento.²²

A utilidade do teste de Papanicolaou no rastreamento de mulheres acima de 65 anos é controversa. Embora os benefícios do rastreamento cervical (detecção de lesões precoces, tratamento e melhoria na qualidade da vida) sejam bem conhecidos, as potenciais desvantagens do rastreamento para as mulheres mais velhas podem, na verdade, superar esses benefícios. Na pós-menopausa, ocorrem mudanças fisiológicas no colo uterino. Essas mudanças, por sua vez, aumentam as chances de se encontrarem alterações citológicas nos esfregaços cervicais. Tais alterações poderiam resultar em procedimentos diagnósticos adicionais tais como biopsias cervicais, procedimentos de excisão cervical ou histerectomias, os quais trazem maiores riscos de morbidade entre mulheres mais velhas, quando comparadas com as mais novas.⁸¹ Visto que é improvável a progressão de uma lesão pré-maligna (detectada no rastreamento) para o câncer cervical invasivo em uma mulher mais velha antes de ela morrer por uma causa não-relacionada ao câncer invasivo, o tratamento das lesões pré-malignas pode apresentar mais riscos do que benefícios. Assim, a maioria dos guias clínicos, atualmente, recomenda a suspensão do rastreamento do câncer cervical na idade de 65 ou 70 anos nas mulheres com esfregaços cervicais repetidamente normais ou naquelas com expectativa de vida curta.¹⁵

Nos países menos desenvolvidos, a mesma frequência de esfregaços recomendada nos países mais desenvolvidos não é viável. Considerando o problema, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs um esfregaço anual por mulher, entre 35 e 40 anos de idade, nos países menos desenvolvidos. Com isso, espera-se uma redução do câncer cervical em 20% a 65%, dependendo das condições de cada país.¹¹

Embora o rastreamento cervical tenha diminuído significativamente a mortalidade associada à infecção pelo HPV, a sensibilidade do teste de Papanicolaou é, geralmente, menor do que muitos acreditam que seja. Nos Estados Unidos, a *Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)* definiu que o esfregaço cervical convencional é eficaz na detecção das lesões cervicais de todos os graus somente em torno de 50%, e que o esfregaço cervical convencional é mais acurado na detecção de lesões de alto-grau (NIC 2 e NIC 3) do que de baixo-grau. A citologia em base-líquida tem sido relatada como um método que detecta entre 26%

a 103% a mais de casos de NIC 2 e NIC 3, comparando-se com o esfregaço cervical convencional. Entretanto, o grau de aumento da sua sensibilidade é desconhecido.⁸⁸ A baixa sensibilidade do esfregaço cervical, anteriormente citada, levou à expectativa de que a citologia deveria ser repetida anualmente. Novas abordagens ao rastreamento cervical, tal como o teste do HPV-DNA, têm sido desenvolvidas para aumentar a sensibilidade dos testes.⁸⁹ Os programas atuais de rastreamento, aceitos internacionalmente, são baseados em uma sensibilidade de 80% para o esfregaço cervical.¹¹

Nos Estados Unidos, o objetivo do rastreamento cervical é identificar as lesões precursoras do câncer, podendo, assim, ser tratadas antes da progressão do câncer invasivo.⁹⁰ Considerando que a incidência do câncer cervical é maior nas mulheres de baixa renda (geralmente, são menos propensas a se submeterem ao rastreamento e a terem o acompanhamento adequado, quando apresentam o teste de Papanicolaou alterado), O *National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (NBCCEDP)*, administrado pelo *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, ajuda essas mulheres a terem acesso aos serviços de rastreamento e diagnóstico para os cânceres cervical e de mama, juntamente com os departamentos de saúde estaduais e locais. A começar de 1991, início de sua organização, em torno de 2 milhões de mulheres foram submetidas ao rastreamento do *NBCCEDP*, e 61.000 lesões precursoras e 1.200 casos de câncer cervical foram diagnosticados. Desde 1996, esse programa tem reembolsado ambos os testes de citologia (convencional e em base-líquida); e, desde 2002, os testes de HPV-DNA (Captura Híbrida 2), para que sejam identificadas mulheres, que necessitam de colposcopia após terem apresentado ASC-US em suas citologias. Em 1999, a *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o teste do HPV para esse fim, e tal procedimento tem o apoio dos guias da *American Society of Colposcopy and Cytopathology (ASCCP)*, do *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* e do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. Em março de 2003, o *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o teste do HPV-DNA como adjunto à citologia para o rastreamento de mulheres com 30 anos ou acima dessa idade, a fim de que fossem identificadas aquelas com infecção persistente pelo HPV, e que necessitassem da citologia com mais freqüência. O uso desse teste teve o apoio de algumas organizações tais como o *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* e a *American Cancer Society (ACS)*, mas

não por outros como a *U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF)*. Atualmente, o *National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (NBCCEDP)* não reembolsa o teste do HPV, quando usado adjunto à citologia para o rastreamento cervical.⁹¹

Um artigo publicado em 2004 menciona que programas sistemáticos de rastreamento cervical, semelhantes àqueles implantados na Europa, deveriam ser implantados no Canadá. As novas técnicas (incluindo a citologia em base-líquida, adicionada ou não ao teste do HPV-DNA) dão os melhores resultados em prevenção e diagnósticos precoces do câncer cervical e das lesões intra-epiteliais de alto grau (HSIL). Esses autores também estimam que, no futuro, uma vacina contra o HPV 16 irá reduzir a incidência do câncer cervical em todo o mundo. Ainda, afirmam que o esfregaço cervical convencional continua sendo o teste de rastreamento mais utilizado, embora o *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* tenha recomendado, em 2003, que a citologia em base-líquida fosse o principal método para rastreamento cervical no Canadá.²¹

Conforme citado anteriormente, nos Estados Unidos, em 2003, o *US Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o teste de Captura Híbrida HPV-DNA 2 (HC2), podendo ser utilizado junto com a citologia em programas de rastreamento cervical primário para mulheres com idade igual ou acima de 30 anos.^{89,91} O teste de Captura Híbrida é muito útil para a detecção de lesões clinicamente relevantes. Na maioria dos estudos, o teste HC2 tem uma sensibilidade de 90% a 98% para a detecção de lesões de alto-grau (NIC 2 e NIC 3).⁸⁹ A combinação dos testes da citologia e o HPV-DNA aumenta a sensibilidade, porém diminui a especificidade.⁹² As evidências indicam que mulheres que apresentam os testes da citologia e HC2 simultaneamente negativos têm uma considerável diminuição do risco de desenvolverem lesões de alto-grau (NIC 2 e NIC 3) ou o câncer cervical, quando comparadas com aquelas que apresentam somente a citologia normal como informação para o rastreamento cervical.⁸⁸ Entretanto, o teste HC2 positivo não é um indicador absoluto da presença de uma lesão de alto-grau, ou que essa irá se desenvolver.¹¹

O alto custo, a falta de consciência do problema e a ausência de infraestrutura de saúde adequada impedem que os países menos desenvolvidos institua programas de rastreamento com resultados desejados. Nesses países, somente 5% das mulheres submetem-se ao rastreamento do câncer cervical,

comparando-se com 40% a 50% nos países mais desenvolvidos.¹⁷ Além dos problemas da efetivação do tratamento do câncer cervical, parece que o seu rastreamento nas massas populacionais de países menos desenvolvidos tem o seu objetivo inatingível.¹¹ Geralmente, as mulheres com risco mais alto para o câncer cervical são as que têm menos oportunidades de acesso ao rastreamento, especialmente as mulheres de classes sociais mais baixas.²²

O *Ministério da Saúde do Brasil*, por intermédio do *INCA*, seu órgão técnico e coordenador das ações nacionais de prevenção e controle do câncer, em conjunto com as secretarias estaduais e municipais de saúde, planeja transformar o *Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero* em uma rotina no Sistema Único de Saúde (SUS).¹⁰

Segundo análises estatísticas do *IBGE* realizadas em 2003, no Brasil, 39.301.754 mulheres de 25 anos ou mais de idade já realizaram, alguma vez, o exame preventivo para o câncer cervical; no estado de São Paulo, 10.280.634; no Rio de Janeiro, 4.279.499; e em Minas Gerais, 4.092.339.⁹³

Nos programas de controle do câncer cervical, o avanço mais promissor parece ser a vacinação contra o HPV, seja por medida preventiva ou por aumentar a imunidade em mulheres infectadas pelo HPV.¹¹ Em junho de 2006, nos Estados Unidos, a primeira vacina contra o HPV foi liberada (GARDASIL™, produzida pela Merck e Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey). É uma vacina quadrivalente, que protege contra 4 tipos de HPVs, que juntos causam 70% dos cânceres cervicais e 90% das verrugas genitais.¹⁶ Atualmente, a vacina é autorizada para uso em mulheres de 9 a 26 anos de idade para prevenção de cânceres cervical, vaginal e vulvar e de suas respectivas lesões precursoras e, finalmente, de verrugas anogenitais (todos relacionados ao HPV). A vacina não irá eliminar a necessidade do rastreamento do câncer cervical nos Estados Unidos, porquê nem todos os tipos de HPVs, que podem causar o câncer cervical, estão nela incluídos. Entretanto, espera-se que ela irá diminuir, significativamente, o número de colpocitologias alteradas obtidas anualmente nos programas de rastreamento, reduzindo-se, conseqüentemente, os custos do sistema de saúde relacionados ao rastreamento do câncer cervical e ao acompanhamento das colpocitologias alteradas.¹⁵

2.1.4 Colpocitologia Oncótica

A palavra citologia vem do grego *kitos*, que significa célula, e de *logos*, que significa estudo. Na citologia, estudam-se as estruturas celulares citoplasmáticas e nucleares.⁵

A colpocitologia oncótica, especificamente o esfregaço cervical convencional preparado pela técnica de Papanicolaou, consiste em examinar células esfoliadas da cérvix uterina sobre uma lâmina de vidro, usando-se um microscópio.⁹⁴ Como as células são geralmente incolores, usam-se os corantes, que dão cores vivas a partes específicas da célula. As estruturas celulares ficam, então, mais visíveis ao microscópio. Algumas células são eosinófilas, coram-se em tom avermelhado; outras são cianófilas, corando-se em tom verde-arroxeadado.

Em nível mundial, o crédito pelo desenvolvimento do método citológico para diagnóstico de carcinoma cervical é dado a George Papanicolaou. Em 1928, ele verificou que células malignas do colo do útero podiam ser identificadas em esfregaços vaginais. Posteriormente, em associação com Traut, Papanicolaou colheu amostras que resultaram em descrições detalhadas sobre lesões pré-invasivas. Mesmo que alguns investigadores europeus já tivessem abordado a idéia de diagnosticar neoplasias pelo uso de preparações citológicas, coube a Papanicolaou o valor de colocá-la na prática rotineira em larga escala. Desde que Papanicolaou lançou, no final da década de 1940, as bases de diagnóstico de malignidade através da citologia esfoliativa, o surto de progresso no combate ao câncer atingiu valores incalculáveis mundialmente.⁵

Assim, o esfregaço cervical tem sido lembrado como o mais efetivo teste de rastreamento de câncer na história da medicina. Acredita-se que seu amplo uso tenha sido responsável pela drástica redução da incidência e mortalidade do câncer cervical nos Estados Unidos, Canadá e no oeste europeu nos últimos 50 anos.^{94,95,96} Por outro lado, a falta de programas de rastreamento ou a prática de programas insuficientes, ambos podem explicar o fato de o câncer cervical ainda ser comum nos países menos desenvolvidos.⁹⁷

É um teste simples, bem aceito pela população e pelos profissionais médicos.

Embora alguns países não disponham de citopatologistas e laboratórios preparados, a colpocitologia oncótica está disponível em grande parte dos países do mundo.

Algumas desvantagens são atribuídas ao teste:

- Necessidade de laboratórios com pessoal capacitado;
- Custo alto dos programas de rastreamento;
- Necessidade de esfregaços repetitivos devido à baixa sensibilidade;
- Necessidade da colposcopia para a avaliação dos casos positivos; e
- Retorno das mulheres para os resultados.

Nos países menos desenvolvidos, em torno de um terço das mulheres não comparece aos retornos das consultas, resultando em casos não tratados.¹¹

Embora seja considerado uma ferramenta de sucesso no rastreamento cervical, reduzindo a incidência e a mortalidade do câncer cervical invasivo em muitos países desenvolvidos, a acurácia dessa importante técnica mantém controvérsias.⁹⁸ São inúmeras as citações referentes à sensibilidade, com diferenças importantes, variando em torno de 30% a 89%. Contudo, a maioria dos estudos encontrou uma sensibilidade de 70% ou mais. A especificidade do esfregaço cervical é relatada como elevada, em torno de 92%, mesmo em países menos desenvolvidos.¹¹ Algumas metanálises sugerem que ambas, a sensibilidade e especificidade da citologia cervical, sejam relativamente baixas (30% a 87% de sensibilidade e 86% a 100% de especificidade).^{99,100,101}

Novas tecnologias e programas de rastreamento computadorizados têm sido associados a sensibilidades mais elevadas, atingindo os níveis de 70%. Infelizmente, essas novas técnicas, em geral, não estão disponíveis nos países menos desenvolvidos.¹¹

Um estudo publicado em 2007 cita que o esfregaço cervical pela técnica de Papanicolaou tem sido utilizado para rastreamento cervical por mais de 50 anos, e tem reduzido as taxas de mortalidade do câncer cervical invasivo de 50% a 70%. Apesar desse sucesso, existem relatos de taxas de falso-negativos em torno de 55%

a 62%. A transferência do material colhido para o esfregaço convencional de Papanicolaou é sujeito a inconsistência na qualidade da sua fixação, espessura do esfregaço, quantidade de sangue oculto, muco, inflamação e homogeneidade de diagnóstico no final da preparação. Além disso, erros devido ao pequeno volume da amostra, a transferência parcial e não-representativa do material colhido para a lâmina podem explicar essas altas taxas de falso-negativos.

Uma nova geração de dispositivos trouxe melhorias para a colheita da amostra cervical, propondo mais segurança e maior volume de material representativo para as amostras da ectocérvice e endocérvice, melhorando, assim, a qualidade da citologia cervical. A nova técnica é conhecida como citologia em base-líquida.¹⁰² Em meados da década de 1990, ela foi introduzida como uma alternativa para a citologia convencional.⁹⁸ Por ser uma técnica de preservação e preparação para estudo da citologia cervical, as células são obtidas por raspagem da ectocérvice com uma espátula e por rotação de uma escova na endocérvice. Ao invés de ser espalhada sobre uma lâmina de vidro e fixada, a amostra fica suspensa em frasco contendo líquido conservante. No laboratório, processa-se a remoção dos *debris* e faz-se uma fina camada sobre lâminas que são coradas e lidas por um processo semelhante ao da citologia convencional.¹⁰³ Essa técnica permite melhor visualização das células cervicais, por evitar a sobreposição de elementos como sangue, muco e células inflamatórias.¹⁰⁴ Resumidamente, consiste em se transferir o material cervical colhido para um frasco com líquido, antes de se fazer a preparação da lâmina. Dessa maneira, consegue-se a redução de elementos indesejados, e permite-se que a amostra seja inteiramente randomizada antes da fixação na lâmina de uma parte controlada e representativa do material.¹⁰²

A comparação entre os testes do esfregaço cervical convencional e a citologia em base-líquida tem sido motivo para diversos estudos. As conclusões quanto às taxas de sensibilidade e especificidade são controversas.⁹⁸

Um estudo realizado na Dinamarca, publicado em 2006, concluiu que a técnica da citologia em base-líquida reduz significativamente as amostras insatisfatórias. Os dados sugerem um aumento nas taxas de detecção de lesões precursoras do câncer cervical com a técnica de citologia em base-líquida. No entanto, o número de testes falso-positivos é ainda alto. A especificidade parece ser semelhante nos dois testes, porém isso não pôde ser verificado com exatidão.¹⁰⁵

Um estudo realizado na Korea, publicado em 2007, comparou um método de citologia em base-líquida (Liquid-PREP™) com o esfregaço convencional. Os resultados da citologia em base-líquida mostraram maiores taxas de detecção de lesões intra-epiteliais cervicais e melhora na qualidade das lâminas para a interpretação. Representa um método de rastreamento cervical mais sensível, quando comparado com o esfregaço convencional.¹⁰²

Um estudo realizado na Suécia, publicado em 2007, demonstrou significativamente maior habilidade (>40%) na detecção de lesões de alto grau, comparando-se com o esfregaço cervical convencional.¹⁰⁶

Um estudo realizado em nove programas de rastreamento cervical na Itália, publicado em 2007, teve como objetivo comparar a acurácia da citologia em base-líquida com a citologia convencional. A citologia em base-líquida mostrou um significativo aumento da sensibilidade para a lesão de baixo grau (NIC 1); contudo, não houve diferença significativa para a lesão de alto grau ou câncer. Houve redução no valor preditivo positivo, assim como uma relevante diminuição nas amostras insatisfatórias das citologias em base-líquida, concluindo que essa redução representa a principal vantagem dessa técnica. Outras vantagens estabelecidas para a citologia em base-líquida foram o menor tempo necessário para a interpretação das amostras e a possibilidade de se usar a mesma amostra para o teste do HPV e outros testes moleculares.¹⁰⁷

Existe consenso suficiente que a citologia em base-líquida reduz as taxas de amostras insatisfatórias, melhorando a sua adequação,¹⁰⁸ e diminui o tempo gasto para o rastreamento.^{108,98} Por outro lado, o custo pela unidade dos métodos disponíveis dessa nova técnica (Thin-Prep^R, Autocyte^R, Cyto-Rich^R e DNACitoliq^R) é substancialmente maior do que o esfregaço convencional, sendo um problema para os países menos desenvolvidos, com recursos limitados destinados aos programas de rastreamento do câncer cervical, e onde o aumento desse custo financeiro não se justifica, a menos que esse novo teste apresente melhorias substanciais em seu desempenho.⁹⁸ Embora ainda haja controvérsias, a citologia em base-líquida tem substituído o esfregaço cervical convencional no rastreamento do câncer cervical em alguns países desenvolvidos.^{108,109}

Recentes revisões sistemáticas sobre a citologia em base-líquida não demonstrou aumento da acurácia com essa técnica,¹¹⁰ concluindo que a qualidade da evidência sobre a citologia em base-líquida não foi boa o suficiente para julgar

seu desempenho, comparando-se com a citologia convencional.^{110,111} A falta de grandes estudos randomizados que comparam as duas técnicas é uma importante lacuna nas evidências.^{110,112} Nos Estados Unidos, em 2003, a *U. S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) considerou a evidência insuficiente para se fazer uma recomendação do uso da citologia em base-líquida.¹¹³

Apesar do desenvolvimento de novas tecnologias para melhorar a detecção do câncer cervical e suas lesões precursoras, o esfregaço cervical ainda é a principal técnica de rastreamento cervical.¹⁰⁸

A técnica da colheita do material do esfregaço cervical deve ser executada de forma correta, sendo fundamental para se obter um diagnóstico confiável. Baseando-se nos *Guias Europeus para a Garantia da Qualidade no Rastreamento do Câncer Cervical (European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening^c European communities, 2007)* um artigo publicado em 2007,¹¹⁴ detalha os procedimentos essenciais para se conseguir uma amostra satisfatória, tanto pela técnica do esfregaço cervical convencional de Papanicolaou como pela citologia em base-líquida. A proposta é minimizar as taxas de esfregaços insatisfatórios e maximizar a acurácia do teste de rastreamento.

Além da atenção à técnica da colheita do material, alguns atos são importantes para o sucesso nos programas de rastreamento do câncer cervical: o profissional que executa a colheita deve esclarecer o objetivo do exame, as etapas do procedimento e como o resultado será comunicado.

Deve-se estar atento para alguns cuidados antes da colheita da amostra: selecionar o maior espéculo, que possa ser inserido confortavelmente na vagina com a temperatura próxima àquela do corpo; posicionar o espéculo de maneira que se tenha a melhor visibilidade do colo uterino; e não limpar o colo ou fazer um *swab* antes de se colher a amostra.

A lesão precursora do câncer cervical surge, principalmente, na zona de transformação (ZT), entre o epitélio escamoso ectocervical e o colunar endocervical. Portanto, é importante que o material seja retirado dessa zona. A presença de células metaplásicas escamosas e de células endocervicais indica que se obteve amostra da zona de transformação, mas não assegura, inteiramente, que se tenha conseguido amostra de toda a sua circunferência.¹¹⁴

No passado, a ausência de células endocervicais era motivo para se repetir o esfregaço cervical.¹¹⁵ No entanto, estudos longitudinais demonstraram que

mulheres com esfregaços prévios normais sem células endocervicais não representam maior risco para futuras lesões cervicais, quando comparadas com aquelas, cujos esfregaços prévios normais continham células endocervicais.^{116,117,118} Contudo, a presença de células endocervicais e/ou metaplásicas indica que se obteve amostra na zona de interesse.

No rastreamento do câncer cervical, a obtenção de células da ectocérvice e endocérvice requer instrumentos apropriados. As amostras da zona de transformação podem ser obtidas, utilizando-se espátulas de madeira ou plástico. Distinguem-se dois tipos de espátulas, segundo a forma das suas extremidades: Ayre (para multípara) e Aylesbury (para nulípara). A extremidade alongada da espátula deve ser inserida no orifício cervical externo (OCE), até que a curvatura mais interna da espátula atinja a superfície da ectocérvice. Mantendo-se contato firme com a cérvice, faz-se a rotação completa da espátula mais de uma vez. Atenção especial deve ser dada à raspagem da JEC, fazendo-a o mais inteiramente possível. Na execução do esfregaço, o uso de aplicador com ponta de algodão não é recomendado.¹¹⁴

Segundo a Sociedade Norte-americana de Câncer, o esfregaço da colpocitologia oncótica para o rastreamento do câncer cervical deve incluir amostras da endocérvice e ectocérvice. O material deve ser colhido de preferência com a espátula de Ayre, fazendo-se uma rotação de 360°. Recolhe-se o material da ectocérvice e da junção escamo-colunar (JEC). A colheita endocervical deve ser realizada com escova, fazendo-se um movimento circular. Para se realizar o esfregaço, a lâmina deve ser dividida em duas metades longitudinais. Em uma metade, faz-se o esfregaço ectocervical; na outra, o endocervical. Deve ser feito um movimento que impeça a formação de agregados de células, que são de difícil interpretação. O esfregaço não deve ser muito fino, nem muito grosso. Além da visualização adequada do colo e da vagina, recomenda-se o uso do espéculo sem lubrificantes.⁵

Segundo os guias europeus, três métodos são considerados aceitáveis para se preparar o esfregaço convencional de Papanicolaou:

- A **vassoura cervical** (as cerdas longas colhem material endocervical, e as curtas colhem material ectocervical simultaneamente);

- A combinação da **espátula e a escova endocervical**; e
- A **espátula com extremidade alongada**.

Um desses métodos pode ser escolhido. O responsável pela colheita do material deve estar atento para colher a amostra de toda a zona de transformação (ZT), espalhar rapidamente o material sobre uma lâmina de vidro, e fixar o preparado em poucos segundos, evitando, assim, os artefatos de ressecamento. A escova endocervical nunca deve ser unicamente utilizada. A vassoura cervical é melhor indicada em mulheres grávidas ou naquelas cujo colo sangra facilmente. A combinação de métodos, incluindo a escova endocervical, é melhor indicada se a junção escamo-colunar (JEC) estiver alta (pós-menopausa), após cirurgia ou se houver extensa ectopia do epitélio colunar.¹¹⁴ No Reino Unido, recomenda-se a espátula de extremidade alongada como a primeira escolha.^{119,120}

No sistema da citologia em base-líquida, os procedimentos são semelhantes. Somente dispositivos de plástico podem ser utilizados na execução do esfregaço. O material contendo as células deve ser rapidamente colocado dentro de um frasco contendo líquido fixador, conforme as instruções do fabricante do sistema da citologia em base-líquida.

Segundo os guias europeus, são consideradas contra-indicações ao rastreamento citológico cervical:

- Histerectomia total;
- Amputação cervical (exceto se a indicação da amputação tenha sido por lesão cervical); e
- Presença de uma lesão macroscopicamente visível e suspeita no sítio da cervice (recomenda-se a colposcopia e a biópsia da lesão).

São considerados fatores que comprometem desfavoravelmente a qualidade das amostras citológicas:

- Menstruação, perda sangüínea, sangramento infiltrante local;
- Infecção/inflamação vaginal;
- Relação sexual nas últimas 24 horas;

- Atrofia genital grave (pós-menopausa);
- Gravidez, puerpério e lactação;
- Manipulação física ou irritação química, tais como o toque vaginal antes da colheita da amostra, uso de creme ou líquido desinfectantes na vagina, gel lubrificante, medicação vaginal, ducha ou gel espermaticida (nas últimas 24 horas), colposcopia prévia com uso de ácido acético (nas últimas 24 horas), esfregaço cervical (nas últimas 3 semanas) e cirurgia cervical (nos últimos 3 meses); e
- Radioterapia.

É essencial conhecer tais fatores, para que seus efeitos sejam reduzidos ao mínimo. Devido a alterações inflamatórias reacionais na gravidez e no puerpério, a qualidade da amostra pode ser comprometida. Assim, a colheita da amostra em mulheres grávidas deve ser adiada para 6 a 8 semanas após o parto, exceto se houver passado de lesão cervical, se a última amostra tenha sido há mais de 3 anos e/ou na incerteza de se conseguir uma futura amostra. Caso haja passado de citologia alterada e, nesse ínterim, a mulher engravidou, então a investigação cervical não deve ser adiada.¹¹⁴

A fixação do esfregaço preserva o estado morfológico das células. Deve ser feita imediatamente após a colheita do material, para se evitar a dessecação, que deforma as células e altera suas afinidades tintórias. O agente fixador não deve ser tóxico. O álcool etílico é o fixador de escolha. Ele desnatura as proteínas e os ácidos nucléicos, tornando-os insolúveis e estáveis. Pode ser utilizado em forma líquida, ou em aerossol, na concentração de 70% a 90%. O tempo de fixação deve ser de 15 minutos no mínimo.

Atualmente, a coloração de Papanicolaou é universalmente utilizada em citologia genital. O corante nuclear é a hematoxilina. Os corantes citoplasmáticos mais empregados são a eosina (EA 36 e EA 50) e o orange (OG 6).

Alguns critérios foram estabelecidos para avaliar se um esfregaço é adequado ou não. Atualmente, são aceitos pela maioria dos autores. São assim descritos:

Critério satisfatório para avaliação

Todos os seguintes elementos devem estar presentes:

- Identificação apropriada da lâmina;
- Informes clínicos relevantes (idade e última menstruação);
- Número adequado de células escamosas (deve cobrir mais de 10% da superfície da lâmina); e
- Componentes adequados de células endocervicais e da zona de transformação (ZT).

Critério satisfatório para avaliação, porém limitado devido à ocorrência de um ou mais dos seguintes elementos

- Ausência de informes clínicos;
- Esfregaço hemorrágico, purulento, espesso, mal fixado, dessecado, com contaminantes, dificultando a avaliação de 50% a 75% das células; e
- Ausência de componentes de células endocervicais e da ZT.

Nota:

Não requer necessariamente a repetição do esfregaço

Critério insatisfatório para avaliação devido à ocorrência de um ou mais destes elementos

- Falta de identificação da paciente;
- Lâmina inaceitável (irremediavelmente quebrada);
- Células escamosas escassas (cobrem menos de 10% da superfície da lâmina); e
- Esfregaço hemorrágico, purulento, espesso, mal fixado, dessecado, com contaminantes, dificultando a avaliação de 75% ou mais das células epiteliais

Alguns dados clínicos da paciente devem ser informados ao citopatologista, pois em diversas situações as células cervicais podem sofrer modificações. São eles:

- Idade;
- Data da última menstruação;
- Tipo de menstrual;
- História gestacional;
- Uso de medicamentos;
- Procedimentos químicos, físicos e cirúrgicos;
- Tratamentos prévios; e
- Exames histopatológicos e seus resultados.⁵

2.1.5 Classificações dos Achados Cervicais

A literatura descreve classificações que já foram amplamente utilizadas em laudos de citologia e histopatologia do colo do útero.²² Atualmente, algumas apresentam tendência ao desuso. Assim, a terminologia **lesão intra-epitelial** tende a substituir os termos **neoplasia** e **displasia**. De uma forma resumida, a tabela 1 mostra a evolução dos achados citológicos de acordo com as classificações citadas e o anexo 1, na página 144, ilustra essa afirmação.¹⁴

Tabela 1: Classificações de Lesões Precursoras do Câncer Cervical

Papanicolaou "classe"	Papanicolaou "classificação da doença"	NIC	Sistema Bethesda
I – Benigno	Benigno		Células atípicas de significado indeterminado
II – Atipia benigna	Células atípicas, porém sem displasia		
III – Suspeito	Células com displasia 1 – leve	NIC 1	Lesão intra-epitelial de baixo grau (HSIL)
IV – Fortemente suspeito	Células anormais 1 – moderada 2- displasia severa 3- ca <i>in situ</i>	NIC 2 NIC 3	Lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL)
V- Maligno	Provável tumor invasor		Carcinoma invasor

Fonte: COELHO et al, 2006

2.1.6 Sistema Bethesda

Em 1988, um seminário do Instituto Nacional de Câncer, realizado em Bethesda, Maryland, EUA, resultou na criação de um sistema de classificação citológica: Sistema Bethesda.

Essa classificação inicial de 1988 foi reavaliada em 1991 e, posteriormente, em 2001, e encontra-se disponível na literatura.

Nesse sistema de classificação, as amostras são avaliadas quanto à qualidade do esfregaço (satisfatório; insatisfatório; e satisfatório, mas limitado) e quanto à presença ou não de atipia citológica (em células escamosas e em células glandulares).

Foram introduzidos alguns conceitos novos de diagnóstico de atipias celulares, que incluíam não somente as alterações morfológicas, mas também uma sugestão de prognóstico das mesmas (lesões de baixo grau e alto grau). Nessa classificação, a descrição para o carcinoma invasivo perdeu a qualificação dos tipos histológicos. Outra inovação citológica são as atipias celulares (escamosas e glandulares) de significado indeterminado, haja visto as dificuldades morfológicas de se estabelecer lesões limítrofes entre o inflamatório e o neoplásico. Além disso,

estabelece quais os microrganismos consensualmente diagnosticados pelo método, e exclui o diagnóstico em amostras obtidas de ectocérvice com finalidade oncológica.

Em resumo, a inovação do Sistema de Bethesda consiste em agrupar as lesões escamosas potencialmente pré-malignas em três categorias: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), lesões intra-epiteliais de baixo grau (LSIL) e lesões intra-epiteliais de alto grau (HSIL). As lesões do tipo LSIL incluem NIC 1 (displasia leve) e as alterações do HPV (atípias coilocitóticas). As lesões do tipo HSIL incluem NIC 2 (displasia moderada) e NIC 3 (displasia acentuada e carcinoma *in situ*).¹²¹

Na revisão de 2001, o sistema de Bethesda agrupou as lesões escamosas potencialmente malignas nas seguintes categorias: células escamosas atípicas (ASC), que podem ser de significado indeterminado (ASC-US); e aquelas em que não é possível excluir uma HSIL (ASC-H). As alterações das células glandulares potencialmente malignas foram denominadas AGUS, que, por sua vez, são divididas em quatro subgrupos; esses serão detalhados posteriormente.⁵

Essa nova terminologia faz parte da classificação de Bethesda e será explicada a seguir.

2.1.6.1 Atípias Epiteliais de Significado Indeterminado (ASCUS e AGUS)

Tanto as células escamosas quanto as glandulares podem conter anormalidades, que são assim descritas:

As células escamosas podem apresentar as chamadas **ASC** (*atypical squamous cells*). Essas são divididas em dois tipos:

ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; podem conter alterações reacionais e, no máximo, NIC 1; e

ASC-H: não é possível excluir uma HSIL.

ASCUS (*atypical squamous cells of undetermined significance*), ou seja, células escamosas atípicas de significado indeterminado, são anormalidades em células epiteliais escamosas, mais severas do que alterações inflamatórias e/ou regenerativas, porém menos do que necessárias para um diagnóstico de lesão intra-epitelial escamosa (SIL). Sua frequência nas colpocitologias de rotina é em torno de 5%. Apresentam três subtipos:

- (1) aquele com alterações celulares que sugiram uma maior probabilidade de ser reacional;
- (2) o favorável a ser LSIL; e
- (3) o favorável a HSIL.

Cerca de 6% a 8% das pacientes com ASCUS tem HSIL. Em torno de 30% das mulheres com câncer cervical invasivo apresentaram esfregaços com ASCUS.

Já as células glandulares podem apresentar **AGUS**.

AGUS (*atypical glandular cells of undetermined significance*), isto é, células glandulares atípicas de significado indeterminado, são anormalidades em células glandulares com possibilidade de serem desde um processo reativo, benigno, até o adenocarcinoma *in situ*. Apresentam quatro subtipos:

- (1) Benigno - favorável a um processo reacional/inflamatório;
- (2) Neoplásico - favorável a um neoplasma endocervical, displasia endocervical ou adenocarcinoma *in situ*, ou uma neoplasia endometrial;
- (3) Associação com lesões intra-epiteliais escamosas (SIL);
- (4) Não especificado, na impossibilidade de qualificar as alterações por escassez ou ressecamento dos elementos celulares atípicos.

Mulheres com AGUS apresentam achados histológicos alterados em até 45% dos casos.¹²¹

2.1.6.2 Apresentação do Laudo Colpocitológico

Segundo o Sistema de Bethesda 2001, o diagnóstico colpocitológico deve ser o seguinte:

. Tipo de amostra:

- Convencional**
- Meio líquido ou outros**

. Adequação da amostra:

- Satisfatória para avaliação** (descrever a presença ou ausência de componentes endocervicais/zona de transformação e quaisquer outros indicadores de qualidade, por exemplo, parcialmente obscurecido por sangue ou inflamação);

- () **Insatisfatória para avaliação** (especificar o motivo);
- () **Amostra rejeitada/não processada** (especificar o motivo);
- () **Amostra processada e avaliada , mas insatisfatória para avaliação de anormalidade** (especificar o motivo).

Nota:

Amostra satisfatória apresenta boa representatividade celular (celularidade em citologia convencional: 8 a 12 mil células; celularidade em citologia em base-líquida: > 5 mil células)

. **Diagnóstico geral:**

- () **Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade.**

Nota:

Neste item, estão incluídos os itens “**dentro dos limites da normalidade**” e “**alterações celulares benignas**”

As alterações celulares benignas (reativas) são: **inflamação, atrofia com ou sem inflamação, associadas com radiação e associadas com DIU.**

. **Inflamação**

As alterações celulares induzidas pelo processo inflamatório são observadas por modificações citoplasmáticas e/ou nucleares.

As modificações citoplasmáticas são: vacuolização citoplasmática, policromasia, falsa eosinofilia, granulações citoplasmáticas, halo perinuclear e borramento das bordas citoplasmáticas.

As modificações nucleares são: hiperchromasia, cariomegalia, anisocariose, binucleação ou multinucleação, espessamento da membrana nuclear e degeneração nuclear.

. **Atrofia com ou sem inflamação**

São alterações observadas em situações de deprivação de estrogênio (pós-menopausa, puerpério, lactação e infância pré-puberal).

. **Radiação**

As células sofrem alterações, em níveis variados, de acordo com o tempo e a intensidade da exposição. Inicialmente, são alterações de natureza degenerativa, tais como hipertrofia nuclear e vacuolização citoplasmática e nuclear. Após a ionização, as alterações podem durar em média seis meses.

. **DIU**

O DIU pode determinar alterações celulares durante sua permanência na cavidade uterina. As alterações reacionais do estroma e do epitélio do endométrio são as “atipias”, que podem gerar sobrediagnósticos de lesões pré-neoplásicas do endométrio e da endocérvice. O fio do DIU determina processos reacionais na mucosa da endocérvice, e pode, também, aumentar as chances de sobrediagnósticos de ASCUS e AGUS. A endometrite crônica inespecífica pode estar presente em 60% das usuárias de DIU. Dezoito por cento das usuárias podem desenvolver endometrite granulomatosa a corpo estranho.

. Anormalidades em células epiteliais

(1) Em células escamosas:

. ASC (células escamosas atípicas):

-ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado sem outras especificações; pode incluir alterações reacionais e, no máximo, NIC 1)

-ASC-H (células escamosas de significado indeterminado; não é possível excluir HSIL)

. LSIL (lesão intra-epitelial escamosa de baixo-grau; inclui NIC 1 e atipias coilocitóticas do HPV)

. HSIL (lesão intra-epitelial escamosa de alto-grau; inclui NIC2, NIC3 e Ca *in situ*)

. Carcinoma de células escamosas (implica estado invasivo)

(2) Em células glandulares:

. Células endometriais benignas fora do período menstrual em mulheres acima de 40 anos e na pós-menopausa.

. AGUS (células glandulares atípicas - endocervicais, endometriais, outras)

. Com subdivisão em (1) provavelmente não-neoplásico

(2) provavelmente neoplásico.

. Adenocarcinoma endocervical *in situ*

.Adenocarcinoma (endocervical, endometrial, extra-uterino, sem outras especificações)

.Infecção

- . Candida sp
- . Trichomonas vaginalis
- . Gardnerella vaginalis
- . Leptothrix
- . Actinomyces
- . Herpes^{121, 5}

2.1.6.3 Nomenclatura no Brasil para Laudos Colpocitológicos

Com o Sistema Bethesda e considerando a necessidade de se incorporarem as novas tecnologias e conhecimentos clínicos, morfológicos e moleculares, o Instituto Nacional de Câncer e a Sociedade Brasileira de Citopatologia promoveram o “Seminário para Discussão da Nomenclatura Brasileira de Laudos de Exames Citopatológicos - CITO 2001”.

Em agosto de 2002, com o apoio de várias sociedades científicas, promoveu-se um segundo encontro, quando foi aprovada a nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais - 2002. Ela contempla aspectos de atualidade tecnológica. Sua similaridade com o Sistema Bethesda 2001 facilita a equiparação de resultados nacionais com aqueles encontrados nas publicações científicas internacionais. Sua estrutura facilita a informatização de laudos, permitindo o monitoramento da qualidade dos exames realizados no Sistema Único de Saúde (SUS)¹²¹

2.1.7 Lesões Precursoras do Câncer Cervical

A aplicação generalizada do esfregaço de Papanicolaou na detecção do câncer cervical, seguida de colposcopia, biópsia e estudo histopatológico, documentou que o câncer do colo do útero surge numa série de alterações epiteliais seqüências, que variam desde a displasia progressivamente mais intensa até o câncer invasivo. Sabe-se mais sobre a história natural dessa forma de câncer do que de qualquer outra. De fato, todo o conceito sobre o câncer *in situ* originou-se de estudos sobre essa neoplasia.⁸³

Como já citado anteriormente, o câncer cervical pode desenvolver-se durante um período de até duas a três décadas. Durante a adolescência, as lesões usualmente são de baixo grau e a maioria regride para a normalidade espontaneamente. Uma pequena proporção continua a desenvolver até uma real lesão precursora do câncer, conhecida como neoplasia intra-epitelial cervical (NIC). A neoplasia intra-epitelial cervical, por sua vez, é dividida em graus: 1, 2 e 3. As idades medianas das pacientes com esses diferentes graus precursores são 25, 29 e 34 anos, respectivamente. No mínimo, dois terços das lesões de NIC 1, metade de NIC 2 e um terço de NIC 3 regridem para a normalidade. Por fim, uma pequena proporção evolui para o câncer invasivo, geralmente aos 45 anos em diante.

Por volta dos 30 anos de idade, a maior parte das lesões menores (coilocitos, atipia e NIC 1) regridem, deixando uma pequena proporção de NIC 2 e NIC 3 (lesões de alto-grau) e poucos casos de câncer invasivo.

Conforme citação anterior, as lesões precursoras do câncer cervical foram novamente classificadas no Sistema de Bethesda 2001. A terminologia **lesão intra-epitelial escamosa** (SIL) substitui o termo **neoplasia** e **displasia**. Foram divididas em apenas duas categorias: lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (**LSIL**) e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (**HSIL**).

As lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) incluem as alterações celulares observadas nos condilomas viróticos e nas neoplasias intra-epiteliais cervicais grau 1 (NIC 1). São assim chamadas pelo baixo potencial de evolução para lesões mais graves, ou mesmo para o câncer cervical. A regressão espontânea pode ocorrer entre 30% a 70% dos casos, e, em geral, está associada a vírus de baixa oncogenicidade. Quando estão associadas a vírus de alta oncogenicidade, a evolução para HSIL ocorre em torno de 80% dos casos.

As lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (HSIL) incluem as alterações celulares observadas nas neoplasias intra-epiteliais cervicais grau 2 (NIC 2), grau 3 (NIC 3, incluindo o carcinoma de células escamosas *in situ*) e no adenocarcinoma endocervical *in situ*. São assim chamadas por serem verdadeiros precursores do câncer cervical. Se não tratadas, podem evoluir para o câncer com alto percentual de probabilidade.

2.1.8 Testes Alternativos de Rastreamento

Na história natural do câncer cervical, o seu desenvolvimento pode ultrapassar um período de duas a três décadas: tempo suficiente para se fazer o rastreamento das suas lesões precursoras.

Conforme já citado, o câncer cervical permanece como a segunda doença maligna diagnosticada nas mulheres em todo o mundo¹²² e a mais comum entre as mulheres em países menos desenvolvidos, principalmente devido à falta de rastreamento. Alguns fatores responsáveis por essa condição referem-se às inadequações do teste de Papanicolaou: alto custo, baixa sensibilidade, necessidade de laboratórios com pessoal capacitado e a exigência de um sistema logístico para o rastreamento na população.¹¹

A principal limitação da citologia cervical é a sua relativa baixa sensibilidade. As metanálises que revisaram o desempenho desse teste relataram que a sensibilidade de um único teste de Papanicolaou é aproximadamente 50% para NIC 2 ou NIC 3 ou câncer cervical.¹²³ Uma metanálise realizada há vários anos revisou 94 estudos de rastreamento e encontrou que a sensibilidade da colpocitologia variou entre 30% a 87%; e a especificidade, entre 86% e 100%.¹²⁴ Embora muitos estudos incluídos nas metanálises sejam antigos e tenham sido conduzidos antes da introdução da citologia em base-líquida ou da rotina da amostra endocervical, estudos mais recentes relatam que a sensibilidade de um único teste colpocitológico é relativamente baixo.¹²³ Como exemplo, uma recente revisão de estudos europeus e americanos sobre o rastreamento de câncer cervical encontrou que a sensibilidade total da colpocitologia continua a variar consideravelmente. Nesses recentes estudos, a sensibilidade total para NIC 2 era apenas 53% e variou de 19% em um estudo alemão a 77% em um recente estudo britânico.¹²⁵

Quando a citologia em base-líquida foi primeiramente introduzida, alguns estudos relataram que esse método era mais sensível do que a citologia cervical convencional para a detecção de lesões iguais ou acima de NIC 2. Uma recente revisão sistemática de publicações em 2003 concluiu que não há evidência, em estudos de alta qualidade, de que a citologia em base-líquida melhora a sensibilidade da citologia cervical.¹²⁶

Embora a colpocitologia de Papanicolaou permaneça como o teste de rastreamento para o câncer cervical mais comum, muitos países menos desenvolvidos não têm recursos suficientes para implementar os programas de prevenção baseados nesse teste.¹²² Além disso, existem as suas conhecidas limitações.¹²³ Posto isso, testes alternativos de rastreamento têm sido considerados. Nenhum teste parece ser vantajoso. Embora a combinação dos testes apresente maior sensibilidade,¹¹ esses são complexos, dispendiosos e associados à baixa especificidade. A inspeção visual do colo, usando o ácido acético, é uma alternativa de baixo-custo e pode ser executada por profissionais auxiliares da saúde.¹²² Os testes alternativos são:

- . **Teste do ácido acético;**
- . **Teste do HPV- DNA; e**
- . **Colposcopia.**

O **teste do ácido acético**, também conhecido como inspeção visual direta ou inspeção visual usando-se o ácido acético, consiste em examinar o colo do útero a olho nu após a aplicação do ácido acético (3% - 5%). Área aceto-branca visibilizada no colo, geralmente em torno do orifício cervical externo, significa teste positivo. É um método simples, barato e com possibilidade de um resultado imediato. As desvantagens são o aumento da frequência de falso-positivo e a grande variação de interpretação do exame entre os examinadores.

Dados de uma metanálise revelaram uma sensibilidade de 66% - 96% (a maioria em torno de 70%) e uma especificidade de 64% - 98% (a maioria em torno de 70%). Entretanto, aplicando o “padrão-ouro” (histopatologia), os estudos revelaram diminuição da sensibilidade (37% - 79%), com especificidade de 49% - 91%.¹¹

Um estudo publicado em 2006, concluiu que o teste do ácido acético pode ser utilizado no rastreamento do câncer cervical em programas de baixo recurso.¹²⁷

A **identificação do HPV-DNA** representa outro teste de rastreamento. Considerando que o HPV tem contribuição na gênese do câncer cervical, faz sentido identificá-lo como um marcador da presença dessa neoplasia e de suas lesões precursoras.

Os tipos de HPV associados ao câncer cervical (tipos de alto risco) incluem o 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82.

A sensibilidade do teste HPV-DNA varia de 70 a 83% e a especificidade varia de 63 a 73%, quando a colposcopia é realizada. Os índices melhoram, quando se adicionam a biópsia guiada pela colposcopia.

Infelizmente, esse teste é caro e envolve alta tecnologia, tornando-o inacessível na maioria dos países desenvolvidos.

Atualmente, o teste DNA-HPV tem sido utilizado em combinação com outros testes de rastreamento, para melhorar a acurácia do diagnóstico, tal como a citologia seguida da colposcopia. Por isso, a colposcopia tem sido mais utilizada, particularmente em mulheres com esfregaços cervicais alterados.

Embora o melhor período para o rastreamento com outros testes seja, provavelmente, entre 30 e 40 anos de idade, a identificação do HPV pode ser utilizada em qualquer idade.

Se uma mulher tem o seu teste positivo para um HPV de alto risco, essa é considerada de risco aumentado para desenvolver a neoplasia cervical, independente da sua idade. Assim, a presença do HPV de alto risco não significa que a mulher tenha uma neoplasia intra-epitelial cervical ou câncer; ela é apenas considerada de risco aumentado para desenvolver essas lesões.

A **colposcopia** é utilizada para se localizar e identificar lesão cervical, e direcionar a biópsia da área suspeita.

São citadas sensibilidade e especificidade em torno de 90%. Entretanto, tais índices são referentes a colposcopias realizadas por profissionais altamente preparados.

A combinação de testes de rastreamento implica em aumento da sensibilidade. Por outro lado, diminui a especificidade e aumenta o custo direto do rastreamento. Pode ser feita em um único tempo (por exemplo, citologia com o teste HPV-DNA) ou em tempos seqüências (como exemplo, o teste do ácido acético seguido do teste HPV-DNA, na medida em que o teste do ácido acético tenha sido positivo).

Embora o princípio da combinação de testes de rastreamento seja promissor, novos estudos devem ser feitos para se identificar a combinação ideal.¹¹

Em 2005, publicou-se um estudo com o objetivo de avaliar a utilidade da colposcopia combinada com o teste de Papanicolaou na detecção de alterações cervicais. Concluiu-se, que um programa de integração da citologia e colposcopia

facilitava a avaliação e identificação de mulheres portadoras de patologias cervicais.¹²⁸

Um artigo publicado em 2006 relata que, devido à baixa sensibilidade do teste de Papanicolaou e ao risco aumentado do câncer cervical e suas lesões precursoras nas mulheres infectadas pelo HIV, é aconselhável realizar o exame colposcópico, além da citologia, para que as lesões precoces detectadas sejam submetidas à biopsia.¹²⁹

Vale lembrar, que os esquemas de rastreamento devem ser criados, obedecendo a realidade das diferentes populações.

2.2 HPV

2.2.1 Definição

O Papilomavírus humano é um vírus da família Papillomaviridae. É um vírus icosaédrico, não envelopado e com ácido nucléico constituído de DNA de dupla fita, circular. É pequeno e possui molécula dupla de DNA no seu genoma.

Ele infecta células epiteliais e tem a capacidade de causar lesões na pele e mucosas.¹³⁰ Tem alta afinidade pelo trato genital.¹³¹ Pode causar tipos de lesões como a verruga comum e a verruga genital, o condiloma. Essas lesões têm crescimento limitado e, com freqüência, regridem espontaneamente.

Pode ser classificado em vários tipos, subtipos e variantes de um mesmo tipo, dependendo da semelhança da seqüência dos nucleotídeos. Quando existe menos do que 50% de semelhança com outros membros, é definido um novo tipo e dado um número na ordem da descoberta. Se a semelhança é maior do que 50%, caracteriza-se um subtipo, e, se for próximo de 100%, o vírus é considerado como variante do mesmo tipo. Dessa forma, os papilomavírus são genotipados e não sorotipados.

Outra maneira de se classificar um novo tipo é baseada na seqüência dos nucleotídeos dos genes E6, E7 e L1. Quando há uma diferença maior do que 10% em relação aos outros já conhecidos, descreve-se um novo tipo.¹³⁰

Além disso, pode ser classificado, segundo sua relação com a gênese do câncer anogenital,¹³² em baixo risco e alto risco; ou mesmo em risco

intermediário.¹³³ Existem mais de 100 tipos de HPV descritos e, desses, aproximadamente 35 são encontrados no trato anogenital.¹³⁰

2.2.2 Considerações Epidemiológicas

A prevalência da infecção pelo HPV é subestimada por causa da natureza subclínica da maioria das suas infecções¹³⁴, pela falta de seu rastreamento amplo na população com testes moleculares^{135,136} e pela limitação nos registros oficiais dos casos de infecção pelo HPV, na medida em que esses não são exigidos dos profissionais da saúde.¹³⁴ Contudo, o desenvolvimento de testes mais sensíveis e confiáveis para a detecção do HPV-DNA nas últimas duas décadas proporcionou maior entendimento sobre a magnitude da infecção pelo HPV.^{134,137} É a doença sexualmente transmissível viral mais freqüente nos Estados Unidos da América.¹³⁷ A prevalência de manifestação clínica da infecção por HPV é de 1% entre os adultos sexualmente ativos¹³⁴ e pelo menos 15% têm infecção subclínica, detectada pelos testes de HPV-DNA.^{130,134} Entretanto, devido ao fato de as infecções pelo HPV serem usualmente transitórias, esse número é muito abaixo do risco de se adquirir uma ou mais infecções pelo HPV durante a vida, o qual deve ser de 75% no mínimo.

¹³⁴

A infecção pelo HPV é mais prevalente em mulheres adultas jovens e adolescentes, provavelmente devido a um aumento da sua transmissão durante os primeiros anos de atividade sexual, ou, possivelmente pela falta de exposição prévia que pudesse induzir a uma resposta imunológica de proteção.^{138,139,140,141,142} Alternativamente, mulheres jovens podem ser mais susceptíveis à infecção durante a adolescência por motivos biológicos. A zona de transformação do epitélio cervical passa por um processo de metaplasia escamosa durante a puberdade, expondo as células basais à infecção; essas são normalmente protegidas.¹⁴³

Como já citado, a prevalência da infecção pelo HPV varia nas diferentes faixas etárias da população. A população mais atingida encontra-se entre 18 e 28 anos de idade.¹³⁰ Em um estudo, utilizando-se a PCR para a detecção do DNA-HPV, 32% das mulheres entre 16 e 24 anos de idade tiveram seus testes positivos para o HPV-DNA, comparados com 4% das mulheres com 45 anos de idade ou mais.¹⁴¹ Em um estudo mais recente, a prevalência do HPV foi de 36% em mulheres

menores de 25 anos de idade e de 2,8% em mulheres com idade igual ou maior que 45 anos.¹⁴⁰ A prevalência da infecção pelo HPV é extremamente elevada em adolescentes sexualmente ativas, com até 64% dessas mulheres estando com testes positivos para o HPV-DNA.¹⁴⁴

Por serem as infecções pelo HPV tipicamente assintomáticas nos homens, as taxas de prevalência do HPV têm sido de difícil avaliação. Os testes são limitados pelo fato de a colheita da amostra na pele externa, seja homem ou mulher, ser inadequada para o teste molecular do HPV-DNA. As taxas de prevalência do HPV em homens registradas na literatura variam de 16% a 45%. Como o HPV é um vírus sexualmente transmissível, é provável que sua prevalência seja semelhante em ambos os sexos.¹⁴⁵ Contudo, sabe-se que mulheres e homens desenvolvem verrugas nas genitálias. Atualmente, estima-se que, no mínimo, 1% dos adultos sexualmente ativos apresenta verrugas genitais nos Estados Unidos.¹³⁴ Portanto, as estratégias de prevenção da infecção do HPV centralizadas em ambos os sexos irão, provavelmente, produzir os melhores benefícios para a saúde pública.

Entre os principais fatores de risco para a aquisição dessa infecção estão a atividade sexual precoce, a multiplicidade de parceiros, o uso do contraceptivo oral, gravidez e alterações na imunidade celular.

A principal via de transmissão do HPV é através do contato sexual. A transmissão pode ocorrer após uma única relação sexual com um parceiro infectado.¹³⁰ Para que ocorra a infecção, o vírus tem que ter acesso às células epiteliais basais, seja no epitélio naturalmente fino e imaturo, tal como a zona de transformação cervical ou a borda anal, ou através de fissuras microscópicas ou abrasões na pele da genitália externa, na mucosa do intróito ou vagina.¹⁴⁶ Estudos realizados em mulheres inicialmente virgens confirmam, fortemente, a natureza da transmissão sexual da infecção pelo HPV. Em um estudo longitudinal de 2 anos, envolvendo 205 mulheres, todas as virgens tiveram seus testes HPV-DNA negativos para os tipos de HPV genital e negativas para o HPV 16, enquanto que 35% das mulheres com dois ou mais parceiros tiveram seus testes HPV-DNA positivos e 23% positivas para o HPV 16.¹⁴⁷

A relação sexual não é absolutamente necessária para a transmissão, porque a transmissão das infecções do HPV pode manifestar-se em locais externos da genitália e ânus, e, em seguida, espalhar-se por auto-inoculação para outras áreas.^{148,149} Entretanto, a idade do início da atividade sexual é designada para ser a

idade do início do risco da neoplasia cervical nos guias da *American Cancer Society (ACS)* e do *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*. A transmissão oral-genital pode ser uma possível via de infecção. A literatura ainda não tem um consenso sobre essa via de transmissão do HPV.¹⁴⁸ Gestantes infectadas pelo HPV podem transmitir o vírus para o feto durante a gestação ou no momento do parto.¹³⁰ Embora seja rara, a papilomatose respiratória recorrente em crianças pode ocorrer pela transmissão do HPV 6 ou 11 da mãe para o neonato. Outros tipos de HPV foram detectados em neonatos, mas não se conseguiu provar que esses fossem causadores de doença.^{150,151} A transmissão por objetos, tal como superfícies de ambientes ou roupas, foi considerada hipotética por alguns estudos, mas não foi documentada conclusivamente.^{152,153,154}

O HPV possui período de incubação muito variável e pouco se conhece sobre a latência ou persistência desses vírus no organismo.

A maior parte das mulheres infectadas pelo HPV não apresenta sintomas clínicos e, em geral, a infecção regride espontaneamente sem nenhum tipo de tratamento.¹³⁰

As manifestações clínicas do HPV podem ser diferentes de acordo com o seu tipo. Os condilomas acuminados, ou verrugas genitais, são manifestações comuns da infecção pelo HPV de baixo risco. As verrugas genitais são polipóides, semelhantes a couve-flor, geram vírus contagiosos e têm insignificante risco de progressão maligna. Acima de 90% dos condilomas acuminados são causados pelos tipos 6 ou 11. Um estudo detectou o HPV 6 em mais de 90%, HPV 11 em 32%, e HPV 6 ou 11 em 97% de verrugas genitais testadas pelo HPV-DNA.¹⁵⁵ As verrugas genitais exofíticas são compostas de ramos de tecido conectivo coberto por um epitélio escamoso acantótico. Alterações celulares típicas nas camadas superficiais do epitélio incluem ceratização, multinucleação e coilócitos atípicos (caracterizados pela vacuolação citoplasmática perinuclear e aumento nuclear, hiper Cromasia e irregularidade). Histologicamente, as verrugas genitais podem ser distinguidas das lesões intra-epiteliais cervicais (NIC) pela ausência da atipia nuclear nas camadas basais do epitélio.¹⁵⁶ Algumas verrugas podem desaparecer espontaneamente. No entanto, os tratamentos, quando necessários, são tipicamente dolorosos. Geralmente, tendem a ser a remoção da verruga, e, freqüentemente, têm que ser repetidos.¹⁵⁷

A infecção cervical pelos tipos de baixo risco pode-se manifestar como uma lesão não-invasiva, a lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL), também referida como NIC 1, e, ocasionalmente, como uma lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL), NIC 2, mas, raramente, NIC 3.¹⁵⁶ Entretanto, a maioria das NICs de qualquer grau é causada pelos HPVs do tipo alto risco.¹⁵⁸ São assim chamados por causa da sua associação com o câncer cervical. Mas, esses tipos são também os mais comuns em mulheres sem manifestação detectável do HPV.¹⁵⁹

A origem geográfica do HPV parece ter implicação no prognóstico da infecção. Pela análise da reação em cadeia de polimerase (PCR), pode-se observar que as mulheres com vírus de origem não-européia têm uma tendência maior para a persistência da infecção do que as variedades européias. Além disso, as não-européias estão mais associadas à maior prevalência e incidência de lesões de alto grau.¹³⁰

2.2.3 Testes de Rastreamento

O diagnóstico da infecção pelo HPV inclui os dados da anamnese, o exame físico e os exames complementares com a pesquisa direta do vírus ou, indiretamente, através das alterações provocadas pela infecção nas células e nos tecidos.¹³⁰

A detecção direta do ácido desoxirribonucléico (DNA) do HPV constitui o teste mais confiável para identificar o vírus. Os procedimentos biológicos moleculares disponíveis serão mencionados a seguir.¹⁶⁰

No rastreamento do HPV, os testes recomendados para o seu diagnóstico são os seguintes: esfregaço cervical de Papanicolaou, teste do ácido acético a 5%, colposcopia, teste de hibridização molecular, captura híbrida, hibridização *in situ*, reação em cadeia de polimerase (PCR) e a biópsia com a histopatologia.

O **esfregagão cervical** convencional, preparado pela técnica de Papanicolaou, é o exame preventivo mais comum. Está indicado na rotina de rastreamento do câncer cervical e de suas lesões precursoras, estando associadas ou não à infecção pelo HPV. Ele não detecta o vírus, mas sim as alterações que ele pode causar nas células.¹³⁰ Os esfregaços tendem a ser limpos, com pouco ou nenhum infiltrado inflamatório, com predominância de células disseratóticas e poucos coilócitos, ou vice-versa, e a presença de anomalias nucleares. Os coilócitos

são a modificação celular mais característica dessa infecção e representam o efeito citopático do vírus sobre as células epiteliais.¹²¹

O **teste do ácido acético** é a avaliação do colo do útero com a solução de ácido acético a 5%. Mostrou-se eficaz para ajudar na identificação de lesões precursoras do câncer cervical, aumentando a sensibilidade da citologia cervical. Pode, ainda, auxiliar na triagem dos casos para a colposcopia e biópsia, mesmo em locais em que não há condições adequadas para a realização da colpocitologia.

A **colposcopia** é um exame feito por um aparelho, que aumenta o poder de visão do médico, permitindo identificar as lesões na vulva, vagina, colo do útero e pênis. Na mulher, a colposcopia está indicada, quando há suspeita de lesão cervical no momento do exame ginecológico ou se houver alteração citológica do tipo atipias celulares de significado indeterminado (ASCUS), lesões intraepiteliais escamosas (SIL) ou câncer.¹³⁰

A importância da colposcopia é demonstrada por vários estudos.¹⁶¹ Um estudo cita que, sem a colposcopia, uma alta porcentagem dos casos de lesões intra-epiteliais escamosas cervicais de alto grau (HSIL) e de lesões microinvasoras passaria sem diagnóstico.¹³⁰

A **hibridização** (*Southern, Dot e Fish*) tem como objetivo extrair o DNA celular. A técnica denominada *Southern blot* foi o primeiro método adotado. Durante muitos anos foi considerada o “padrão-ouro” para a identificação do HPV, já que sua sensibilidade e especificidade são elevadas. A sensibilidade da técnica de *Dot blot* é menor que a de *Southern blot*. Os testes disponíveis comercialmente (ViraPap e ViraType) são procedimentos *Dot* modificados. Atualmente, os *kits* para captura híbrida I e II, produzidos pela Digene, demonstram boa acurácia, sendo os utilizados na prática clínica.¹⁶²

A **captura híbrida** consiste na amplificação de sinal e associa métodos de hibridização molecular e antígenos monoclonais. Detecta com alta sensibilidade e especificidade o DNA-HPV em amostras de escovado ou biópsia do trato genital inferior.¹³⁰

O **teste de hibridização *in situ*** (ISH) tem como objetivo investigar a presença do HPV nos núcleos das células infectadas, em um corte histológico fixado por parafina. Apesar de ser menos sensível do que o teste *Blot*, ele permite investigar amostras histológicas e realizar estudos retrospectivos. Assim, o teste de hibridização é técnica morfológica e molecular mista, que possibilita avaliação

quantitativa, assim como a demonstração do vírus nas células normais ou neoplásicas. Por isso, poderia ser considerada a técnica de eleição, mas seu elevado custo faz com que seja desaconselhada em grandes estudos.¹³⁰

A **reação em cadeia de polimerase (PCR)** é uma técnica sofisticada que amplia, pelo menos um milhão de vezes, as seqüências específicas do DNA na amostra do exame. Atualmente, é o teste mais sensível de que se dispõe.¹⁶³ Tem sido utilizado, principalmente em pesquisas como o “padrão-ouro” para comprovar a existência do DNA do HPV.¹³⁰

A técnica pode ser aplicada em tecido fresco ou fixado. Pode ser processada rapidamente (2h a 3h), porém requer notável habilidade de pessoal e deve ser realizada em laboratórios especializados, a fim de se prevenir a contaminação da amostra previamente amplificada. Tal contaminação pode levar a resultados falso-positivos.

A tecnologia da reação em cadeia da polimerase também é bastante flexível, permitindo uma série de modificações que possibilitam seu emprego na análise de uma grande variedade de amostras.¹⁶³

A **histopatologia** na infecção pelo HPV é de grande importância, pois nela se baseia a maioria das decisões terapêuticas até o momento. Além de auxiliar no diagnóstico de infecções por HPV, a histopatologia é capaz de graduar as lesões, orientando-se sobre sua capacidade de evolução para neoplasia.

Por fim, pela estreita relação entre NIC e HPV, é razoável supor que as técnicas que diagnosticam a presença do vírus possam ser válidas como testes rastreadores do câncer cervical e suas lesões precursoras.¹²¹

2.2.4 Classificação do HPV quanto ao Potencial Oncogênico

Atualmente, os tipos de HPV genitais têm sido subdivididos em baixo risco e alto risco; os últimos freqüentemente associados ao câncer cervical invasivo. O número de tipos de HPV de alto risco varia de 13 a 19 e apenas 11 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 58) são consistentemente classificados como de alto risco. O tipo 16 é o mais freqüente nas lesões cervicais, independentemente da presença ou gravidade da neoplasia intra-epitelial cervical. O tipo 18 predomina nos adenocarcinomas.^{164,165} São classificados como de baixo risco os tipos: 6, 11, 30, 40, 42, 43 e 44, que estão usualmente associados à lesão genital exofítica benigna e/ou

lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL). Os tipos 6 e 11 estão presentes em 90% a 95% dos condilomas.

Os critérios para classificar os tipos de HPV em grupos de baixo risco e alto risco devem ser baseados em estudos epidemiológicos moleculares que forneçam risco estimado e evidência funcional do potencial oncogênico dos vários tipos diferentes de HPV.¹⁶⁶

2.2.5 HPV, Câncer Cervical e suas Lesões Precursoras

O câncer cervical pode ocorrer em qualquer idade, desde a segunda década de vida até a senilidade. A incidência máxima tem ocorrido em uma idade progressivamente mais jovem: 40 a 45 anos para o câncer invasivo e cerca de 30 anos para as lesões *in situ*. Os óbitos começam na quarta década, e o índice de mortalidade aumenta com a idade. Há algumas décadas todos esses eventos eram retardados em pelo menos dez anos, o que sugere fortemente que existem, agora, influências oncogênicas, possivelmente viróticas, atuando mais cedo na vida.⁸³

Na década de 70, o interesse pelo HPV cresceu desde que foi sugerida a associação entre o HPV e o câncer cervical.¹⁶⁷ Em seguida, vários estudos epidemiológicos foram realizados, confirmando o papel do HPV na patogênese do câncer cervical e de suas lesões precursoras.

Existe uma relação causal entre a infecção pelo HPV e o câncer cervical, assim como uma significativa fração dos cânceres da vagina, vulva, pênis e ânus.¹⁶⁸ Possivelmente, todos os cânceres cervicais contêm HPV-DNA (uma estimativa da prevalência de 99,7% dos casos). Conseqüentemente, o HPV representa a mais alta fração atribuída como causa de um câncer humano de alta relevância no mundo.¹⁶⁸

A epidemiologia do câncer cervical sugere a transmissão sexual de um agente oncogênico, mais provavelmente um vírus, de homem para a mulher, em uma idade precoce. Embora já se tenha suspeitado do vírus herpes simples do tipo II (HSV II), atualmente as evidências apontam fortemente o HPV como um importante fator na oncogênese cervical.⁸³

Os tipos de HPV oncogênicos 16 e 18 estão associados a, aproximadamente, 70% de todos os cânceres cervicais, e representam o maior risco de desenvolvimento do câncer invasivo.¹⁶⁹ As infecções pelos tipos de HPV oncogênicos, mais comumente, resultam em infecções subclínicas.¹⁷⁰ Portanto, a

maioria das mulheres infectadas contém o HPV-DNA sem apresentarem alterações citológicas e histológicas, ou apresentam alterações transitórias que não são detectadas pelo rastreamento citológico de rotina.⁸⁸

Um estudo relatou que 36% das mulheres avaliadas com citologias normais tiveram seus testes para HPV-DNA positivos¹⁷¹, e a maioria das mulheres acima de 30 anos de idade apresentou o HPV de alto-risco, ocorrendo simultaneamente com citologias normais em 3% a 10% das mulheres.^{172,173,174}

A persistência das infecções pelo HPV pode causar modificações no epitélio escamoso cervical, as quais podem progredir para lesões intra-epiteliais de alto grau, e, menos freqüentemente e depois muitos anos, para o câncer cervical invasivo.¹⁵⁷

O risco de as lesões intra-epiteliais escamosas de baixo risco (LSIL) se desenvolverem decresce ao longo do tempo após a incidência da infecção pelo HPV. No quarto mês após a infecção, as taxas de risco são de 6,14 para os HPVs de baixo risco e de 13,03 para os tipos de alto risco. Por volta do sexagésimo mês após a infecção pelo HPV, as taxas de risco são de 0,73 para os HPVs de baixo risco e de 3,37 para aqueles de alto risco.¹⁷⁵

A maioria dos casos de LSIL não tratados regride em 2 anos; assim foram comprovados por uma ou duas colpocitologias oncóticas normais.¹⁷⁶

Um estudo prospectivo realizado em Campinas e São Paulo, publicado em 2007, teve como objetivo avaliar o papel do HPV como fator determinante na incidência de alterações citológicas (LSIL e HSIL) durante 24 meses de acompanhamento de 365 mulheres, inicialmente com citologias oncóticas normais e portadoras ou não de HPV de alto risco, diagnosticado pelo teste de Captura Híbrida II.¹⁷⁷ Os resultados após 12 meses mostraram que mulheres infectadas pelo HPV de alto risco tiveram, significativamente, maior incidência de LSIL(3,5%) e HSIL(0,7%), quando comparadas com aquelas não-infectadas pelo HPV. Ao final de 24 meses de acompanhamento, a taxa de incidência de LSIL diminuiu para 2,1%, e a taxa de incidência de HSIL aumentou para 2,1% nas mulheres infectadas pelo HPV. Concluiu-se que a infecção pelo HPV oncogênico, constitui um significativo fator de risco para a incidência de alterações citológicas, sugerindo que o teste de Papanicolaou deve continuar a ser o teste de rastreamento das lesões cervicais, e que o teste do HPV pode ser um útil adjunto à colpocitologia na detecção de

mulheres de risco para alterações cervicais, especialmente aquelas com a citologia normal.¹⁷⁸

Um levantamento de todos os estudos importantes sobre a história natural da neoplasia cervical entre 1952 e 1992 estimou que 60% dos casos de NIC 1 regridem, 30% persistem, 10% progridem para NIC 3, e 1% progride para câncer invasivo.¹⁷⁹ Uma metanálise estimou que 47% das lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) regridem, 21% transformam-se em lesões de alto grau (HSIL), e 0,15% progride para câncer.¹⁸⁰

As lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (HSIL) incluem NIC 2 e NIC 3 estão associadas à infecção persistente pelos HPVs de alto risco.^{90,181} Esses HPVs de alto risco, em sua maioria os tipos 16 e 18, são encontrados em 50% a 80% das lesões de alto-grau (HSIL)¹⁵⁶, e a detecção do HPV do tipo 16 é fortemente preditiva de NIC 3.¹⁸² Além disso, mulheres infectadas pelos tipos 16 e 18 têm maior chance de progressão para NIC 3 ou câncer, quando comparadas com aquelas infectadas por outros tipos oncogênicos.^{183,184} Comparadas com as lesões de baixo grau, as lesões de alto-grau apresentam taxas menores de regressão espontânea (30% a 40%), e taxas muito maiores de progressão para câncer na falta do tratamento (> 12%).^{179,181} Ao final de 2 anos, espera-se que 35% a 40% das lesões do tipo NIC 2 regridam para normal, e 1,44% do tipo NIC 3 irá progredir para o câncer cervical invasivo.¹⁸⁰

A persistência da infecção pelo HPV de alto risco é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento das lesões precursoras do câncer cervical e do câncer invasivo.^{23,24,25,26} O risco de se desenvolver NIC 3 é 14 vezes maior nas mulheres que tiveram, no mínimo, 3 testes positivos para HPV de alto risco, comparando-se com mulheres que tiveram seus testes negativos.¹⁸⁵ As infecções pelos HPVs de alto risco são mais persistentes do que aquelas causadas pelos tipos de baixo risco. Para mulheres de 18 a 35 anos de idade, a mediana do tempo para o desaparecimento dos HPVs de alto risco é de 9,8 meses, significativamente maior do que a mediana dos HPVs de baixo risco (4,3 meses).¹⁸⁶ O HPV do tipo 16 (de todos os HPVs, o de maior risco)¹⁸⁷ tem maior chance de persistência do que qualquer outro tipo de HPV.^{188,189,190,191} A persistência está, também, associada à idade mais avançada,^{188,192} à infecção com múltiplos tipos de HPVs¹⁸⁸ e à imunidade comprometida.^{193,194}

O fator de risco mais importante para se adquirir a infecção pelo HPV é a atividade sexual. Entre os homens¹⁹⁵ e as mulheres,^{188,171,196,197,198} o risco de se adquirir o HPV aumenta drasticamente com o número de parceiros sexuais durante a vida. Outra variável importante na determinação do risco de aquisição dessa infecção em uma mulher é o número de parceiras sexuais atuais e prévias do seu parceiro.^{148,199} Em homens, a circuncisão reduz o risco de aquisição e transmissão do HPV.²⁰⁰ Um relatório dos *National Institutes of Health (NIH)* concluiu que não há evidência epidemiológica de que o uso do preservativo reduz o risco da infecção pelo HPV.^{201,202} Embora o preservativo proporcione uma importante barreira impermeável a partículas do tamanho do HPV,^{203,204} ele não oferece proteção contra a infecção pelo HPV em sítios anatômicos que não estão fisicamente cobertos.^{202,205} Entretanto, a falta de uso do preservativo está associada a taxas maiores de verrugas genitais e ao câncer cervical.^{201,202} Além disso, vários estudos determinaram que o uso do preservativo reduz o risco de infecção pelo herpes e chlamydia; esses, por sua vez, podem indiretamente contribuir para a infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer cervical.^{31,206}

A imunocompetência também tem um significativo impacto na determinação do desaparecimento da infecção pelo HPV. Maiores taxas de incidência dessa infecção foram observadas em mulheres imunossuprimidas em transplante renal²⁰⁷ e em mulheres infectadas pelo HIV,^{208,209} comparadas com mulheres que não estavam imunocomprometidas. Além disso, a imunidade pode estar normal, mas a imunocompetência para o HPV pode ser, até certo ponto, geneticamente determinada. Daí, alguns marcadores antigênicos de leucócitos humanos estão associados a um risco maior de câncer cervical, e alguns indivíduos com imunidade normal têm dificuldade no desaparecimento das verrugas genitais.¹⁵⁶

A existência de neoplasia cervical em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) representa um dos mais sérios desafios no cuidado a pacientes imunocomprometidas. A associação entre lesões intra-epiteliais cervicais e a positividade para o HIV foi sugerida desde 1987.²¹⁰

2.3 HIV/AIDS

2.3.1 Definição

A AIDS é causada por um retrovírus (família Retroviridae) do gênero Lentivirus, com uma espécie, o *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Há dois tipos biológicos: HIV-1 e HIV-2.²¹¹ Cada vírus contém uma típica estrutura retroviral. Nesses lentivírus, existem vários genes adicionais chamados genes acessórios. Cinco genes acessórios são comuns nos dois tipos biológicos (*vif*, *vpr*, *tat*, *rev* e *nef*). Esses lentivírus apresentam genomas similares, porém diferem-se no peso molecular de suas proteínas e nos seus respectivos genes acessórios. O *vpu* existe somente no HIV-1, enquanto que *vpx* ocorre somente no HIV-2. Muitos lentivírus relacionados ao HIV-1 e ao HIV-2 foram descobertos na África em primatas não-humanos. Atualmente, o HIV-1 apresenta considerável diversidade em todo o mundo. Por isso, um amplo esquema de classificação foi desenvolvido.²¹²

O quadro clínico da AIDS causada pelo HIV-2 tem curso mais benigno, causando menor imunodeficiência que o HIV-1. Ambos se replicam nas células T-CD4.²¹¹

2.3.2 Considerações Epidemiológicas

Não se sabe ao certo quando o HIV-1 foi introduzido nos seres humanos. Possivelmente, a infecção ocorreu no princípio dos anos 70 na África e nos Estados Unidos. Naquela década, o vírus foi isolado em indivíduos que, provavelmente, foram infectados durante os anos 60. Em 1977, nos Estados Unidos, ocorreu a primeira evidência de infecção pelo HIV-1 em *New York City*.²¹² Em 1983, ocorreu a identificação do HIV-1 em um indivíduo com AIDS.^{211,213}

Oficialmente, a pandemia da AIDS começou em 1981, quando foi publicado no boletim do *Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)* de 5 de junho de 1981 o relato de 5 casos de homens jovens homossexuais com pneumonia por *Pneumocystis carinii*, diagnosticados em *Los Angeles*, EUA.^{211,212,213,214,215} Embora a doença tenha sido encontrada primeiramente em homossexuais, outros grupos de risco foram rapidamente reconhecidos, como haitianos, receptores de transfusão de sangue ou derivados, incluindo aqueles com hemofilia, crianças,

mulheres que eram parceiras de indivíduos que apresentavam a doença, prisioneiros e africanos. Muitas infecções oportunistas foram rapidamente reconhecidas, incluindo as infecções por micobactérias atípicas, assim como a tuberculose, doença fúngica invasiva, sarcoma de kaposi, toxoplasmose cerebral, linfoma não-Hodgkin, etc.

Em 1987, surgiu o primeiro medicamento que demonstrou eficácia no tratamento da doença: o AZT(zidovudina). Esse medicamento age como inibidor da transcriptase reversa do HIV-1. Foi capaz de demonstrar benefício aos pacientes, embora, em pouco tempo, se verificasse que esse benefício não ultrapassava um ano de terapia.²¹¹

O desenvolvimento da resistência à droga ocasionada por mutações virais durante o tratamento e a transmissão das variedades de HIV representa sérias ameaças na forma de conduzir as infecções pelo HIV. O HIV-2 é, naturalmente, resistente aos inibidores da transcriptase reversa sem nucleosídeo.²¹²

Somente com o advento da terapia combinada de dois inibidores da transcriptase reversa com um inibidor da protease foi possível modificar a história natural da doença. Após 3 anos do surgimento dessa terapia, conhecida como HAART (*Highly Active Anti-retroviral Treatment*) foi constatada uma drástica diminuição das infecções oportunistas da AIDS, das hospitalizações e da mortalidade por AIDS, de 60% a 80%. Mesmo não se obtendo a cura da doença, a HAART alterou radicalmente a história natural da doença.²¹¹

A OMS estimou que, desde a descrição do primeiro caso em 1981, até 1999, por volta de 34 milhões de pessoas estavam infectadas pelo HIV em todo o mundo.¹²⁹ Em 2003, ocorreram 5 milhões de casos novos e 3 milhões de mortes por essa doença. No início de 2004, a infecção pelo HIV teria atingido em torno de 40 milhões de pessoas; dessas, 37 milhões em adultos (sendo a metade população do sexo feminino) e o restante em crianças.²¹¹ Por fim, desde o primeiro caso de infecção pelo HIV relatado em 1981 até 2006 (25 anos após), mais de 65 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV, e mais de 25 milhões morreram de AIDS. Mais de 40% das novas infecções entre adultos ocorrem em pessoas jovens entre 15 e 24 anos de idade.

Do total de casos de infecção e mortes pela AIDS, 95% ocorrem em países menos desenvolvidos. A África Sub-sahara representa em torno de 64% do total de infectados pelo HIV em todo o mundo. Nessa região, as mulheres

representam 60% dos infectados, e 77% dos novos infectados têm de 15 a 24 anos de idade.

Atualmente, a AIDS é a principal causa de morte prematura entre pessoas de 15 a 59 anos de idade.²¹³

Apesar do aumento do número de pessoas infectadas, houve importante melhora na qualidade de vida e aumento da longevidade dos pacientes infectados pelo HIV, notadamente nos países do oeste do mundo. Isso ocorreu devido à terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) e às melhorias nos tratamentos das infecções oportunistas.¹²⁹

No Brasil, estima-se que cerca de 600 mil pessoas vivem com HIV, incluindo os casos já notificados e excluindo os casos de óbito.²¹¹ Até setembro de 2003, 277.154 casos foram notificados ao Ministério da Saúde.

Até dezembro de 2004, o país acumulou cerca de 172 mil óbitos causados pela AIDS, sendo as taxas de mortalidade crescentes até meados da década de 90, estabilizando-se em cerca de 11 mil óbitos anuais desde 1998. Após a introdução da política de acesso ao tratamento anti-retroviral (TARV), observou-se desaceleração nas taxas da incidência de AIDS e importante queda na mortalidade. A partir do ano 2000, essa taxa estabilizou-se em cerca de 6,4 óbitos por 100 mil habitantes, principalmente em São Paulo e no Distrito Federal.²¹⁶

O programa de distribuição gratuita de medicamentos anti-retrovirais pelo Ministério da Saúde é mundialmente reconhecido e considerado responsável, em grande parte, pela diminuição de casos novos observados no país.²¹¹

Segundo a OMS, o Brasil mantém sua posição entre os países com epidemia concentrada (o número de casos, novos ou antigos, em qualquer população de risco é maior que 5%, mas menor que 5% nas populações que não apresentam condutas de risco), com prevalência da infecção pelo HIV de 0,61% entre a população de 15 a 49 anos, sendo 0,42% entre as mulheres e 0,80% entre os homens.²¹⁶

A falta de conhecimento sobre as formas de transmissão e proteção, o uso inconsistente ou a falta de uso de preservativos, e a multiplicidade de parceiros sexuais representam os principais fatores de vulnerabilidade ao HIV. Dados da Pesquisa de Conhecimento, Atitudes e Práticas na População Brasileira (PCAP-BR), realizada em 2004, mostraram que quase 91% da população brasileira com idade entre 15 e 54 anos citaram, espontaneamente, a relação sexual como forma de

transmissão do HIV e 94% referiram o uso de preservativo como forma de prevenção da infecção.⁹³

Embora tenha-se iniciado no grupo de homossexuais masculinos, a doença tem apresentado tendências de heterossexualidade, feminização, envelhecimento, pauperização do paciente e interiorização.²¹¹ A feminização é o fenômeno do crescimento vertiginoso da contaminação na população feminina. Em consequência, a transmissão do HIV de mãe para filho também se elevou. A interiorização é a expansão da AIDS em municípios com menos de 50 mil habitantes, com pouca capacidade de mobilização de recursos humanos e materiais. A pauperização atinge populações particularmente vulneráveis, devido ao seu difícil acesso a informações, a serviços públicos e a práticas preventivas.²¹⁷

A transmissão do HIV se faz através de relação sexual, hemotransfusão, aleitamento materno e transmissão vertical, da mãe infectada para o feto durante a gestação ou durante o trabalho de parto.²¹¹ A transmissão nas relações sexuais é bidirecional, tanto nas relações heterossexuais como nas homossexuais. O risco de transmissão aumenta com a prática da relação anal, na presença de úlceras genitais e quando o estado de imunodeficiência do transmissor é mais avançado. A presença de doenças sexualmente transmissíveis, a ausência de circuncisão e relações sexuais durante o período menstrual também aumentam a possibilidade de transmissão do HIV.²¹⁸

O vírus não é transmitido por meio de contato casual (abraço, aperto de mãos), contato de superfície (vaso sanitário) ou picada de inseto.²¹⁹

Entre 50% a 90% das pessoas com infecção primária pelo HIV apresentam sintomas inespecíficos 2 a 4 semanas após ocorrer a transmissão do vírus. Raramente, esses casos de soroconversão são identificados, visto que os sintomas são semelhantes aos de outras doenças virais freqüentes. Os casos são mais facilmente reconhecidos, quando apresentam forma clínica semelhante à mononucleose infecciosa.

Na fase aguda, a soroconversão ocorre nos primeiros 6 meses em 95% dos casos. Após esse período, o paciente entra em fase de latência clínica, e nela permanece por 5 a 10 anos. Após a fase de latência, aparecem os sinais clínicos da imunodeficiência causada pela ação do vírus, especialmente nos linfócitos T-CD4. Durante todo esse período, a transmissão do vírus pode acontecer. As medidas preventivas podem ser:

- Usar preservativo nas relações sexuais;
- Usar AZT e outros anti-retrovirais durante a gestação e trabalho de parto;
- Evitar a amamentação nas mães infectadas pelo vírus; e
- Não usar sangue e hemoderivados contaminados pelo HIV.

O diagnóstico da infecção pelo HIV é baseado na detecção de anticorpos contra o HIV (sorologia) ou na detecção de antígenos desse vírus. Os testes sorológicos demonstram a presença do HIV em material do paciente (sangue, saliva e líquido). O teste padrão é um exame enzimático de imunoabsorvência (EIA), seguido de um teste Western blot (WB) confirmatório, caso o primeiro seja positivo.

O EIA, também conhecido como ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) é um teste sorológico imunoenzimático. É usado como exame de rotina para o diagnóstico da infecção pelo HIV. A sensibilidade e a especificidade são superiores a 98%.

O teste ELISA positivo, em pessoa com quadro clínico ou história epidemiológica sugestivos da infecção, tem o valor preditivo-positivo próximo a 100%.

Os testes positivos devem ser confirmados por métodos diferentes; por exemplo, o Western blot. Em geral, são realizados dois métodos diferentes na mesma amostra de soro. O resultado vem expresso como “reativo” ou “não-reativo”. O resultado reativo significa a presença do anticorpo anti-HIV, indicando a infecção.

O diagnóstico também pode ser feito por meio de técnicas que detectam o antígeno viral p24, o DNA viral por PCR (método NASBA) ou o RNA do HIV (método Amplicor), também por PCR. A PCR do DNA é o método mais sensível. É capaz de detectar de uma a dez cópias de DNA do HIV. Esses exames não substituem a sorologia como método diagnóstico, mas são úteis em algumas situações específicas. A sensibilidade desses exames é superior a 95%, exceto para a detecção do antígeno p24, cuja sensibilidade varia de 32% a 89%.²¹¹

A AIDS epidêmica existe há mais de 20 anos. Durante esse tempo, o HIV-1 tem demonstrado uma extraordinária habilidade de sofrer mutações e evoluir. A capacidade de transformação do HIV-1 representa grandes desafios para o

tratamento e a prevenção da doença. Avanços no entendimento sobre a evolução do HIV-1 certamente irão auxiliar no desenvolvimento de melhores estratégias de vacinas e tratamentos.²¹²

2.3.3 Classificação da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

O critério da classificação do CDC (tabela 2) é baseado no nível de T-CD4 e nas doenças definidoras de AIDS (tabela 3). Consideram-se portadores de AIDS pessoas infectadas pelo HIV, que apresentam doenças definidoras com qualquer nível de T-CD4 ou aqueles que têm 200 ou menos linfócitos T-CD4/mm³, mesmo sem infecção oportunista.

Pela estreita relação que o câncer do cervical e suas lesões precursoras têm com o HIV, em 1993, o CDC definiu o papilomavírus humano (HPV), associado à neoplasia intra-epitelial cervical de alto-grau (HSIL), como indicador do estado B na classificação da doença (tabela 4), e o câncer cervical invasivo como condição definidora de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).²²⁰

Tabela 2: Classificação dos Pacientes com Infecção por HIV

		A	B	C
Células CD4/mm ³	%	Assintomáticos Infecção aguda LPG	Sintomáticos Menos A e C	Doenças Indicadoras De AIDS (1997)
> 500	> 29%	A1	B1	C1
200 A 499	14% A 28 %	A2	B2	C2
< 200	< 14%	A3	B3	C3

Adaptado de Bartlett e Gallant. Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV 2001-2002.

Obs.: os pacientes das classes A3, B3, C1, C2, C3 devem ser notificados como AIDS. Essas categorias são excludentes.

LPG = Linfadenomegalia generalizada persistente.

Tabela 3: Doenças Definidoras de AIDS, Segundo os Critérios do CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention*)

<p>Candidíase de esôfago, traquéia, brônquios ou pulmão. Citomegalovirose disseminada ou coriorretinite. Criptococose extrapulmonar. Criptosporidiose com diarreia por mais de 30 dias. Herpes simples mucocutâneo por mais de 30 dias, ou de brônquios, pulmão ou trato gastrointestinal. Histoplasmose disseminada. Isosporíase com diarreia persistente por mais de 30 dias. Leucoencefalopatia multifocal progressiva. Linfoma primário do cérebro Linfoma não-Hodgkin de célula B. De células grandes não-clivadas ou de células grandes, imunoblástico. Sarcamo de Kaposi em pacientes com menos de 60 anos. Micobacteriose (não-tuberculosa). Sepses recorrente por salmonela não-tifóide. Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>. Toxoplasmose cerebral. Pneumonias bacterinas com mais de 2 episódios em 12 meses. Câncer cervical invasivo. Síndrome consumptiva: emagrecimento em torno de 10 kg, diarreia e febre por mais de 30 dias.</p>
--

Tabela 4: Doenças da Categoria B (*Centers for Diseases Control and Prevention*)

<p>Candidíase da orofaringe recorrente, persistente ou com baixa resposta terapêutica. Candidíase vulvovaginal persistente, freqüente ou respondendo mal ao tratamento. Displasia cervical moderada a grave / <i>Ca in situ</i>. Sintomas constitucionais com febre (38,5° C). Diarreia por mais de 1 mês. Leucoplasia pilosa oral. Herpes Zooster envolvendo dois episódios ou mais de um dermatomo. Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Listeriose. Doença inflamatória pélvica (DIP), especialmente quando complicada por abscesso tubo-ovariano. Neuropatia periférica.</p>
--

No Brasil, o Ministério da Saúde adota dois critérios para a definição de caso de AIDS em indivíduos com 13 anos ou mais: o critério do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) modificado e o critério Rio de Janeiro/Caracas. Os dois critérios exigem positividade sorológica para o HIV e não são exclusivos.²²¹ Resume-se na evidência laboratorial da infecção pelo HIV com a somatória de pelo menos 10 pontos, de acordo com uma escala de sinais, sintomas ou doenças. A revisão da definição nacional de caso de AIDS está disponível em: <http://www.aol.com.br/abb/>.

2.3.4 HIV e HPV

A infecção pelo HPV é extremamente comum. Estudos relatam que 50% dos adultos sexualmente ativos têm sido infectados com um ou mais tipos de HPV, mas a maioria das infecções por esse vírus é transitória.²²²

O elo entre doenças relacionadas ao HPV e HIV é forte. Ambas são infecções transmitidas sexualmente e suas populações de risco apresentam várias características demográficas em comum.²²³

Alguns autores relatam que mulheres infectadas por HIV têm maior prevalência de HPV^{224,225}, de múltiplos tipos de HPV²²⁶ e de subtipos oncogênicos^{224,227}, comparadas com as mulheres não-infectadas pelo HIV. Além disso, a alta prevalência e a persistência do HPV oncogênico também são características comuns nas mulheres infectadas pelo HIV.^{228,229,230,231}

Vários estudos demonstram a forte associação existente entre a oncogênese relacionada ao HPV e ao sistema imunológico. Mulheres imunodeprimidas apresentam aumento da incidência de infecção pelo HPV e risco elevado de desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial escamosa e de câncer invasivo do trato genital inferior. São citadas taxas de recorrência de NIC de 20% a 60% após tratamento, dependendo do grau da imunodeficiência.¹¹

Embora não haja dúvidas de que os pacientes infectados pelo HIV estejam sob risco aumentado de infecção pelo HPV, associada à neoplasia anogenital, os mecanismos da interação HPV-HIV estão pouco esclarecidos.²³² Mecanismos hipotéticos relacionados ao papel do HIV na formação das lesões neoplásicas cervicais, em pacientes infectadas pelo HPV no trato genital inferior, são mencionados na literatura.¹²⁹

Estudos epidemiológicos têm descrito a estreita correlação entre a infecção pelo HIV e as demais doenças sexualmente transmissíveis. Logo, a precocidade no diagnóstico e tratamento das infecções do trato reprodutivo é essencial no combate ao avanço da epidemia da infecção pelo HIV/AIDS.²¹⁷

Sendo assim, em princípio, mulheres infectadas pelo HIV deveriam ser submetidas a esquemas rigorosos de rastreamento do câncer cervical.

2.3.5 HIV, Câncer Cervical e suas Lesões Precursoras

As lesões intra-epiteliais escamosas cervicais (SIL), precursoras do câncer invasivo, estão entre as mais prevalentes manifestações ginecológicas da infecção pelo HIV.²³³

A associação etiológica da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) com as lesões intra-epiteliais escamosas cervicais (SIL) foi estabelecida em alguns estudos. Associada ao HIV, a imunodeficiência pode aumentar o risco para a infecção pelo HPV, promover reativação de infecção latente, ou permitir persistência do HPV, resultando em aumento do risco para a displasia cervical.^{233,228}

Um artigo publicado em 2008 afirma que a terapia imunossupressora em mulheres portadoras de doenças inflamatórias crônicas do trato digestivo (para o controle de sintomas e atividade da doença) está associada a um maior risco de infecções oportunistas e neoplasias, incluindo aquelas que envolvem o trato genital feminino.^{234,235} Menciona-se, também, que mulheres portadoras do HIV têm maiores taxas da infecção pelo HPV e de displasia cervical, quando comparadas com mulheres imunocompetentes.^{236,237} Nesse estudo comparativo, concluem que mulheres que usam drogas imunossupressoras têm um risco maior de terem suas colpocitologias alteradas, associadas à infecção pelo HPV.

Estudos em mulheres portadoras de lupus eritematoso sistêmico (usuárias de medicação imunossupressora durante longo tempo) sugerem que a exposição aos imunossupressores aumenta o risco de alterações nas colpocitologias.^{238,239,240,241} Resultados semelhantes foram encontrados em mulheres imunossuprimidas em transplantes renais e em portadoras de câncer.^{242,243,244,245}

Vários estudos acharam prevalência de lesões intra-epiteliais escamosas cervicais em torno de 31% a 63% entre as mulheres infectadas pelo HIV. A prevalência e o grau das lesões crescem com o aumento dos níveis da imunossupressão.¹⁷ A carga do HIV pode influenciar na história natural das lesões precursoras e do câncer invasivo.²³³

Embora nas mulheres imunocompetentes os tratamentos convencionais das lesões intra-epiteliais escamosas cervicais (SIL) possam ser altamente bem sucedidos, com baixa morbidade, no contexto da infecção pelo HIV, essas lesões podem progredir mais rapidamente para a doença invasiva e ter uma resposta pior ao tratamento convencional.²³³ Nas pacientes infectadas pelo HIV, o câncer invasivo

tem comportamento mais agressivo, responde mal às terapias preconizadas e, na recorrência, é de pior prognóstico.²⁴⁶

Teoricamente, a terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) poderia reduzir o risco da lesão intra-epitelial cervical (SIL) e a progressão da doença invasora, controlando a proliferação do HIV e revertendo a imunodeficiência. Entretanto, essa possibilidade ainda não foi estabelecida.²³³

Em 1999, publicou-se um estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico (*WIHS: Women's Interagency HIV Study*), envolvendo 1.713 mulheres infectadas pelo HIV e 482 não-infectadas. Um dos objetivos foi avaliar a prevalência de citologias alteradas e seus fatores de risco nas mulheres infectadas pelo HIV e compará-los com as mulheres não-infectadas. As mulheres infectadas pelo HIV apresentaram os seguintes resultados: 1.057 (61,8%) normais; 358 (20,9%) ASCUS; 256 (14,9%) LSIL; e 42 (2,5%) HSIL/CA. As mulheres não-infectadas tiveram esses resultados: 404 (83,8%) normais; 61 (12,7%) ASCUS; 11 (2,3%) LSIL; e 6 (1,2%) HSIL/CA. Fazendo-se uma comparação, verificaram diferença significativa entre os dois grupos ($p < 0,05$); somente a variável inflamação não foi estatisticamente significante. Os autores concluíram que as colpocitologias alteradas são mais comuns nas mulheres infectadas pelo HIV, e que a prevalência de 38,2% de colpocitologias alteradas demonstra um importante problema de saúde para essas mulheres.²⁴⁷

Em 2000, publicou-se um estudo de coorte prospectivo, envolvendo um grupo de 328 mulheres infectadas pelo HIV e outro de 325 não-infectadas. Inicialmente, não foram evidenciadas lesões intra-epiteliais (SIL) nas colpocitologias de todos as participantes. Um dos objetivos foi comparar a incidência de SIL nos dois grupos durante os 30 meses de acompanhamento. Ao final do estudo, 67(20%) mulheres infectadas pelo HIV e 16(5%) mulheres não-infectadas desenvolveram SIL. Comparando-se os grupos, as mulheres infectadas pelo HIV apresentaram um risco relativo de 4,5($p < 0,001$) na análise univariada, e de 3,2($p < 0,001$) na análise multivariada para as SIL. O desenvolvimento de SIL foi significativamente associado ao HPV-DNA. Concluiu-se que 1 em cada 5 mulheres infectadas pelo HIV, sem alterações cervicais prévias, desenvolveu SIL, reforçando a importância do rastreamento do câncer cervical nessa população.²³⁶

Em 2003, foi publicado um estudo de coorte, longitudinal, multicêntrico. O estudo HERS (*HIV Epidemiology Research Study*) foi realizado em cinco importantes

centros de saúde nos Estados Unidos. Foram considerados os dados de 774 (66,43%) mulheres infectadas pelo HIV e 391 (33,56%) mulheres não-infectadas, todas com os colos intactos no primeiro exame (N:1.165). Foram incluídos 8.852 esfregaços. Essas mulheres foram acompanhadas a cada 6 meses, durante 5 anos e meio. Foram avaliados a incidência e os fatores correlacionados à progressão e regressão dos resultados anormais dos esfregaços cervicais; foram considerados alterados os esfregaços que tinham, no mínimo, LSIL, não incluindo ASCUS na categoria alterada. Nos primeiros esfregaços da série, linha de base do acompanhamento, 145/774 (19%) mulheres infectadas pelo HIV e 18/391 (4,6%) mulheres não-infectadas apresentaram lesões prevalentes do tipo LSIL ($p < 0,001$). Durante o acompanhamento (excluindo-se aquelas com LSIL detectado no primeiro esfregaço), 224/629 (35,6%) mulheres infectadas pelo HIV e 34/373 (9,1%) mulheres não-infectadas tiveram LSIL incidente nos esfregaços; 47 (7%) mulheres infectadas pelo HIV apresentaram HSIL. Onze mulheres tornaram-se infectadas pelo HIV, durante o período do acompanhamento. Dessas onze, duas apresentaram LSIL após a soro-conversão; esses dois casos foram incluídos nos casos incidentes do grupo de mulheres infectadas pelo HIV. A incidência de LSIL foi de 11,5 casos entre infectadas pelo HIV e de 2,6 casos entre as mulheres não-infectadas pelo HIV por 100 pessoas-ano de observação (*rate ratio*, 4,5; 95% IC, 3,1-6,4; $p < 0,001$). O risco de incidência de SIL e a probabilidade de progressão nas colpocitologias foi maior entre as mulheres infectadas pelo HIV com contagem de linfócitos T-CD4 < 500 cél./mm³ e entre aquelas infectadas pelo HPV. A probabilidade de regressão de SIL foi menor entre as mulheres infectadas pelo HIV com cargas virais mais altas. Nenhum benefício foi demonstrado pela HAART.²³³

Em 2004, foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, comparando-se 551 colpocitologias de mulheres soro-desconhecidas (pacientes do ambulatório da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte) com 551 citologias de mulheres infectadas pelo HIV (pacientes do CTR-DIP Orestes Diniz do HC-UFMG e PMBH). Incluíram-se esfregaços colhidos de novembro de 1996 a março de 2003. Na população soro-desconhecida, considerou-se a prevalência do HIV de 0,5% a 1%. Os resultados podem ser vistos na tabela 5. As variáveis que apresentaram diferença significativa entre os dois grupos foram: metaplasia escamosa, HPV, displasia leve, displasia moderada, classe II e classe III de Papanicolaou. Concluiu-se que mulheres infectadas pelo HIV têm maior chance de

apresentarem a metaplasia escamosa, o HPV, a displasia leve, displasia moderada e classe III nas suas colpocitologias. Pelo contrário, as mulheres infectadas pelo HIV têm menor chance de apresentarem a classe II de Papanicolaou, provavelmente pela maior freqüência nos ambulatórios.²⁴⁸

Tabela 5: Resultados de Colpocitologias

Variáveis	HIV (+)		HIV(-)		O.R	I.C (95%)	Valor-P
	N	%	N	%			
Metaplasia escamosa	377	68,42	250	45,37	2,61	(2,02-3,36)	0,0000
Alt. Inflamatórias	417	75,68	438	79,49	0,80	(0,60-1,08)	0,1294
Vaginose	100	18,15	103	18,69	0,96	(0,70-1,32)	0,8157
Candidíase	32	5,80	35	6,35	0,91	(0,54-1,53)	0,7054
Tricomoníase	21	3,81	15	2,72	1,42	(0,69-2,92)	0,3094
HPV	55	9,98	4	0,72	15,16	(5,23-49,55)	0,0000
Displasia leve	46	8,35	5	0,91	9,95	(3,75-28,66)	0,0000
Displasia moderada	16	2,90	0	0,00	0,00	()	0,0000
Displasia acentuada	1	0,18	1	0,18	1,00	(0,00-36,59)	1,000
Carcinoma "in situ"	-	-	-	-	-	-	-
Classe I	103	18,69	111	20,14	0,91	(0,67-1,24)	0,5425
Classe II	388	70,42	434	78,76	0,64	(0,48-0,85)	0,0014
Classe III	60	10,89	6	1,09	11,10	(4,56-28,77)	0,0000
Classe IV	-	-	-	-	-	-	-
Classe V	-	-	-	-	-	-	-

Em 2005, foi feito um estudo multicêntrico, transversal, no CTR-DIP Orestes Diniz do HC-UFMG e PMBH, MG, de agosto de 2003 a março de 2005. O estudo envolveu 179 pacientes infectadas pelo HIV de três cidades mineiras (111 de Belo Horizonte, 32 de Divinópolis e 36 de Betim). Um dos objetivos desse estudo foi analisar a freqüência de lesões intra-epiteliais escamosas cervicais (SIL) em mulheres infectadas pelo HIV. Todas as pacientes foram submetidas à colposcopia; das 179 pacientes, 34(19%) foram submetidas à biópsia; dessas 34 biópsias, 21 (61,8%) apresentaram SIL, das quais 17 (81%) foram LSIL e 4(19%), HSIL. Esse estudo concluiu que a prevalência das lesões intra-epiteliais cervicais (SIL) foi alta (11,7%), comparando-se com a população geral (1%), provavelmente devido à alta freqüência do HPV (86%) nas mulheres infectadas pelo HIV. Entretanto, a freqüência das lesões intra-epiteliais de alto grau (HSIL) foi relativamente baixa nessa população (2,2%).²⁴⁹

Em 2006, um estudo publicado na Itália, envolvendo 58 mulheres infectadas pelo HIV, apresentou os seguintes resultados: total de 58 esfregaços; 21

(36,2%) citologias normais; 7 (12%) ASCUS; 11 (18,9%) LSIL; e 19 (32,7%) HSIL. Concordando com outros autores, o estudo concluiu que as lesões precursoras do câncer associadas à infecção pelo HPV ocorrem mais freqüentemente em mulheres imunodeprimidas infectadas pelo HIV.¹²⁹

Em 2006, foi publicado um estudo realizado no Centro de AIDS da Universidade de Rochester, New York, USA, envolvendo 709 esfregaços de 229 mulheres infectadas pelo HIV. As citologias foram colhidas a cada 6 meses. Os resultados foram os seguintes: 478 (67,41%) normais; 222 (31,31%) alteradas. Dessas 222 citologias alteradas, 108 (48,64%) eram ASCUS; 83 (37,38%), LSIL; e 14 (6,3%), HSIL. Ainda, dessas 222 alteradas, 11(5,40%) foram relatadas como displasias - não especificadas; 2 (1%) eram células atípicas de origem endocervical; 2 (1%) demonstraram paraceratose; e 1(0,45%) adenocarcinoma endometrial. Do total de 709 esfregaços, 9 foram insatisfatórios para a avaliação. Os autores relataram que mulheres infectadas pelo HIV apresentam maior prevalência de infecção pelo HPV e de displasias cervicais, comparadas com as mulheres não-infectadas. Além disso, as mulheres imunodeprimidas apresentam maiores taxas de infecção por HPV de alto-risco e freqüentemente são infectadas por múltiplos tipos. Afirmaram, ainda, aquelas que apresentam ASCUS em seus esfregaços alterados apresentam risco aumentado para NIC 2 e NIC 3.²⁵⁰

Em 2007, os resultados de um estudo realizado em 446 mulheres da zona rural da África do Sul (114 mulheres infectadas pelo HIV e 339 não-infectadas) mostraram uma freqüência de 79 (16,9%) de esfregaços alterados. Das 114 mulheres infectadas pelo HIV, 73 (64,0%) apresentaram esfregaços normais; 41 (35,96%), alterados. Das 339 mulheres não-infectadas pelo HIV, 304 (89,67%) apresentaram esfregaços normais; 35 (10,32%), alterados. Do total de 464 mulheres, 13 (3,77%) tinham o diagnóstico do HIV desconhecido. Nesse grupo, 10 (76,92%) esfregaços foram normais; e 3 (23,07%), alterados. Nesse grupo de 464 mulheres estudadas, a prevalência do HIV foi de 24,57%. Houve uma associação significativa entre os achados citológicos alterados e a infecção do HIV: 10,32% de citologias alteradas, em mulheres não-infectadas; e 35,96%, nas infectadas pelo HIV ($p < 0,05$).¹⁷

Por fim, a relevância clínica do tema, o fato de trabalhar como docente na Faculdade de Ciências Médicas há vários anos e a oportunidade de participar do

atendimento de pacientes no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz da FM-UFMG foram fatores que me motivaram a escolher e desenvolver essa pesquisa.

3 OBJETIVOS

- Verificar as prevalências dos resultados alterados das colpocitologias oncóticas de mulheres infectadas e não-infectadas pelo HIV.
- Comparar os resultados das colpocitologias de acordo com o estado sorológico para o HIV.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Considerações Éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FM-UFMG em 10 de março de 2006 (anexo 2).

Em seguida, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário São José da FCMMG em 5 de junho de 2006 (anexo 3).

Foi, então, aprovado pela diretoria da FM-UFMG em 30 de junho de 2006 (anexo 4).

Por fim, obteve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG em 26 de outubro de 2006 (anexo 5), bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto - TCLE do maior de 18 anos (apêndice 1), TCLE do menor de 18 anos (apêndice 2) e o TCLE do responsável pelo menor (apêndice 3).

4.2 Pacientes

As amostras foram obtidas de 232 pacientes. Dessas, 161 mulheres eram infectadas pelo HIV, atendidas no Ambulatório de Ginecologia do CTR-DIP Orestes Diniz da FM-UFMG e PMBH; e 71 mulheres não-infectadas pelo vírus, atendidas no Ambulatório Affonso Silvano Brandão da FCMMG.

As mulheres atendidas em ambos os ambulatórios pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apresentavam, em sua maioria, níveis sócio-econômico e cultural baixos.

No Ambulatório de Ginecologia do CTR-DIP Orestes Diniz da FM-UFMG e PMBH, as pacientes foram submetidas à anamnese, utilizando-se o questionário padronizado pelo serviço (anexo 6), cujas instruções podem ser encontradas no Manual de Instruções para Colheita, Revisão e Codificação dos Dados do Grupo de Pesquisa “A Mulher e o HIV” (anexo 7), o qual faz parte do Programa Multicêntrico para Controle e Prevenção das Lesões Intra-epiteliais Cervicais e do Câncer Cervico-uterino em Mulheres Portadoras do HIV no Estado de Minas Gerais; sede em Belo Horizonte, MG, 2003.

No Ambulatório Affonso Silvano Brandão da FCMMG, utilizou-se o questionário específico das mulheres não-infectadas pelo HIV, cujo conteúdo foi adaptado para essas pacientes (anexo 8).

Em seguida, foram submetidas ao exame ginecológico completo com colheita de material para a detecção do HPV pela PCR (somente no CTR-DIP Orestes Diniz), para a colpocitologia oncótica, colposcopia e biópsia dirigida, quando indicada. A colheita do material para PCR faz parte de outras pesquisas em andamento no CTR-DIP Orestes Diniz, sendo esse o motivo de ter sido colhida em todas as pacientes somente nessa instituição.

O período da colheita dos dados foi de outubro de 2006 a agosto de 2007.

4.2.1 Critérios de Inclusão

- Mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), testadas, com ou sem AIDS, de 13 a 60 anos de idade e assinantes do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).
- Mulheres não-infectadas, testadas, de 13 a 60 anos de idade e assinantes do TCLE.

4.2.2 Critérios de Exclusão

- Mulheres que se recusassem a participar da pesquisa.
- Mulheres submetidas à histerectomia total.
- Grávidas.

4.3 Cálculo Amostral

O programa Epi-Info versão 6.0 foi utilizado para o cálculo amostral. Foram considerados os dados relatados no artigo de Massad et al (1999), no qual a prevalência da colpocitologia alterada, entre mulheres não-infectadas pelo HIV, foi de 16,2%; ASCUS, 12,7%; LSIL, 2,3%; e HSIL/ CA, 1,2%.²⁴⁷

A tabela 6 mostra as prevalências dessas variáveis, ou seja, HSIL/CA, LSIL, ASCUS e colpocitologias alteradas, e seus respectivos “odds ratios” (OR) em

mulheres infectadas pelo HIV.²⁴⁷ Baseando-se nesses resultados, calculou-se o tamanho da amostra para cada grupo de mulheres: 68 amostras de mulheres não-infectadas e 135 amostras de mulheres infectadas pelo HIV, perfazendo um total de 203 mulheres.

Tabela 6: Prevalências para Cálculo Amostral

ALTERAÇÃO CITOLÓGICA	IC (%)	PODER (%)	HIV-:HIV+	PREVALÊNCIA CITOLOGIA ALTERADA NAS HIV+ (%)	OR	TAMANHO DA AMOSTRA		
						HIV -	HIV +	TOTAL
HSIL/CA	95	80	1:1	3,15	2,68	975	975	1950
LSIL	95	80	1:1	17,32	8,90	73	73	146
ASCUS	95	80	1:1	24,58	2,24	184	184	368
CITOLOGIAS ALTERADAS	95	90	1:2	38,29	3,21	68	135	203

Estabeleceu-se um erro alfa de 0,05 com um nível de significância de 95%, e um erro beta de 0,10, o que conferiu ao estudo um poder estatístico de 90%.

4.4 Métodos

É um estudo transversal com componentes descritivos e analíticos. Algumas etapas foram seguidas para a sua execução:

- 1 - Normatização de procedimentos em relação ao exame ginecológico e colheita do material cervical; normas para o diagnóstico e o tratamento das lesões cervicais.
- 2 - Exame físico das mulheres e colheita do material para o diagnóstico e o tratamento.
- 3 - Término da colheita do material.
- 4 - Constituição do banco de dados e instruções sobre o seu preenchimento.
- 5 - Avaliação parcial dos resultados.
- 6 - Digitação e análise dos dados.
- 7 - Apresentação e discussão dos resultados.
- 8 - Conclusão.

4.4.1 Exame Físico

Todas as mulheres foram submetidas ao exame ginecológico completo, com colheita de material para a detecção do HPV e seus genótipos (somente no CTR-DIP Orestes Diniz), colheita de material para a colpocitologia oncótica e colposcopia. As mulheres que apresentaram alterações colposcópicas foram submetidas à biópsia dirigida.

4.4.1.1 Colheita do Material para a Detecção do HPV e seus Genótipos

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) foi o método utilizado para detecção do HPV e sua tipagem.

Após a colocação do espéculo vaginal, antes da colheita do material para a citologia, fez-se um raspado cauteloso do colo uterino, utilizando-se a espátula de Ayre. Quebrou-se essa espátula para diminuir o seu comprimento, colocando-a em um tubo de ensaio, contendo aproximadamente 2ml de soro fisiológico a 0,9%. O tubo foi rotulado com o nome completo da paciente, número do registro no serviço e data da colheita. A seguir, foi enviado ao Núcleo de Pesquisa e Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da UFMG, acondicionado em caixa de isopor com gel refrigerado. Caso não fosse possível o envio imediato, o mesmo era armazenado em geladeira. Todo o material chegava ao laboratório em, no máximo, 24 horas. Foram utilizados *primers* específicos para os tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33 e 35 do papilomavírus humano (HPV).

4.4.1.2 Colheita do Material para Colpocitologia Oncótica

A colheita do material para a colpocitologia oncótica foi realizada com espátula de Ayre e escova endocervical. Os esfregaços foram feitos com um movimento uniforme, contínuo e retilíneo ao longo da lâmina, de uma extremidade à outra. O material foi fixado, imediatamente, em solução de álcool etílico a 96%. As lâminas foram acondicionadas em frascos convencionais. A requisição dos exames foi feita em formulário padronizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em ambas

as instituições. Os frascos e os seus respectivos formulários de requisição foram enviados para os laboratórios de cada instituição, onde as lâminas foram montadas, utilizando-se a técnica de Papanicolaou, para uma primeira leitura; essa realizada pelo responsável técnico de cada laboratório. O material colhido no CTR-DIP Orestes Diniz da FM-UFMG e PMBH foi enviado para o Laboratório de Anatomia Patológica do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da FM-UFMG; o material colhido no ambulatório Affonso Silvano Brandão foi enviado ao Laboratório de Anatomia Patológica, Citopatologia e Imunohistoquímica do Hospital Universitário São José. Os laudos foram emitidos com base na classificação de Bethesda 2001.

4.4.1.3 Colposcopia

O colposcópio da marca Vasconcelos, modelo padrão, com três aumentos, foi utilizado para a colposcopia. Sua técnica consiste das seguintes etapas:

- 1- Aplicação de ácido acético a 3% sobre o colo uterino com o objetivo de se pesquisar área aceto-branca.
- 2- Avaliação colposcópica.
- 3- Embrocação do colo com solução de Schiller.
- 4- Avaliação colposcópica.
- 5- Aplicação de solução de bissulfito de sódio a 5% para retirada do iodo.
- 6- Aplicação de ácido acético a 3% sobre o colo uterino.
- 7- Avaliação colposcópica com o objetivo de se identificar alguma área alterada.

A representação gráfica das lesões foi registrada no prontuário da paciente. Adotou-se a nomenclatura proposta pelo Comitê da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (Roma, Itália, maio de 1990) para a classificação colposcópica das lesões cervicais (anexo 9).

4.4.1.4 Biópsia Dirigida do Colo Uterino

As áreas suspeitas vistas à colposcopia foram biopsiadas, utilizando-se a pinça Professor Medina ou similar. O material biopsiado foi fixado em formol a 10% e processado para estudo histopatológico no Laboratório de Anatomia Patológica do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da FM-UFMG. No Ambulatório Affonso Silvano Brandão, não foram feitas biópsias na primeira avaliação das pacientes, pois não houve achados suspeitos à colposcopia, que as indicassem. Ficaram reservadas para um segundo tempo, após os resultados das colpocitologias, caso houvesse indicação. Esse procedimento seria realizado no primeiro retorno dessas pacientes, após o término desse estudo.

No CTR-DIP Orestes Diniz, as pacientes portadoras de lesões cervicais de baixo grau (LSIL) foram submetidas ao tratamento nessa mesma instituição, com retorno programado para 3 meses. As pacientes com diagnóstico de lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL) foram encaminhadas para um serviço público especializado em patologia cervical, onde foram tratadas com cirurgia de alta frequência (CAF). A programação do seguimento é de 3, 6 e 12 meses após o CAF. As recidivas que ocorreram foram novamente tratadas.

4.4.2 Preparo das Lâminas: Técnica de Papanicolaou

Conforme já foi citado, utilizou-se a técnica de Papanicolaou para o preparo das lâminas em ambos os laboratórios. Essa técnica consiste dos seguintes tempos:

- 1- Hidratação em água ou solução salina a 5% durante 5 a 10 minutos.
- 2- Imersão em corante hematoxilina durante 30 a 60 segundos.
- 3- Lavagem das lâminas em água corrente durante 2 a 5 minutos.
- 4- Imersão em álcool durante 10 segundos.
- 5- Imersão em corante Orange durante 2 minutos.
- 6- Lavagem das lâminas em álcool para diferenciação das células durante 10 segundos.
- 7- Imersão em corante EA durante 3 minutos.

- 8- Lavagem das lâminas em álcool para diferenciação das células durante 1 minuto.
- 9- Imersão em Xilol até o término da montagem das lâminas.
- 10- Montagem das lâminas

4.4.3 Organização das Lâminas

Uma segunda leitura das lâminas foi realizada após a primeira, feita pelos responsáveis técnicos dos respectivos laboratórios das duas instituições citadas anteriormente. Essa segunda leitura foi feita por um citopatologista, membro integrante dessa pesquisa.

Para que a segunda leitura fosse feita sem a distinção da origem das lâminas, essas tiveram suas extremidades tampadas por retalho de papel e fita adesiva. Dessa maneira, não foi possível ao citopatologista indentificar o registro da lâmina e, conseqüentemente, identificar sua procedência.

Mais uma vez, os laudos foram baseados na Classificação de Bethesda 2001.

4.4.4 Categorização dos Resultados

Os resultados das colpocitologias foram categorizados em dois grupos: normais e alterados.

Foram considerados **normais** aqueles que apresentaram os achados abaixo mencionados:

- 1- Achados dentro da normalidade, incluindo a metaplasia escamosa madura;
- 2- Alterações celulares benignas, incluindo a reparação, metaplasia escamosa imatura, inflamação, atrofia com inflamação e radiação;
- 3- Presença de bactérias, fungos, protozoários e o vírus do Herpes simples.

Foram considerados **alterados** aqueles que apresentaram, no mínimo, ASCUS. Na existência simultânea de achados da categoria normal e alterada, em

um mesmo exame, ou mesmo dois achados da categoria alterada, prevaleceu o achado mais grave. Os achados considerados alterados foram os seguintes:

- 1- ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado);
- 2- AGUS (células glandulares atípicas de significado indeterminado);
- 3- LSIL (lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau: efeito citopático por HPV e NIC 1);
- 4- HSIL (lesão intra-epitelial escamosa de alto grau: NIC 2 e NIC 3, incluindo o carcinoma de células escamosas *in situ*; e o adenocarcinoma endocervical *in situ*);
- 5- Carcinoma Invasivo

4.4.5 Exames Laboratoriais

4.4.5.1 Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)

As amostras enviadas ao NUPAD (Núcleo de Pesquisa e Apoio Diagnóstico) foram conservadas em geladeira a 4°C até o processamento da PCR para a detecção da presença e tipagem do HPV.

O HPV foi classificado de acordo com seu potencial oncogênico em baixo risco (6, 11) e alto risco (16, 18, 31, 33 e 35).

4.4.5.2 Estudo Histopatológico do Colo Uterino

A histopatologia do material das biópsias foi realizada pelo Serviço de Anatomia Patológica do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG.

O material foi fixado em formol a 10% e processado para estudo histológico.

4.4.5.3 Outros Exames Complementares

No CTR-DIP Orestes Diniz da FM-UFMG e PMBH, as pacientes são acompanhadas com dosagens séricas de linfócitos T-CD4 e carga viral do HIV.

4.4.6 Método Bibliográfico

Para a redação do texto e para as referências bibliográficas, foi consultado o Manual para Normalização de Publicações Técnico-científicas, seguindo-se as normas da ABNT.²⁵¹

A revisão bibliográfica foi obtida no Medline, PubMed, Lilacs e livros textos.

4.4.7 Análise Estatística

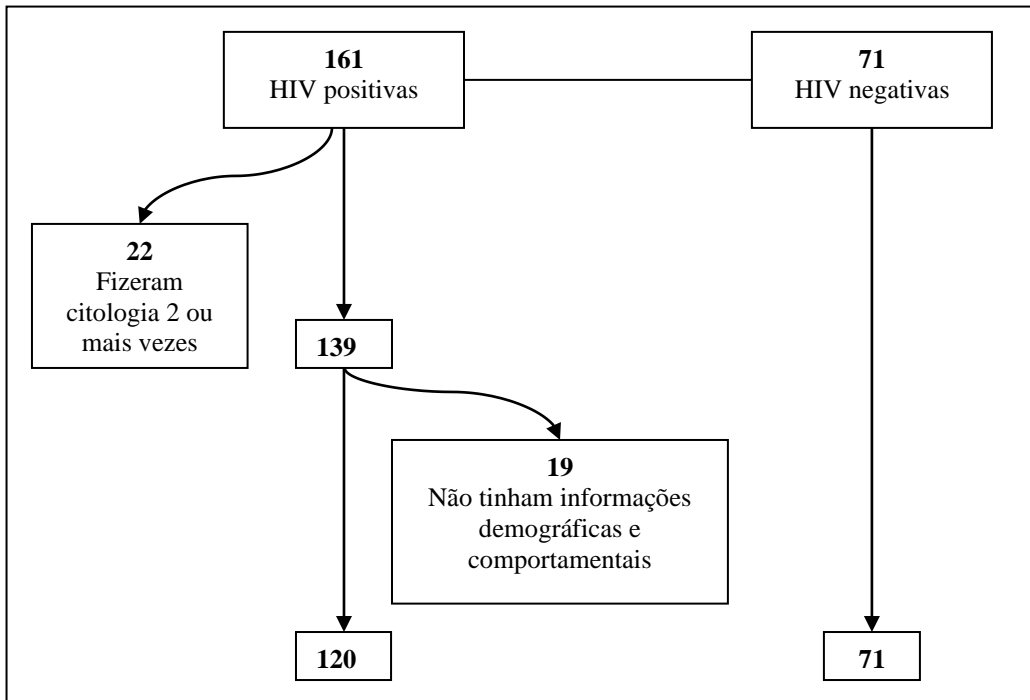
4.4.7.1 Descrição dos Dados

Inicialmente, foram disponibilizadas informações sobre a citologia de 161 mulheres infectadas e 71 mulheres não-infectadas pelo HIV.

As informações das mulheres não-infectadas pelo HIV, que estavam em questionários, foram digitadas no banco de dados. O segundo passo consistiu em digitar o nome, idade e data de nascimento das mulheres infectadas pelo HIV com base na relação também fornecida.

Em seguida, localizaram-se as mulheres infectadas pelo HIV nos seguintes bancos de dados: “CTRbancodados”, “primeira consulta 24-06” e “multi hiv 15-06” e foram conferidas e adicionadas as variáveis que estavam faltando. Por último, outras variáveis relacionadas ao exame citopatológico foram adicionadas ao estudo a partir de dados já digitados fornecidos pelo pesquisador.

A Figura 1 representa o fluxo dos dados das pacientes.



Foram excluídas 22 observações, pelo fato de serem citologias de pacientes de retorno que entraram duas ou mais vezes no estudo. Caso essas observações fossem mantidas, seria violado o princípio da independência.

A variável atividade sexual foi criada com base na covariável contracepção atual. Foi considerada como mulher em atividade sexual o agrupamento dos itens: Condom, ACO, DIU, Diafragma, Injetável, STB, Vasectomia, Método natural, Nenhum e Condom mais outro método.

A categoria Queixas ginecológicas da variável Motivo da consulta é composta pelos itens: Corrimento vaginal, Sangramento irregular, Dor pélvica, Amenorréia, Prurido, Lesão vulvar e/ou vaginal.

Este estudo apresenta uma variável resposta na forma categórica: Conclusão da citologia.

Nas tabelas, onde são apresentados os resultados, a letra n corresponde ao número de observações, e D.P. ao desvio padrão.

4.4.7.2 Comparações entre Citologia Alterada e Citologia Normal

A variável resposta Conclusão da Citologia (alterada x normal) foi comparada com as covariáveis categóricas referentes às características demográficas e comportamentais, gineco-obstétricas e citologia a partir de tabelas de contingência, sendo aplicado a elas o teste qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções. Quando uma das freqüências esperadas foi menor que 5, foi utilizado o teste de Fisher. A categoria considerada como padrão está indicada nas tabelas de resultados com o valor 1,0 na coluna dos valores de *odds ratio* (OR).

Para as variáveis quantitativas, a comparação em relação à variável resposta foi feita, utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov, para se verificar a distribuição dos dados. Quando se encontrou distribuição normal, o que ocorreu para Idade e Parto, a comparação (igualdade de médias) foi feita com o teste t-Student. Para Tempo de escolaridade, Gestação, Aborto, Menarca, Coitarca e Número de parceiros sexuais que apresentaram distribuição assimétrica, foi usado o teste de Mann-Whitney.²⁵²

4.4.7.3 Comparações entre Mulheres Infectadas e Não-infectadas pelo HIV

As comparações entre as covariáveis categóricas e a variável HIV foram realizadas, utilizando-se os testes qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher, seguindo-se os mesmos critérios adotados nas comparações entre citologia normal e alterada.

Em relação às variáveis quantitativas, a Idade e Gestação têm distribuição simétrica, sendo suas médias comparadas através do teste-t. O Tempo de escolaridade, Parto, Aborto, Menarca, Coitarca e Número de parceiros sexuais seguem distribuição assimétrica, e, por isso, suas medianas foram comparadas através do teste Mann-Whitney.

4.4.7.4 Análise Multivariada

De posse das comparações realizadas na etapa anterior, o próximo passo foi ajustar um modelo multivariado.

As covariáveis com valor-p inferior a 0,25 e com significância clínica foram incluídas no modelo. As covariáveis que participaram da modelagem foram: Tabagismo, HIV e Colposcopia do colo. Em seguida, foram testadas diversas

combinações entre essas covariáveis, até que se resultasse no modelo que incluísse somente aquelas com significância estatística (valor-p $\leq 0,05$). A adequação do modelo foi verificada através do teste de Hosmer-Lemeshow. Foi testada, ainda, a inclusão da variável uso de preservativo por plausibilidade biológica e também o Tipo de trabalho.

É importante ressaltar que, nesta etapa, permaneceram apenas os dados das mulheres que apresentaram informações para todas as variáveis.

A análise multivariada foi feita através do *software* R, de domínio público.

5 RESULTADOS

No total, foram atendidas 232 mulheres nos ambulatórios de ginecologia das duas instituições (FM-UFMG/PMBH e FCMMG). No CTR-DIP Orestes Diniz, foram examinadas 162 mulheres, das quais uma foi excluída do estudo pela idade de 78 anos. No Ambulatório Affonso Silvano Brandão da FCMMG, 75 mulheres foram examinadas. Dessas 75, 4 foram desconsideradas: uma por ser virgem; outra por ter sido submetida à histerectomia; e duas por serem menores de 18 anos e não terem comparecido ao ambulatório acompanhadas de algum responsável legal, que assinasse o TCLE. Assim, 232 mulheres foram examinadas e incluídas nesse estudo (71 mulheres no Ambulatório Affonso Silvano Brandão da FCMMG e 161 no CTR-DIP Orestes Diniz da FM-UFMG/PMBH), atendendo à proposta dessa pesquisa.

Foram consideradas 15 variáveis citológicas, conforme os achados citológicos registrados na literatura.¹²¹ São elas: Dentro da normalidade, Alterações celulares benignas, *Trichomonas vaginalis*, *Cândida* sp, *Gardnerella/Mobiluncus*, *Actinomyces* sp, Herpes, HPV, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, carcinoma invasor, adenocarcinoma e citologia normal ou alterada.

Além do HIV, foram consideradas 16 variáveis demográficas, comportamentais e gineco-obstétricas. São elas: Idade da mulher, Tempo de escolaridade, Tabagismo, Estado civil, Uso de drogas injetáveis, Tipo de trabalho, Atividade sexual, Menarca, Coitarca, Número de parceiros sexuais, Gestaçã, Parto, Aborto, Contracepção atual, Colposcopia do colo e Motivo da consulta.

5.1 Comparação entre Mulheres Infectadas e Não-infectadas pelo HIV

5.1.1 Características Demográficas e Comportamentais

As estatísticas descritivas e as comparações entre as características demográficas em estudo em relação a HIV (infectada e não-infectada) são apresentadas nas tabelas 7 e 8.

As covariáveis Idade e Tempo de escolaridade apresentadas na tabela 7 são quantitativas, ou seja, representadas por números. As descrições foram feitas através de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão). Em relação aos testes usados para as suas comparações, nota-se

que a Idade segue distribuição normal, sendo suas médias comparadas através do teste-t, e o Tempo de escolaridade apresenta distribuição assimétrica, sendo suas medianas comparadas através do teste Mann-Whitney. Observa-se diferença com significância estatística (valor-p \leq 0,05) apenas na comparação com Tempo de escolaridade. Nota-se, ainda, que as mulheres infectadas pelo HIV apresentam, em média, menor tempo de escolaridade em relação àquelas não-infectadas pelo HIV.

TABELA 7: Comparações com Características Demográficas e Comportamentais Quantitativas

Covariável	HIV								Valor-p
	Positiva				Negativa				
	n	Média	Dp	Mediana	n	Média	Dp	Mediana	
Idade (anos)	139	38,0	9,2	38,0	71	35,5	11,9	35,0	0,123 ¹
Tempo de Escolaridade (anos)	115	7,0	3,0	6,0	67	8,3	3,0	9,0	0,004²

Legenda: ¹: Teste-t; ²:Mann-Whitney

As covariáveis Tempo de escolaridade, Tabagismo, Estado civil, Uso de drogas injetáveis, Tipo de trabalho e Atividade sexual apresentadas na tabela 8 são qualitativas. As descrições foram feitas através da frequência e porcentagens das categorias. Quanto às comparações com HIV, observa-se diferença com significância estatística (valor-p \leq 0,05) na comparação com Tempo de escolaridade, Tabagismo e Estado civil. A chance das mulheres com menos de 7 anos de escolaridade apresentarem infecção pelo HIV é aproximadamente 3 vezes a chance daquelas com mais de 7 anos de escolaridade. A chance daquelas mulheres que fumam apresentarem infecção pelo HIV é aproximadamente 10 vezes a chance daquelas que não fumam.

TABELA 8: Comparações com Características Demográficas e Comportamentais Qualitativas

Covariável	HIV				Valor-p	OR	IC95%
	Positiva		Negativa				
	n	%	n	%			
Tempo de Escolaridade (anos)							
Sem informação	24	-	4	-			
< 7 anos	59	51,3	18	26,9	0,001	2,9	1,4 a 5,8
≥ 7 anos	56	48,7	49	73,1		1,0	
Tabagismo							
Sem informação	21	-	1	-			
Sim	36	30,5	3	4,3	<0,001	9,8	2,7 a 41,9
Não	82	69,5	67	95,7		1,0	
Estado civil							
Sem informação	20	-	0	-			
1) Solteira/Separada	44	37,0	30	42,3	*0,005		
Casada/Amasiada	51	42,9	39	54,9			
Viúva	20	16,8	2	2,8			
Outros	4	3,3	0	0,0			
2) Solteira/Separada	44	37,0	30	42,3	*0,001	1,0	
Casada/Amasiada	51	42,9	39	54,9		0,9	0,5 a 1,7
Viúva/Outros	24	20,1	2	2,8		5,5	1,4 a 25,1
Uso atual de drogas injetáveis							
Sem informação	21	-	1	-			
Sim	0	0,0	1	1,4	*0,372
Não	118	100,0	69	98,6		1,0	
Tipo de trabalho							
Sem informação	23	-	5	-			
Do lar	57	49,1	39	59,1	*0,372	1,0	
Fora de casa	58	50,0	27	40,9		1,5	0,8 a 2,8
Profissionais do sexo	1	0,9	0	0,0	
Atividade sexual							
Sem informação	26	-	11	-			
Sim	92	81,4	53	88,3	0,240	1,0	
Não	21	18,6	7	11,7		1,7	0,6 a 4,8

Legenda: * Teste exato de Fisher

5.1.2 Características Gineco-obstétricas

As estatísticas descritivas e as comparações entre as características gineco-obstétricas em estudo em relação ao HIV são apresentadas nas tabelas 9 e 10.

As covariáveis Menarca, Coitarca, Número de parceiros sexuais, Gestaçã, Parto e Aborto apresentadas na tabela 9 são quantitativas, ou seja, representadas por números. As descrições foram feitas através de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão). Em relação aos testes usados para compará-las com HIV, nota-se que apenas o Número de parceiros sexuais segue distribuição normal e as médias são comparadas através do teste-t. As demais características quantitativas apresentam distribuição assimétrica, sendo suas medianas comparadas através do teste Mann-

Whitney. Observa-se diferença com significância estatística (valor-p \leq 0,05) na comparação com Número de parceiros sexuais, Gestação e Aborto. Nota-se que as mulheres infectadas pelo HIV apresentam em média maior número de parceiros sexuais, maior número de gestações e de abortos.

TABELA 9: Comparação das Características Gineco-obstétricas Quantitativas

Covariável	HIV								Valor-p
	Positiva				Negativa				
	n	Média	Dp	Mediana	n	Média	Dp	Mediana	
Menarca (anos)	117	12,8	2,0	13,0	71	13,2	3,5	13,0	0,753 ²
Coitarca (anos)	78	18,6	4,1	18,0	66	18,2	2,9	18,0	0,822 ²
Número de parceiros sexuais	117	4,1	3,3	3,0	71	2,1	1,4	2,0	0,001 ²
Gestação	119	2,9	2,3	2,0	71	2,2	2,1	2,0	0,022 ¹
Parto	119	2,4	1,8	2,0	71	1,9	1,7	2,0	0,075 ²
Aborto	119	0,6	1,0	0,0	71	0,2	0,7	0,0	0,018 ²

Legenda: ¹: Teste-t; ²: Mann-Whitney

As covariáveis Contracepção atual, Colposcopia do colo e Motivo da consulta apresentadas na tabela 10 são qualitativas. As descrições foram feitas através da frequência e porcentagens das categorias das características.

Quanto às comparações com HIV, observa-se diferença com significância estatística (valor-p \leq 0,05) na comparação com Contracepção atual, Colposcopia do colo e Motivo da consulta. Em relação à Contracepção atual com duas categorias, observa-se que a chance das mulheres que usaram barreiras serem infectadas pelo HIV é aproximadamente 6 vezes a chance daquelas que utilizaram outros métodos. Há evidências de que as infectadas pelo HIV usam preservativos para não transmitirem o vírus para o parceiro. Esse fenômeno é conhecido como causalidade reversa.²⁵³ Observa-se, ainda, que não há diferença do número de parceiros sexuais entre as mulheres que usaram barreiras e aquelas que usaram outros métodos (tabela 11). A chance das mulheres que apresentaram colposcopia do colo alterada serem infectadas pelo HIV é aproximadamente 34 vezes a chance das que apresentaram colposcopia do colo normal.

TABELA 10: Comparação das Características Gineco-obstétricas Qualitativas

Covariável	HIV				Valor-p	OR	IC95%
	Positiva		Negativa				
	n	%	n	%			
Contraceção atual							
Sem informação	21	-	1	-			
Não se aplica	5	-	10	-			
Sem atividade sexual	21	-	7	-			
1) Condom	33	35,9	8	15,1	* <0,001		
ACO	7	7,6	11	20,8			
DIU	2	2,2	3	5,7			
Condom e outro método	19	20,7	2	3,8			
Injetável	3	3,3	5	9,4			
STB	20	21,7	16	30,2			
Vasectomia	1	1,1	4	7,5			
Nenhum	7	7,6	4	7,5			
2) Barreiras	52	56,5	10	18,9	<0,001	5,6	2,4 a 13,6
Outros métodos	40	43,5	43	81,1		1,0	
Colposcopia do colo							
Sem informação	26	-	1	-			
Alterada	37	32,7	1	1,4	<0,001	33,6	4,7a 675,8
Normal	76	67,3	69	98,6		1,0	
Motivo da consulta							
Sem informação	20	-	0	-			
1) Exame de rotina	88	74,0	29	40,9	<0,001		
Corrimento vaginal	6	5,0	4	5,6			
Sangramento irregular	3	2,5	5	7,0			
Dor pélvica	0	0,0	6	8,5			
Amenorréia	4	3,5	2	2,8			
Prurido	6	5,0	7	9,9			
Lesão vulvar e/ou vaginal	6	5,0	1	1,4			
Outras	6	5,0	17	23,9			
2) Exame de rotina	88	74,0	29	40,9	<0,001	1,0	
Queixas ginecológicas	25	21,0	25	35,2		0,3	0,2 a 0,7
Outros queixas	6	5,0	17	23,9		0,1	0,0 a 0,4

Legenda: * Teste exato de Fisher

TABELA 11: Comparação da Contraceção com Número de Parceiros Sexuais

Covariável	Contraceção atual								Valor-p
	Barreiras				Outros métodos				
	n	Média	Dp	Mediana	n	Média	Dp	Mediana	
Número de parceiros sexuais	61	3,0	3,3	1,0	82	3,1	3,3	1,0	0,877 ¹

Legenda: 1: Teste-t; 2:Mann-Whitney

5.1.3 Características Referentes à Citologia

As comparações das proporções entre HIV e as características referentes à citologia são apresentados na tabela 12. Observa-se diferença com significância estatística apenas na comparação com Ascus e Citologia.

A explicação para a comparação entre Ascus e HIV, apesar de ser ligeiramente superior a 0,05 e ser considerada significativa, é apresentada na literatura.²⁵³ Já se tornou um hábito atribuir um significado especial aos valores-p

que ficam abaixo de 0,05 (1 em 20), porque há um consenso geral de que uma probabilidade menor do que 1 em 20 é um risco pequeno de erro. Uma probabilidade de 1 em 20 é, na verdade, tão pequena que é razoável concluir que é pouco provável que tal ocorrência tenha surgido somente em função do acaso. Poderia, de fato, ter surgido ao acaso, e há uma probabilidade de 1 em 20 de que isso tenha ocorrido, mas é pouco provável. As diferenças com valor-p menor do que 0,05 são ditas estatisticamente significativas. Contudo, é completamente arbitrário estabelecer um ponto de corte de 0,05. É razoável aceitar valores mais elevados ou insistir em valores mais baixos, dependendo das conseqüências de uma conclusão falso-positiva em uma determinada situação. Por exemplo, é possível aceitar uma probabilidade maior de um teste estatístico falso-positivo se a doença for grave, se atualmente não houver um tratamento efetivo e se o novo tratamento for seguro. Por outro lado, alguém pode relutar em aceitar um teste falso-positivo se o tratamento costumeiro for eficaz e o novo for perigoso. Esse raciocínio é semelhante àquele aplicado aos testes diagnósticos falso-positivos e falso-negativos.

TABELA 12: Comparações com Características Qualitativas Referentes à Citologia

HIV

Covariável	Positiva		Negativa		Valor-p	OR	IC95%
	n	%	n	%			
Dentro da normalidade							
Sim	25	18,0	20	28,2	0,089	1,0	
Não	114	820,0	51	71,8		1,8	0,9 a 3,7
Alterações cel. benignas							
Sim	114	82,0	51	71,8	0,089	1,8	0,9 a 3,7
Não	25	18,0	20	28,2		1,0	
Trichomonas							
Sim	0	0,0	1	1,4	*0,338
Não	139	100,0	70	98,6		1,0	
Cândida							
Sim	6	4,3	1	1,4	*0,427	3,2	0,4 a 71,0
Não	133	95,7	70	98,6		1,0	
Gardnerella/Mobiluncus							
Sim	35	25,2	16	22,5	0,673	1,2	0,6 a 2,4
Não	104	74,8	55	77,5		1,0	
Actinomyces							
Sim	1	0,7	0	0,0	*1,000
Não	138	99,3	71	100,0		1,0	
Herpes							
Sim	0	0,0	0	0,0	...		
Não	139	100,0	71	100,0			
HPV							
Sim	5	3,6	0	0,0	*0,170
Não	134	96,4	71	100,0		1,0	
ASCUS							
Sim	8	5,8	0	0,0	*0,053
Não	131	94,2	71	100,0		1,0	
AGUS							
Sim	0	0,0	0	0,0	...		
Não	139	100,0	71	100,0			
LSIL							
Sim	4	2,9	0	0,0	*0,302
Não	135	97,1	71	100,0		1,0	
HSIL							
Sim	1	99,3	0	0,0	*1,000
Não	138	0,7	71	100,0		1,0	
Carcinoma invasivo							
Sim	0	0,0	0	0,0	...		
Não	139	100,0	71	100,0			
Adenocarcinoma							
Sim	0	0,0	0	0,0	...		
Não	139	100,0	71	100,0			
Citologia							
Normal	126	90,7	71	100,0	*0,005
Alterada	13	9,3	0	0,0		1,0	

Legenda: * Teste exato de Fisher

5.2 Comparação entre Citologia Normal e Citologia Alterada

5.2.1 Características Demográficas e Comportamentais

As estatísticas descritivas e as comparações entre as características demográficas e comportamentais em estudo em relação à Conclusão da citologia são apresentadas na tabela 13 e 14.

As covariáveis Idade e Tempo de escolaridade apresentadas na tabela 13 são quantitativas, ou seja, representadas por números. As descrições foram feitas através de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão). Em relação aos testes usados para as comparações, nota-se que a Idade segue distribuição normal, sendo suas médias comparadas através do teste-t. Já o Tempo de escolaridade apresenta distribuição assimétrica, sendo suas medianas comparadas através do teste Mann-Whitney. Não se observa diferença com significância estatística na comparação com nenhuma das covariáveis quantitativas, o que indica que estas características não se diferem de acordo com a conclusão da citologia.

TABELA 13: Comparações com Características Demográficas e Comportamentais Quantitativas

Covariável	Citologia								Valor-p
	Alterada				Normal				
	n	Média	Dp	Mediana	n	Média	Dp	Mediana	
Idade (anos)	13	33,4	7,9	33,0	197	37,4	10,3	37,0	0,810 ¹
Tempo de escolaridade (anos)	11	7,4	3,4	7,0	171	7,5	3,1	8,0	0,660 ²

Legenda: ¹: Teste-t; ²: Mann-Whitney ;

As covariáveis Tempo de escolaridade, Tabagismo, Estado civil, Uso de drogas injetáveis, Tipo de trabalho e Atividade sexual apresentadas na tabela 14 são qualitativas. As descrições foram feitas através da frequência e porcentagens das categorias. Quanto às comparações com a Conclusão da citologia, observa-se diferença com significância estatística (valor-p \leq 0,05) para o HIV e o tabagismo. A chance daquelas mulheres que fumam apresentarem citologia alterada é aproximadamente 8 vezes a chance daquelas que não fumam. Para o HIV, não foi possível efetuar o cálculo do OR, porque há uma casela com valor zero, ou seja, todas as mulheres não-infectadas pelo HIV tiveram citologia normal.

TABELA 14: Comparações com Características Demográficas e Comportamentais Qualitativas

Covariável	Citologia				Valor-p	OR	IC95%
	Alterada		Normal				
	n	%	n	%			
HIV							
Negativa	0	0,0	71	36,0	*0,005
Positiva	13	100,0	126	64,0		1,0	
Tempo de Escolaridade (anos)							
Sem informação	2	-	26	-	*1,000	1,2	0,3 a 4,5
< 7 anos	5	45,5	72	42,1			
≥ 7 anos	6	55,5	99	57,9			
Tabagismo							
Sem informação	2	-	20	-	*<0,001	7,9	1,9 a 34,7
Sim	7	63,6	32	18,1			
Não	4	36,4	145	81,9			
Estado civil							
Sem informação	2	-	18	-	*0,802		
1) Solteira/Separada	3	27,3	71	39,7			
Casada/Amasiada	7	63,6	83	46,4			
Viúva	1	9,1	21	11,7			
Outros	0	0,0	4	2,2			
2) Solteira/Separada	3	27,3	71	39,7	*0,632	1,0	
Casada/Amasiada	7	63,6	83	46,4			
Viúva/Outros	1	9,1	25	14,0			
Uso atual de drogas injetáveis							
Sem informação	2	-	20	-	*1,000
Sim	0	0,0	1	0,6			
Não	11	100,0	176	99,4			
Tipo de trabalho							
Sem informação	2	-	26	-	*0,070	1,0	
Do lar	2	18,2	94	55,0			
Fora do lar	9	81,8	76	44,4			
Profissionais do sexo	0	0,0	1	0,6			
Atividade sexual							
Sem informação	2	-	35	-	*1,000	2,0	0,2 a 43,5
Sim	10	90,9	135	83,3			
Não	1	9,1	27	16,7			

Legenda: * Teste exato de Fisher

5.2.2 Características Gineco-obstétricas

As estatísticas descritivas e as comparações entre as características gineco-obstétricas em relação à Conclusão da citologia são apresentadas nas tabelas 15 e 16.

As covariáveis Menarca, Coitarca, Número de parceiros sexuais, Gestação, Parto e Aborto apresentadas na tabela 15 são quantitativas, ou seja, representadas por números. As descrições foram feitas através de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão). Em relação aos testes usados para as comparações, nota-se que apenas o Parto segue distribuição normal e as médias são comparadas através do teste-t. As demais características quantitativas apresentam distribuição assimétrica, sendo suas medianas comparadas através do teste Mann-Whitney. Para nenhuma das características quantitativas é observada diferença com significância estatística nas comparações.

TABELA 15: Comparação das Características Gineco-obstétricas Quantitativas

Covariável	Citologia								Valor-p
	Alterada				Normal				
	n	Média	Dp	Mediana	n	Média	Dp	Mediana	
Menarca (anos)	11	12,5	2,0	12,0	177	13,0	2,7	13,0	0,914 ²
Coitarca (anos)	7	18,9	3,9	18,0	137	18,4	3,6	18,0	0,979 ²
Número de parceiros sexuais	11	3,1	2,9	2,0	177	3,4	2,9	2,0	0,933 ²
Gestação	11	2,7	1,1	2,0	179	2,7	2,3	2,0	0,900 ²
Parto	11	1,9	0,8	2,0	179	2,2	1,8	2,0	0,923 ¹
Aborto	11	0,7	0,6	1,0	179	0,4	0,9	0,0	0,743 ²

Legenda: ¹: Teste-t; ²: Mann-Whitney

As covariáveis Contracepção atual, Colposcopia do colo e Motivo da consulta apresentadas na tabela 16 são qualitativas. As descrições foram feitas através da frequência e porcentagens das categorias das características. Quanto às comparações com conclusão da citologia, observa-se diferença com significância estatística apenas na comparação com Colposcopia do colo. A chance daquelas que apresentaram colposcopia do colo alterada terem Citologia alterada é aproximadamente 5 vezes a chance das que apresentaram colposcopia do colo normal.

TABELA 16: Comparação das Características Gineco-obstétricas Qualitativas

Citologia

Covariável	Alterada		Normal		Valor-p	OR	IC95%
	n	%	n	%			
Contraceção atual							
Sem informação	2	-	20	-			
Não se aplica	0	-	15	-			
Sem atividade sexual	1	-	27	-			
1) Condom	3	30,0	38	28,1	*0,718		
ACO	2	20,0	16	11,9			
DIU	0	0,0	5	3,7			
Concom e outro método	3	30,0	18	13,3			
Injetável	0	0,0	8	5,9			
STB	1	10,0	35	25,9			
Vasectomia	0	0,0	5	3,7			
Nenhum	1	10,0	10	7,4			0,5 a 9,4
2) Barreiras	6	60,0	56	41,5	*0,326	2,1	
Outros métodos	4	40,0	79	58,5		1,0	
Colposcopia do colo							
Sem informação	2	-	25	-			
Alterada	6	54,5	32	18,6	*0,011	5,3	1,3 a 21,5
Normal	5	45,5	140	81,4		1,0	
Motivo da consulta							
Sem informação	2	-	18	-			
1) Exame de rotina	8	72,7	109	60,9	*0,933		
Corrimento vaginal	0	0,0	10	5,6			
Sangramento irregular	1	9,1	7	3,9			
Dor pélvica	0	0,0	6	3,4			
Amenorréia	0	0,0	6	3,4			
Prurido	1	9,1	12	6,7			
Lesão vulvar e/ou vaginal	0	0,0	7	3,9			
Outras	1	9,1	22	12,3			
2) Exame de rotina	8	72,7	109	60,9	*0,897	1,0	
Queixas ginecológicas	2	18,2	48	26,9		0,6	0,1 a 3,1
Outras queixas	1	9,1	22	12,2		0,6	0,0 a 5,4

Legenda: * Teste exato de Fisher

As comparações das proporções entre Conclusão da citologia e as características referentes à citologia são apresentadas na tabela 17. Observa-se diferença com significância estatística (valor-p \leq 0,05) na comparação com HPV, Ascus e LSIL.

Essas associações não são causais, porque a presença de algumas dessas características foram usadas na definição do resultado da citologia.

TABELA 17: Comparações com Características Referentes à Citologia.

Citologia

Covariável	Alterada		Normal		Valor-p	OR	IC95%
	n	%	n	%			
Dentro da normalidade							
Sim	0	0,0	45	22,8	*0,075
Não	13	100,0	152	77,2		1,0	
Alterações celulares							
Sim	13	100,0	152	77,2	*0,075
Não	0	0,0	45	22,8		1,0	
Trichomonas							
Sim	0	0,0	1	0,5	*1,000
Não	13	100,0	196	99,5		1,0	
Cândida							
Sim	1	7,7	6	3,0	*0,365	2,7	...
Não	12	92,3	191	97,0		1,0	
Gardnerella/Mobiluncus							
Sim	5	38,5	46	23,4	*0,313	2,1	0,6 a 7,4
Não	8	61,5	151	76,7		1,0	
Actinomyces							
Sim	1	7,7	0	0,0	*0,061
Não	12	92,3	197	100,0		1,0	
Herpes							
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	13	100,0	197	100,0		1,0	
HPV							
Sim	5	38,5	0	0,0	*<0,001
Não	8	61,5	197	0,0		1,0	
ASCUS							
Sim	8	61,5	0	0,0	*<0,001
Não	5	38,5	197	100,0		1,0	
AGUS							
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	13	100,0	197	100,0		1,0	
LSIL							
Sim	4	30,8	0	0,0	*<0,001
Não	9	69,2	197	100,0		1,0	
HSIL							
Sim	1	7,7	0	0,0	*0,061
Não	12	92,3	197	100,0		1,0	
Carcinoma invasor							
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	13	100,0	197	100,0		1,0	
Adenocarcinoma							
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	13	100,0	197	100,0		1,0	

Legenda: * Teste exato de Fisher

5.3 Análise Multivariada

A figura 2 ilustra as associações entre as variáveis com importância clínica apresentadas na análise univariada.

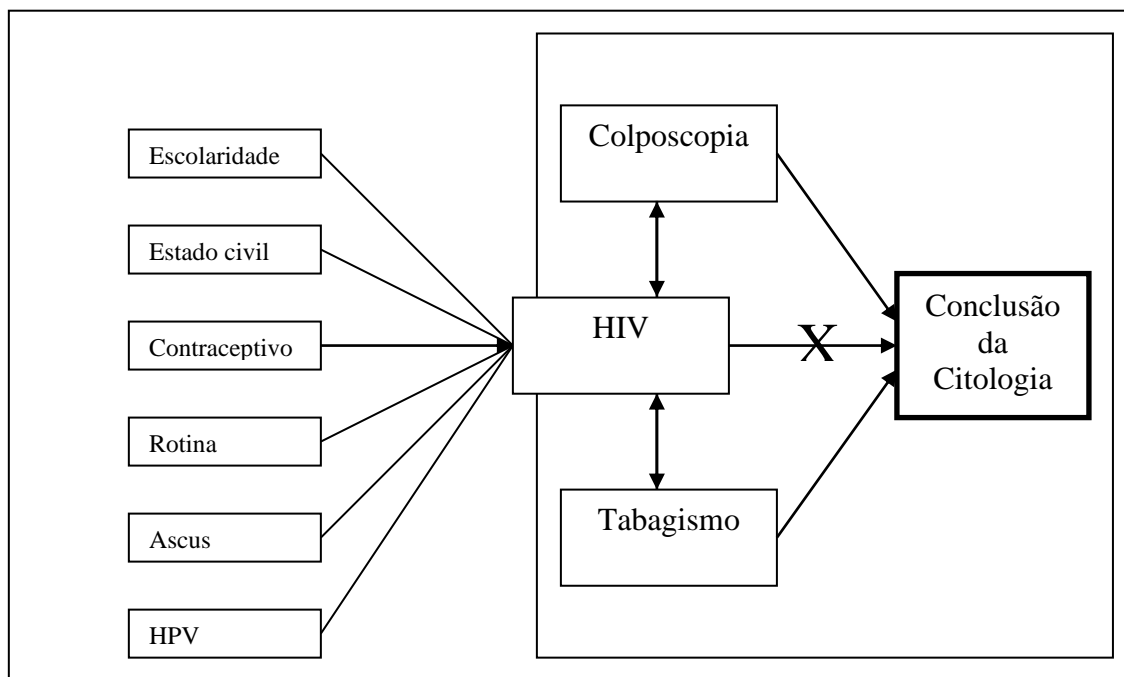


Figura 2: Associação entre as variáveis

A variável Conclusão da Citologia (variável resposta deste estudo) está associada com Colposcopia do colo, HIV e Tabagismo.

O HIV, por sua vez, é um fator importante e por isso foi testada a associação entre as demais variáveis com o HIV. Observa-se que apenas tabagismo e Colposcopia do colo estão associados com HIV e Citologia. Dessa forma, foi verificado o comportamento entre estas características (interação e confundimento) (Vide figura 2).

As variáveis que foram incluídas no modelo multivariado inicial foram: Tabagismo, HIV e Colposcopia do colo. Estas características apresentaram diferença com significância estatística e têm significância clínica. Além dessas, as variáveis Tipo de trabalho, que apresentou valor-p inferior a 0,25, e Contracepção atual (preservativo versus outras), importante clinicamente porque o uso do método de barreiras implica no menor risco de transmissão de doenças (mesmo que somente o HPV), foram incluídas no processo de seleção do modelo de regressão final.

O passo 1 da estratégia de seleção é apresentado na tabela 18. Neste passo, foi ajustado o modelo inicial contendo HIV, Tabagismo e Colposcopia.

Observa-se que, neste momento, apenas o Tabagismo é importante para explicar a conclusão da citologia. Os demais passos contendo as diversas tentativas de ajuste para o modelo final são apresentados na seção 5.5.

TABELA 18: Seleção de Covariáveis para o Modelo Final Multivariado

Covariáveis	Valor p
Tabagismo	0,013
HIV	0,397
Colposcopia do colo	0,079

As variáveis que permaneceram no modelo multivariado final foram Tabagismo e Colposcopia do colo. Essas variáveis foram as únicas que explicam a conclusão da citologia. Este modelo é apresentado na tabela 19.

TABELA 19: Modelo Final de Regressão Logística

Covariável	Beta	Erro padrão	Valor-p	OR	IC95%
Constante	3,95	0,58	<0,001		
Tabagismo					
Sim	1,86	0,67	0,006	6,4	1,7 a 24,1
Não				1,0	
Colposcopia do colo					
Alterado	1,37	0,67	0,040	3,9	1,1 a 14,5
Normal				1,0	

Assim, observa-se que a chance das mulheres que fumam apresentarem citologia alterada é aproximadamente 6 vezes a chance daquelas que não fumam.

A chance daquelas com colposcopia do colo alterada apresentarem citologia anormal é aproximadamente 4 vezes a chance daquelas com colposcopia do colo normal.

Como HIV não ficou no modelo multivariado final, as variáveis associadas com HIV não foram testadas na multivariada. Veja figura 2, que o “X” simboliza que HIV não está associado com citologia.

5.4 Estratégia de Seleção do Modelo Multivariado e Comparação de Proporção

5.4.1 Modelo Multivariado

A estratégia de seleção do modelo multivariado é apresentada na tabela 20.

No passo 1, foi realizado ajuste, contendo as três variáveis significativas estatística e clinicamente. Apenas o Tabagismo apresentou diferença com significância estatística no modelo (valor- $p \leq 0,05$).

Assim, na tentativa de ajustar um modelo que possuía mais de uma covariável, foi realizado o passo 2, que consistiu em testar o ajuste das variáveis duas a duas. No caso A, que apresenta o ajuste entre Tabagismo e HIV apenas o Tabagismo apresentou significância estatística. No caso B, para o ajuste entre HIV e Colposcopia do colo, nenhuma das duas apresentaram diferença com significância estatística. E no caso C, para o ajuste entre Tabagismo e Colposcopia de colo, observa-se diferença com significância estatística para ambas as variáveis.

Na tentativa de obter outro modelo, foi ajustado um com Tabagismo, Colposcopia do colo e Tipo de trabalho e outro com Tabagismo, Colposcopia do colo e Contraceção atual, apresentados nos passo 3 e 4.

O passo 3 consistiu em ajustar um modelo, contendo as duas variáveis que foram significativas conjuntamente com o Tipo de trabalho, que apresentou tendência de significância estatística, considerando valor- p modesto de 0,25. Observa-se que ambas as categorias do Tipo de trabalho apresentaram valor- p superior a 0,05, não sendo importante para explicar a conclusão da citologia, conjuntamente com o Tabagismo e Colposcopia do colo.

O passo 4 consistiu em tentar incluir no modelo com Tabagismo e Colposcopia de colo a Contraceção atual, característica que apresenta importância clínica. Entretanto, nesse ajuste, o valor- p obtido foi igual a 0,334, bem superior ao nível de significância estabelecido de 0,05. Isto indica que, assim como o Tipo de trabalho, a Contraceção atual, conjuntamente com Tabagismo e Colposcopia do colo, não explicam a conclusão da citologia.

TABELA 20: Seleção de Covariáveis para o Modelo Final Multivariado

Passos	Modelo	Valor p
Passo 1	Tabagismo	0,013
	HIV	0,397
	Colposcopia	0,079
Passo 2	Tabagismo+HIV	
	A Tabagismo	0,010
	HIV	0,242
	HIV+colposcopia	
	B HIV	0,192
	Colposcopia	0,063
	Tabagismo+Colposcopia	
	C Tabagismo	0,006
	Colposcopia	0,040
Passo 3	Tabagismo+Colposcopia+Trabalho	
	Tabagismo	0,005
	Colposcopia	0,061
	Trabalho	
	Trabalho 1 (Fora do lar)	0,067
	Trabalho 2 (Profissionais do sexo)	0,993
Passo 4	Tabagismo+Colposcopia+Contracepção	
	Tabagismo	0,003
	Colposcopia	0,053
	Contracepção	0,334
Modelo	Tabagismo+Colposcopia	

Observação: Não existe interação entre as variáveis do modelo final.

5.4.2 Comparação de Proporção

A comparação de proporções entre o número de casos que permaneceram e que foram excluídos HIV-infectada e Conclusão da citologia é apresentada na tabela 21. Observa-se valor-p igual a 1,0, indicando que a proporção de mulheres que permanecem e saíram do estudo não são diferentes. Calculando o poder do teste, obteve-se 0,014.

TABELA 21: Número de Mulheres que Permaneceram e Saíram do Estudo em Relação à Conclusão da Citologia e HIV

HIV-Infected	Conclusão da citologia				Valor-p
	Alterada		Normal		
	n	%	n	%	
Permanece	13	92,9	126	87,5	*1,000
Exclusão	1	7,1	18	12,5	

Legenda: * Teste exato de Fisher

6 DISCUSSÃO

É bem conhecida a associação do câncer cervical, suas lesões precursoras e o HIV. A imunodeficiência associada ao HIV pode aumentar o risco para a infecção do HPV, promover a reativação da infecção latente, ou permitir a persistência do HPV, resultando em aumento do risco para as lesões cervicais.^{233,228} A infecção do HIV está também associada ao risco aumentado de persistência do HPV oncogênico, que tem um papel fundamental na patogênese das lesões intraepiteliais cervicais (SIL) e do câncer cervical invasivo.²⁵⁴ Investigadores demonstraram que a presença do HPV oncogênico é o principal fator de previsão das alterações colpocitológicas.^{255,256}

Alguns estudos demonstraram que a incidência de colpocitologias alteradas está fortemente associada à infecção pelo HIV e ao grau de imunodeficiência. Assim a incidência de LSIL, HSIL e câncer cervical aumenta, na medida que a contagem de TCD4 diminui.^{257,258,259} Um estudo revelou uma prevalência de lesões intraepiteliais cervicais significativamente maior em mulheres brasileiras infectadas pelo HIV com contagem de TCD4 <200 células/mm³, quando comparadas com aquelas com contagem de TCD4 acima desse corte.²⁶⁰

Apesar da reconhecida associação entre o HIV e as alterações cervicais, esse estudo não conseguiu comprová-la. Por serem as lesões cervicais detectáveis pela citologia, e como os testes do HPV-DNA têm custo elevado para a maioria das estruturas de baixo-recurso financeiro, a citologia continua sendo, universalmente, o teste de escolha no rastreamento cervical. Vale lembrar, que uma de suas limitações é a sua baixa sensibilidade para as lesões cervicais^{99,100,101} e para o HPV. Em um estudo de acuidade da colpocitologia no diagnóstico da infecção pelo HPV no colo uterino de 109 mulheres infectadas pelo HIV, 76 (69,7%) apresentaram o HPV detectado pela reação em cadeia de polimerase (PCR); dessas 76, somente 12 (11%) confirmaram o HPV pela colpocitologia (sensibilidade: 15,8%), que, por sua vez, não apresentaram falso-positivo (especificidade: 100%). Os valores preditivo positivo e preditivo negativo foram de 100% e 33,3%, respectivamente.²⁶¹

Como essa pesquisa considerou apenas a avaliação citológica para o diagnóstico das alterações cervicais, a baixa sensibilidade desse teste para o HPV e

para o câncer cervical e suas lesões precursoras pode explicar o fato de não ter sido confirmada a associação das alterações citológicas cervicais e o HIV, apesar de o número de citologias incluídas no estudo ter atendido à exigência do seu cálculo amostral (68 amostras de mulheres não-infectadas e 135 de mulheres infectadas pelo HIV, perfazendo um total de 203 mulheres). Possivelmente, essa confirmação teria ocorrido, aumentando-se a amostra.

Nesse estudo, o tabagismo e a colposcopia do colo apresentaram associação com as citologias cervicais alteradas. A infecção persistente do HPV de alto-risco é o mais importante dos fatores de risco para o desenvolvimento das lesões precursoras do câncer cervical e o câncer invasivo do colo uterino.^{23,24,25,26} Alguns cofatores podem atuar juntamente com o HPV para aumentar o risco do câncer cervical, dentre eles o fumo.^{29,30,31,32,33,34,35}

Sabendo-se que, pela colposcopia, as lesões cervicais podem ser sugeridas após a identificação de áreas suspeitas no colo uterino e confirmadas no seguimento da propedêutica, incluindo a citologia cervical, é razoável inferir que a colposcopia do colo alterada possa estar associada às alterações cervicais detectadas pela citologia, o que foi confirmado nesse estudo.

Um estudo envolvendo 459 mulheres (266 infectadas e 193 não-infectadas pelo HIV) comparou a sensibilidade e a especificidade do esfregaço cervical de Papanicolaou com a colposcopia na detecção de lesões intraepiteliais cervicais (SIL) confirmadas pela histopatologia entre os dois grupos. Todas as mulheres foram submetidas ao esfregaço cervical, colposcopia e biopsia. A prevalência de SIL foi alta e teve diferença significativa entre os dois grupos. Foram detectadas 37 lesões nas mulheres infectadas e 21 nas não-infectadas pelo HIV. No geral, a colpocitologia apresentou sensibilidade de 87% e especificidade de 83%, sendo maiores do que aquelas descritas na literatura em populações com alta prevalência de SIL. Nos dois grupos, a acurácia da colpocitologia foi muito semelhante, não apresentando diferença significativa: sensibilidade de 89,7% *versus* 82,4% e especificidade de 75% *versus* 100% nas mulheres infectadas e não-infectadas pelo HIV, respectivamente. Nas populações em geral, a citologia possui uma sensibilidade maior para as lesões de alto-grau.²⁶² Por outro lado, muitos autores demonstraram que o teste de Papanicolaou tem uma sensibilidade menor nas populações de alta prevalência de SIL.^{263,264} Outros demonstraram que esse teste tem menor acurácia nas mulheres infectadas do que nas não-infectadas pelo

HIV. ^{Perf11,Perf26} Quanto à colposcopia nesse estudo de 459 mulheres, a sensibilidade e a especificidade foi de 79,3% *versus* 88,2% e especificidade de 75% *versus* 50% nas mulheres infectadas e não-infectadas, respectivamente. Esses achados estão concordantes com a literatura, exceto pela sensibilidade nas mulheres infectadas pelo HIV (79,3%), sendo maior nas populações em geral (87% - 99%).²⁶⁵ Assim, os dados desse estudo sugerem que o esfregaço de Papanicolalou é um teste de alta sensibilidade e alta especificidade no controle de lesões cervicais em mulheres infectadas pelo HIV. Por outro lado, a colposcopia provou ter menor acurácia nessas mulheres.²⁶⁶

Os dados da literatura são controversos. Um estudo teve o objetivo de avaliar a sensibilidade e especificidade da colpocitologia em mulheres infectadas pelo HIV, fatores de risco para as citologias alteradas nas mulheres infectadas e não-infectadas pelo HIV, e fatores de risco para o diagnóstico histológico de NIC em mulheres infectadas pelo HIV. Concluiu-se que, dada a alta prevalência de colpocitologias alteradas e SIL nas mulheres infectadas pelo HIV, o rastreamento colpocitológico tem significante limitações. Concluiu-se, também, que a imunodeficiência e o tipo de HPV são importantes fatores de risco.²⁶⁷

Mesmo que estudos sejam desenvolvidos para se estabelecer quais os melhores testes devem ser utilizados no controle de patologias cervicais, é importante ressaltar que, em geral, a combinação dos testes aumenta a sensibilidade para a detecção das lesões; por outro lado, diminui a especificidade e aumenta o custo direto do rastreamento. Assim, os esquemas de rastreamento devem ser criados de acordo com a realidade das diferentes populações.

Os resultados do estudo de Massad LS *et al*²⁴⁷ revelaram uma freqüência de colpocitologias alteradas de 38,29% em mulheres infectadas pelo HIV. Asheber G *et al*¹⁷ encontraram uma freqüência de 35,96%; e Luque AE *et al*²⁵⁰, 31,31%. Nesse presente estudo, encontrou-se uma freqüência de 9,3%. O estudo de Massad LS *et al*²⁴⁷ considerou apenas as colpocitologias da linha-de-base, ou seja, aquelas da primeira consulta. Supostamente, parte dessas mulheres ainda não tinha sido submetida aos tratamentos convencionais das lesões cervicais. Outros estudos incluíram, em suas amostras, as citologias subseqüentes, colhidas a cada 6 meses. Essas citologias foram feitas após os tratamentos das lesões cervicais; como exemplo, o estudo de Luque AE *et al*.²⁵⁰ Mesmo que se espere uma maior freqüência de citologias alteradas nos estudos que consideraram apenas as

citologias de linha-de-base, observa-se que essa diferença não é importante. Vale lembrar que, embora os tratamentos das lesões intra-epiteliais cervicais (SIL) sejam altamente bem sucedidos nas mulheres imunocompetentes, no contexto da infecção pelo HIV, essas lesões respondem pior aos tratamentos, podendo progredir mais rapidamente para a doença invasiva.²³³

Comparando-se com estudos acima citados, essa pesquisa encontrou uma frequência menor de citologias alteradas nas mulheres infectadas pelo HIV (9,3%). Nesse estudo, 22 das 161 mulheres infectadas pelo HIV fizeram a citologia mais de uma vez e foram excluídas, considerando-se apenas o último exame. Essa definição das exclusões, incluindo só o último exame, possivelmente não foi adequada, haja visto que ocorreu a perda de uma citologia alterada, o que pode ser visto na tabela 21. É importante enfatizar que as mulheres atendidas no ambulatório do CTR-DIP Orestes Diniz são, na sua maioria, pacientes de retorno, bem controladas, submetidas sistematicamente ao tratamento de lesões diagnosticadas ao longo do acompanhamento ambulatorial. Tal fato poderia explicar a menor frequência de citologias alteradas nas mulheres infectadas pelo HIV nesse grupo, além de sua amostra ter sido menor.

Embora as variáveis escolaridade < 7 anos, viúva, maior número de parceiros sexuais, gestações e abortos, método contraceptivo de barreira e controle de rotina como motivo da consulta não tenham ficado no modelo multivariado final, sua associação com o HIV pôde ser confirmada nesse estudo e a maioria está em concordância com a literatura mundial.

Nas comparações com características referentes à citologia, ASCUS e Citologia alterada

Nas análises estatísticas que consideraram as diversas variáveis (gineco-obstétricas, demográficas e comportamentais) além das citológicas nesse estudo, foram excluídas 41 citologias, das quais 19 não apresentaram informações completas no banco de dados, além das 22 que foram repetidas. Caso essas 22 observações fossem mantidas, o princípio da independência seria violado. Por exemplo, uma mulher tabagista deve ser “avaliada” uma única vez; caso contrário, ficaria parecendo que são duas tabagistas.

Segundo a classificação de Bethesda 2001, as atipias epiteliais de significado indeterminado podem tanto ter origem de células escamosas (ASCUS), quanto glandulares (AGUS). Especificamente em ASCUS (células escamosas

atípicas de significado indeterminado), essas células representam anormalidades mais graves do que as alterações inflamatórias e/ou regenerativas, porém menos do que necessárias para um diagnóstico de lesão intra-epitelial escamosa (SIL) e que, em seus subtipos, podem existir alterações celulares, que sugiram uma maior probabilidade de serem uma alteração reacional, ou favoráveis a serem LSIL, ou mesmo a HSIL.¹²¹ De forma semelhante, as células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS) representam anormalidades em células glandulares com a possibilidade de serem desde um processo reativo, benigno, até o adenocarcinoma *in situ*. Posto isso, na categorização das colpocitologias (normais e alteradas) dessa pesquisa, as atípias celulares de significado indeterminado representaram o limite da anormalidade; isto é, foram consideradas alteradas aquelas citologias que apresentaram, no mínimo, ASCUS e/ou AGUS. Embora a maioria dos estudos tenha a mesma consideração, no estudo de Massad LS et al²⁴⁷ não se incluiu AGUS nas citologias alteradas; o motivo não foi citado. Vale lembrar, que mulheres imunodeprimidas, cujas colpocitologias apresentam ASCUS, estão em risco aumentado para desenvolverem as lesões intraepiteliais cervicais (SIL), além de os tipos de HPV de alto-risco serem freqüentemente nelas detectados.²⁵⁰

Nos critérios de inclusão e exclusão, estabeleceu-se que estariam excluídas as mulheres que estivessem fora da faixa etária de 13 a 60 anos de idade. No estudo de Massad LS et al²⁴⁷ foram excluídas as mulheres com idade inferior a 13 anos, porém não houve menção quanto ao limite máximo da idade das mulheres. Durante a colheita dos dados dessa pesquisa, foram avaliadas seis mulheres não-infectadas pelo HIV, com idades inferiores a 18 anos, e, sendo assim, necessitaram da autorização de seus responsáveis, assinando o TCLE. Invariavelmente, essas pacientes não compareceram ao ambulatório acompanhadas por algum responsável legal na primeira consulta. Das seis mulheres avaliadas, quatro foram incluídas no estudo, pois conseguiram comparecer novamente ao ambulatório acompanhadas do seu responsável. As duas mulheres restantes foram excluídas, por não retornarem ao ambulatório. Além disso, o limite superior de idade, estabelecido até os 60 anos, foi causa de exclusão de uma mulher de 78 anos, infectada pelo HIV, cuja colpocitologia poderia ter contribuído para esse estudo. Sendo assim, questiona-se o valor dos limites da faixa etária nos critérios de inclusão e exclusão das mulheres que participaram dessa pesquisa, visto que tal critério funcionou como um fator de dificuldade e atraso na colheita dos dados.

Finalmente, a proposta inicial do cálculo amostral citada no projeto dessa pesquisa considerou adequada a estimativa de 71 citologias para cada grupo de mulheres (infectadas e não-infectadas pelo HIV), perfazendo um total de 142 mulheres. Após análise estatística, verificou-se que a comparação das citologias entre os dois grupos não obteve significado estatístico (valor p : 0,58). Sendo assim, baseando-se em um segundo cálculo amostral, foi necessário o aumento da amostra para 203 mulheres (68 não-infectadas e 135 infectadas pelo HIV), na tentativa de se adequar aos dados da literatura mundial.

7 CONCLUSÕES

Embora as colpocitologias alteradas tenham apresentado associação com o HIV, tabagismo e colposcopia do colo alterada na análise multivariada inicial, após o ajustamento dessas variáveis no modelo de regressão logística final, apenas colposcopia e tabagismo tiveram associação com as colpocitologias.

Conclui-se que não foi possível comprovar, que mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam maior prevalência de colpocitologias alteradas com significado estatístico, quando comparadas com mulheres não-infectadas. Por outro lado, a colposcopia do colo alterada e o tabagismo estão associadas às citologias cervicais alteradas.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto do Câncer. **INCA**, 2008. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 14 nov. 2008.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto do Câncer. Coordenação de Programas e Controle do Câncer. **O câncer no Brasil**. 4. ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 1997.
3. HALBE, H. W. **Tratado de ginecologia**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2000. v. 1
4. OLIVEIRA, H. C., LEMGRUBER, I. (Eds). **Tratado de ginecologia FEBRASGO**. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. v. 1
5. CAMARGOS, A. F. *et al.* **Ginecologia ambulatorial baseada em evidências científicas**. 2. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2008.
6. LINHARES, I. M. *et al.* Ureaplasma urealyticum colonization in the vaginal introitus and cervix of human immunodeficiency virus-infected women. **Int. j. STD AIDS**, London, v. 11, n. 3, p. 176-179, 2000.
7. CARVALHO, G. **Citologia do trato genital feminino**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2002.
8. SCHUMAN, P. *et al.* Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. **J. infect. dis.**, Chicago, v. 188, p. 128-136, 2003.

9. MICHAEL, D. S. *et al.* Screening for Cervical Cancer in HIV-Infected Women Receiving Care in the United States. **J. Acqui. Immune Defic Syndro.**, New York, v. 27, n. 5, p. 463-466, 2001.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer.. Câncer do colo do útero: condutas do INCA/MS. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 4, p. 351-354, 2002.
11. CRONJE, H. S. Screening for cervical cancer in the developing world. **Best pract. res. clin. obstet. gynaecol.**, London, v. 19, n. 4, p. 517-529, 2005.
12. CHIRENJE, Z. M. Hiv and cancer of the cervix. **Best pract. res. clin. obstet. gynaecol.**, London, v. 19, n. 2, p. 269-276, 2005.
13. MACASKILL, P. (Ed.). **Cancer facts and figures 2005**. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2005. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.
14. CERVICAL Cancer facts and figures. American Cancer Society, 2006. *Apud* WRIGHT JR, T. C. Cervical cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP smear? **Clini. Obstet. Gynecol.**, Philadelphia, 2007; v. 50, n. 2, p. 313-323.
15. FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.
16. GLOBOCAN 2002: **Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase**, No. 5, version 2.0 (computer program). Lyon: IARC Press, 2004. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.
17. ASHEBER, G. *et al.* High prevalence of abnormal pap smears among young women co-infected with HIV in rural South Africa – implications for cervical cancer screening policies in high HIV prevalence populations. **SAMJ.**, Cape Town, v. 97, n. 2, p. 120-123, 2007.
18. SMITH, R. A. *et al.* American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update for early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial

cancers. Also: update 2001-testing for the early lung cancer detection. **CA Cancer J Clin**, New York, v. 51, n. 1, p. 38-75, 2001, quiz 77-80. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

19. MYERS, E. R. *et al.* Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. **Am J Epidemiol**, Baltimore, v. 151, p. 1158-1171, 2000. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

20. COX, J. T. Evaluation of abnormal cervical cytology. **Clin Lab Med.**, Philadelphia, v. 20, p. 303-343, 2000. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

21. LAPOINTE, P. A. Reflections on cervical cancer. **Eur. J. Gynaecol Oncol.**, Montreal, v. 25, n. 6, p. 671-672, 2004.

22. COELHO, F. R. G. *et al.* Câncer do colo do útero. In: KOWALSKI, L. P. *et al.* **Manual de condutas diagnosticas e terapêuticas em oncologia**. São Paulo: Âmbito, 2006. p. 703-705.

23. FRAZER, I. H. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. **Nat Rev Immunol**, London, v. 4, p. 46-54, 2004. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

24. HO, G. Y. *et al.* Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical displasia. **J Natl Cancer Inst**, Washington, v. 87, p. 1365-1371, 1995. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

25. SCHLECHT, N. F. *et al.* Human papillomavirus infection and time progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. **J Natl Cancer Inst**, Washington, v. 95, p. 1336-1343, 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

26. SCHLECHT, N. F. *et al.* Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. **JAMA**, Chicago, v. 286, p. 3106-3114, 2001. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.
27. SMITH, J. S. *et al.* Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. **J Natl Cancer Inst**, Washington, v. 94, n. 21, p.1604-1613, 2002. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.
28. SMITH, J. S. *et al.* Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. **Int J Cancer**, New York, 111, n. 3, p. 431-439, 111, 2004. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.
29. HERRERO, R. *et al.* Invasive cervical cancer and smoking in Latin America. **J Natl Cancer Inst**, Washington, v. 81, n. 3, p. 205-211, 1989. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.
30. CLARKE, E. A. *et al.* Cervical dysplasia: association with sexual behavior, smoking, and oral contraceptive use? **Am J Obstet Gynecol.**, St. Louis, v. 151, n. 5, p. 612-616, 1985. *Apud* 1 FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.
31. CASTLE, P. E.; GIULIANO, A. R. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients – assessing their roles as papillomavirus cofactors. **J Natl Cancer Inst Monogr.**, Bethesda, p. 29-34, 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.
32. CASTELLSAGUE, X.; BOSCH, F. X.; MUNOZ, N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. **Virus Res**, Amsterdam, v. 89, p. 191-199, 2002. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.
33. CASTELLSAGUE, X.; MUNOZ, N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis - role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. **J Natl**

Cancer Inst Monogr., Bethesda, p. 20-28, 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

34. HILDESHEIM, A. *et al.* HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. **Br J Cancer**, London, v. 84, p. 1219-1226, 2001. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

35. TRIMBLE, C. L. *et al.* Active and passive cigarette smoking and risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 2005; 105:174-181. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

36. LARSEN, N. S. Invasive cervical cancer rising in young white females. **J Natl Cancer Inst**, Washington, v. 86, n. 1, p. 6-7, 1994. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

37. MUNOZ, N. *et al.* Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. **Lancet**, London, v. 359, n. 9312, p. 1093-1101, 2002. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

38. MUNOZ, N. *et al.* Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. **Lancet**, London, v. 359, p. 1093-1101, 2002. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

39. MORENO, V. *et al.* Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. **Lancet**, London, v. 359, p. 9312, p. 1085-1092, 2002. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

40. DE VILLIERS, E. M. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. **Int J Cancer**, New York, v. 103, n. 6, p. 705-708, 2003. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in

Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

41. SMITH, J. S. *et al.* Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. **Lancet**, London, v. 361, p. 9364, p. 1159-1167, 2003. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

42. SILLMAN, F. *et al.* The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. **Am J Obstet Gynecol.**, St. Louis, v. 150, n. 3, p. 300-308, 1984. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

43. WILLIAMS, A. B. *et al.* Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 83, n. 2, p. 205-211, 1994. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

44. HERRERO, R. *et al.* A case-control study of nutrient status and invasive cervical cancer. I. Dietary indicators. **Am J Epidemiol**, Baltimore, v. 134, n. 11, p. 1335-1346, 1991. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

45. GARCIA-CLOSAS, R.; CASTELLSAGUE, X.; GONZALEZ, C. A. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. **Int J Cancer**, New York, v. 117, n. 4, p. 629-637, 2005. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

46. BUTTERWORTH, C. E. *et al.* Folate deficiency and cervical dysplasia. **J Am Med Assoc**, Chicago, v. 267, n. 4, p. 528-533, 1992. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

47. SMITH, J. S. *et al.* Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. **Lancet**, London, v. 361, p. 1159-1167, 2003. *Apud* COX, T. The

development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

48. MORENO, V. *et al.* Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. **Lancet**, London, v. 359, p. 1085-1092, 2002. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

49. SURVEILLANCE, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. (Public-Use Data 1973-2002,ASCII Text) (computer program). National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program Cancer Statistics Branch; released April 2005 (based on the November 2004 submission). *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

50. JANERICH, D. T. *et al.* The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. **Am J Public Health**, Washington, v. 85, n. 6, p. 791-794, 1995. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

51. LEYDEN, W. A. *et al.* Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. **J Natl Cancer Inst**, Washington, v. 97, n. 9, p. 675-683, 2005. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

52. KINNEY, W. *et al.* Missed opportunities for cervical cancer screening of HMO members developing invasive cervical cancer (ICC). **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 71, n. 3, p. 428-430, 1998. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

53. CORONADO, G. D. *et al.* Use of Pap test among Hispanics and non-Hispanic whites in a rural setting. **Prev Med**, New York, v. 38, n. 6, p. 713-722, 2004. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

54. MANDELBLATT, J. *et al.* Determinants of late stage diagnosis of breast and cervical cancer: the impact of age, race, social class, and hospital type. **Am J Public**

Health, Washington, v. 81, n. 5, p. 646-649, 1991. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

55. BERNARD, V. B. *et al.* Race-specific results of Papanicolaou testing and the rate of cervical neoplasia in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, 1991-1998 (United States). **Cancer Causes Control**, Oxford, v. 12, n. 1, p. 61-68, 2001. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

56. BROOKS, S. E. *et al.* Cervical cancer outcomes analysis: impact of age, race, and comorbid illness on hospitalizations for invasive carcinoma of the cervix. **Gynecol Oncol**, New York, v. 79, n. 1, p. 107-115, 2000. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

57. PARHAM, G. P.; HICKS, M. L. Race as a factor in the outcome of patients with cervical cancer: lift the veil to fund the wounded spirit. **Gynecol Oncol**, New York, v. 71, n. 2, p. 149-150, 1998. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

58. NEWMANN, S. J, GARNER, E. O. Social inequities along the cervical cancer continuum: a structured review. **Cancer Causes Control**, Oxford, v. 16, n. 1, p. 63-70, 2005. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

59. FERRANTE, J. M. *et al.* Clinical and demographic predictors of late-stage cervical cancer. **Arch Fam Med**, Chicago, v. 9, n. 5, p. 439-445, 2000. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

60. INSINGA, R. P.; GLASS, A. G; RUSH, B. B. Pap screening in a U.S. health plan. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, Philadelphia, v. 13, n. 3, p. 355-360, 2004. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

61. OSTBYE, T. *et al.* Screening mammography and Pap test among older American women 1996-2000: results from Health and Retirement Study (HRS) and Asset and

Health Dynamics Among the Oldest Old (AHEAD). **Ann Fam Med**, Leawood, v. 1, n. 4, p. 209-217, 2003. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

62. BAZARGAN, M. *et al.* Correlates of cervical cancer screening among underserved Hispanic and African-American women. **Prev Med**, New York, v. 39, n. 3, p. 465-473, 2004. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

63. MARTIN, L. M. *et al.* Cervical cancer incidence and screening: status report on women in the United States. **Cancer Pract**, Philadelphia, v. 4, n. 3, p. 130-134, 1996. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

64. BREITKOPF, C. R.; PERSON, H. C.; BREITKOPF, D. M. Poor knowledge regarding the Pap test among low-income women undergoing routine screening. **Perspect Sex Reprod Health**, New York, v. 37, n. 2, p. 78-84, 2005. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

65. HEWITT, M.; DEVESA, S. S.; BREEN, N. Cervical cancer screening among U.S. women: analysis of the 2000 National Health Interview Survey. **Prev Med**, New York, v. 39, n. 2, p. 270-278, 2004. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

66. JACOBS, E. A. *et al.* Limited English proficiency and breast and cervical cancer screening in a multiethnic population. **Am J Public Health**, Washington, v. 95, n. 8, p. 1410-1416, 2005. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

67. LINDAU, S. T. Improving rates of cervical cancer screening and Pap smear follow-up for low-income women with limited health literacy. **Cancer Invest**, New York, v. 19, n. 3, p. 316-323, 2001. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

68. LINDAU, S. T. *et al.* The association of health literacy with cervical cancer prevention knowledge and health behaviors in a multiethnic cohort of women. **Am J Obstet Gynecol.**, St. Louis, v. 186, n. 5, p. 938-943, 2002. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

69. BREAST and cervical cancer screening among underserved women. Baseline survey results from six states. The National Cancer Institute Cancer Screening Consortium for Underserved Women. **Arch Fam Med**, Chicago, v. 4, n. 7, p. 617-624, 1995. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

70. CALLE, E. E. Demographic predictors of mammography and Pap smear screening in U.S. women. **Am J Public Health**, Washington, v. 83, n. 1, p. 53-60, 1993 *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

71. ANDERSON, L. M.; MAY, D. S. Has the use of cervical, breast, and colorectal cancer screening increased in the United States? **Am J Public Health**, Washington, v. 85, n. 6, p. 840-842, 1995. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

72. LEE, J.; PARSONS, G. F; GENTLEMAN, J. F. Falling short of Pap test guidelines. **Health Rep**, Ottawa, v. 10, n. 1, p. 9-19, 1998. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

73. NORMAN, S. A. *et al.* The relationship of Papanicolaou testing and contacts with the medical care system to stage at diagnosis of cervical cancer. **Arch Intern Med**, Chicago;v. 151, n. 1, p. 58-64, 1991. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

74. KATZ, A, *et al.* Socioeconomic characteristics of patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated with radiotherapy in the 1992 to 1994 patterns of care study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Elmsford, v. 47, n. 2, p. 443-450. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

75. MERRILL, R. M.; MERRILL, A. V.; MAYER, L. S. Factors associated with no surgery or radiation therapy for invasive cervical cancer in Black and White women. **Ethn Dis**, Atlanta, v. 10, n. 2, p. 248-256, 2000. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

76. THOMS, W. W. *et al.* Clinical determinants of survival from stage Ib cervical cancer in an inner-city hospital. **J Natl Med Assoc**, New York, v. 90, n. 5, p. 303-308, 1998. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

77. Mitchell, PA. *et al.* Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. **Gynecol Oncol**, New York, v. 71, n. 2, p. 291-298, 1998. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

78. HARLAN, L. C. *et al.* Insurance status and the use of guideline therapy in the treatment of selected cancers. **J Clin Oncol**, New York, v. 23, n. 36, p. 9079-9088, 2005. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

79. MUNDT, A. J. *et al.* Race and clinical outcome in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy. **Gynecol Oncol**, New York, v. 71, n. 2, p. 151-158, 1998. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

80. WALTER, L. C.; LEWIS, C. L, BARTON, M. B. Screening for colorectal, breast, and cervical cancer in the elderly: a review of the evidence. **Am J Med**, New York, v. 118, n. 10, p.1078-1086, 2005. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

81. DEL CARMEN, M. G. *et al.* Ethnic differences in patterns of care of stage 1A(1) and stage 1A(2) cervical cancer: a SEER database study. **Gynecol Oncol**, New York, v. 75, n. 1, p. 113-117, 1999. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

82. COTRAN, R. S. *et al.* Aparelho genital feminino In: _____. **Robbins patologia estrutural e funcional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 941-945.

83. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Cervical cancer. NIH Consensus statement.** Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1996. 14:1-38, quiz 34 p. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

84. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screenig (replaces committee opinion 152, March 1995). **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 102, n. 2, p. 417-427, 2003. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

85. HARTMANN, K. E. *et al.* SCREENING for Cervical Cancer. Systematic Evidence Review. No. 25. (Prepared by the Reseach Triangle Institute-University of North Carolina Evidence-based Practice Center under contract No. 290-297-0011). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, January 2002. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

86. SMITH, R. A. *et al.* American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. **CA Cancer J Clin**, New York,v. 52, n. 1, p. 8-22, 2002. *Apud* FACTORS Underlying Disparities in Cervical Cancer Incidence, Screening, and Treatment in the United States. **Curr Probl Cancer**, Chicago, v. 31, p. 157-181, 2007.

87. ACOG PRACTICE BULLETIN. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, no. 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, March 1995). **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 102, p. 417-427, 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

88. CLAVEL, C. *et al.* Hybrid capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. **Br J Cancer**, London, v. 80, p. 1306-1311, 1999. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

89. SASLOW, D. *et al.* American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. **CA Cancer J Clin**, New York, v. 52, p. 342-362,

2002. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

90. SARAIYA, M. *et al.* Cervical cancer screening and management practices among providers in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (NBCCEDP). **Cancer**, Philadelphia, v. 110, p. 1024-1031, 2007.

91. MANDELBLATT, J. S. *et al.* Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. **JAMA**, Chicago, v. 287, p. 2372-2381, 2002. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

92. BRASIL. IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Preventivo para câncer do colo do útero, por anos de estudo – PNAD 2004**. Brasília: IBGE, 2004. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em: 4 jun. 2007.

93. FELIX, J. C.; AMEZCUA, C. In vitro adjuncts to the pap smear. **Obstet. Gynecol. Clin North Am.**, Philadelphia, v. 29, p. 685-699, 2002.

94. HAKANA, M. *et al.* Evaluations of screening programmes for gynecological cancer. **Br J Cancer**, London, v. 52, p. 669-673, 1985. *Apud* TAYLOR, S. *et al.* Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. **Int J Cancer**, New York, v. 118, p. 957-962, 2006.

95. MILLER, A .B. *et al.* Report on a workshop of the UICC project on evaluation of screening for cancer. **Int J Cancer**, New York, v. 46, p. 761-769, 1990. *Apud* TAYLOR, S. *et al.* Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. **Int J Cancer**, New York, v. 118, p. 957-962, 2006.

96. SHAPIRO, S. *et al.* Hypothesis: the act of taking a papanicolaou smear reduces the prevalence of human papillomavirus infection: a potential impact on the risk of cervical cancer. **Cancer Causes and Control.**, Oxford, v. 14, p. 953-957, 2003.

97. TAYLOR, S. *et al.* Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. **Int J Cancer**, New York, v. 118, p. 957-962, 2006.

98. FAHEY, M. T; IRWIG, L.; MACASKILL, P. Meta-analysis of Pap test accuracy. **Am J Epidemiol**, Baltimore, v. 141, p. 680-689, 1995. *Apud* TAYLOR, S. *et al.* Direct

comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. **Int J Cancer**, New York, v. 118, p. 957-962, 2006.

99. NANDA, K. *et al.* Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytoogy abnormalities: a systematic review. **Ann Int Med.**, Philadelphia, v. 132, p. 810-819, 2000. *Apud* TAYLOR, S. *et al.* Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. **Int J Cancer**, New York, v. 118, p. 957-962, 2006.

100. MCGRORY, D. C. *et al.* Evaluation of cervical cytology. **Evid Rep Technol Assess.**, Rockville, p. 1-6, 1999. *Apud* TAYLOR, S. *et al.* Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. **Int J Cancer**, New York, v. 118, p. 957-962, 2006.

101. PARK., J. *et al.* Direct-to-vial comparison of a new liquid-based cytology system, liquid-PREP™ versus the conventional Pap smear. **Diagn. Cytopathol.**, New York, v. 35, p. 488-492, 2007.

102. SAWAYA, G. F. Trials that matter: liquid-based cervical cytology: disadvantages seem to outweigh advantages. **Ann Intern med.**, Philadelphia, v. 147, p.668-669, 2007.

103. LERMA, E. *et al.* Effectiveness of liquid-based cytology and Papanicolaou tests in a low risk population. **Acta Cytol**, Baltimore, v. 51, p. 399-406, 2007.

104. KIRSCHNER, B.; SIMONSEN, K.; JUNGE, J. Comparison of conventional Papanicolaou smear and Surepath liquid-based cytology in the Copenhagen population screening programme for cervical cancer. **Cytopathology**, Oxford, v. 17, p. 187-194, 2006.

105. STRANDER, Björn. Liquid-based cytology versus convencional Papanicolaou smear in an organized screening program: a prospective randomized study. **Cancer Cytopathol**, West Orange, v. 111, p. 285-291, 2007.

106. RONCO, Guglielmo *et al.* Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. **BMJ**, London, v. 335, p. 28, 2007.

107. GIRIANELLI, V. R.; THULER, L. C. S. Evaluation of agreement between conventional and liquid-based cytology in cervical cancer early detection based on

analysis of 2,091 smears: experience at the brazilian national cancer institute. **Diagn Cytopathol.**, New York, v. 35, p. 545-549, 2007.

108. DOYLE, B. *et al.* Liquid- based cytology improves productivity in cervical cytology screening. **Cytopathology.**, Oxford, v. 17, p. 60-64, 2006.

109. DAVEY, E. *et al.* Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, citological classification, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. **Lancet**, London, v. 367, p. 122-32, 2006. *Apud* RONCO, Guglielmo *et al.* Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. **BMJ**, London, v. 335, p. 28, 2007.

110. HARTMANN, K. E. *et al.* Technologic advances for evaluation of cervical cytology: is newer better? **Obstet Gynecol Surv.**, , v. 56, p. 765-774, 2001. *Apud* SAWAYA, G. F. Trials that matter: liquid-based cervical cytology: disadvantages seem to outweigh advantages. **Ann Intern med.**, Philadelphia, v. 147, p.668-669, 2007.

111. SAWAYA, G. F.; WASHINGTON, A. E. Cervical cancer screening: Which techniques should be used and why? **Clin Obstet gynecol.**, Philadelphia, v. 42, p. 922-938, 1999. *Apud* SAWAYA, G. F. Trials that matter: liquid-based cervical cytology: disadvantages seem to outweigh advantages. **Ann Intern med.**, Philadelphia, v. 147, p.668-669, 2007.

112. U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Cervical cancer screening Accessed at www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspscerv.htm on 30 August 2007. *Apud*. SAWAYA, G. F. Trials that matter: liquid-based cervical cytology: disadvantages seem to outweigh advantages. **Ann Intern med.**, Philadelphia, v. 147, p.668-669, 2007.

113. ARBYN, M. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. **Cytopathology.**, Oxford, v. 18, p. 133-139, 2007.

114. VOOIJS, P. G. *et al.* Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. **Acta Cytol**, Baltimore, v. 29, p. 323-328, 1985. *Apud* ARBYN, M. European guidelines for quality assurance in

cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. **Cytopathology**., Oxford, v. 18, p. 133-139, 2007.

115. BOS, A. B. *et al.* Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. **Am J Clin Pathol.**, Baltimore, v. 115, p. 851-855, 2001. *Apud* ARBYN, M. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. **Cytopathology**., Oxford, v. 18, p. 133-139, 2007.

116. MITCHELL, H. S. Longitudinal analysis of histologic high-grade disease after negative cervical cytology according to the cervical status. **Cancer**, Philadelphia, v. 93, p. 237-240, 2001. *Apud* ARBYN, M. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. **Cytopathology**., Oxford, v. 18, p. 133-139, 2007.

117. SIEBERS, A. G. *et al.* Prevalence of squamous abnormalities in women with a recent smear without endocervical cells is lower as compared to women with smears with endocervical cells. **Cytopathology**., Oxford, v. 14:58-65, 2003. *Apud* ARBYN, M. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. **Cytopathology**., Oxford, v. 18, p. 133-139, 2007.

118. BSCC. How to Take a Cervical Smear (3rd edition). **Uxbridge**: British Society of Clinical Cytology; 2003. Video and booklet available at: <http://www.clinicalcytology.com.uk> (Last accessed on 26 April 2007). *Apud* ARBYN, M. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. **Cytopathology**., Oxford, v. 18, p. 133-139, 2007.

119. NHSCSP. **Taking Samples for cervical Screening a Resource Pack for Trainers**. **Sheffield**: National Health Service Cervical Screening Programme, NHSCSP publication No. 23 2006:1-47. Available at: <http://www.cancerscreening.nhs.uk>. *Apud* ARBYN, M. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. **Cytopathology**., Oxford, v. 18, p. 133-139, 2007.

120. MORTOZA JUNIOR, G. **Patologia cervical da teoria à prática clínica**. Rio de Janeiro: Med Book, 2006.

121. GAFFIKIN, L. *et al.* Visual inspection with acetic acid as a cervical cancer test: accuracy validated using latent class analysis. **BMC Medical Research Methodology**, London, v. 7, p. 36, 2007.

122. WRIGHT JR, T. C. Cervical cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP smear? **Clini. Obstet. Gynecol.**, Philadelphia, 2007; v. 50, n. 2, p. 313-323.

123. NANDA, K. *et al.* Accuracy of Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytology abnormalities: a systematic review. **Ann Intern Med.**, Philadelphia, v. 132, p. 810-819, 2000. *Apud* WRIGHT JR, T. C. Cervical cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP smear? **Clini. Obstet. Gynecol.**, Philadelphia, 2007; v. 50, n. 2, p. 313-323.

124. CUZICK, J. *et al.* Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cancer screening. **Int J Cancer**, New York, v. 119, p. 1095-1101, 2006. *Apud* WRIGHT JR, T. C. Cervical cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP smear? **Clini. Obstet. Gynecol.**, Philadelphia, 2007; v. 50, n. 2, p. 313-323.

125. DAVEY, E. *et al.* Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. **Lancet**, London, v. 367, p. 122-132, 2006. *Apud* WRIGHT JR, T. C. Cervical cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP smear? **Clini. Obstet. Gynecol.**, Philadelphia, 2007; v. 50, n. 2, p. 313-323.

126. SODHANI, P. *et al.* Test characteristics of various screening modalities for cervical cancer: a feasibility study to develop an alternative strategy for resource-limited settings. **Cytopathology**, Oxford, v. 17, p. 348-352, 2006.

127. TAMIOLAKIS, D. Contribution of combined colposcopy and cytology in cervical pathology. **Arch Gynecol Obstet**, Muchen, v. 273, p. 39-42, 2005.

128. STEFANO, L. D, *et al.* Cervical-vaginal disease in HIV immunosuppressed patients: management and present screening programme. **Eur. J. Gynaecol Oncol.**, Montreal, v. 27, n. 3, p. 267-270, 2006.

129. FEBRASGO; NICOLAU, S. M. **Papilomavírus humano (HPV): diagnóstico e tratamento.** Brasília: AMB/CFM; 2002.

130. PAULO, M *et al.* The environmental cofactors in carcinogenesis in high risk HPV/HIV-positive women. The **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 11, n. 2, p. 189-195, 2007.

131. SYRJÄNEN, K. J. Epidemiology of human papillomavirus (HPV) infections and their associations with genital squamous cell cancer. **APMIS**, Copenhagen, V. 97, P. 957-970, 1989. *Apud* FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Papilomavírus humano (HPV): diagnóstico e tratamento**. Brasília: AMB/CFM, 2002. (Projeto Diretrizes).

132. LORINEZ, A. T. *et al.* Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 79, p. 328-337, 1992. *Apud* FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Papilomavírus humano (HPV): diagnóstico e tratamento**. Brasília: AMB/CFM, 2002. (Projeto Diretrizes).

133. KOUTSKY, L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Am J Med**, New York, v. 102, n. 5a, p. 3-8, 1997. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

134. SIROVICH, B. E.; WELCH, H. G. Frequency of Pap smear screening in the United States. **J Gen Intern Med**, Philadelphia, v. 19, p. 243-250, 2004. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

135. Insinga RP, Glass AG. Pap screenig in a U.S. health plan. **Cancer epidemiol. biomarkers prevention.**, Philadelphia, v. 13, p. 355-360, 2004. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

136. CATES JR, W. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. **Sex Transm Dis**, Philadelphia, v. 26, Suppl 4, p. S2-S7, 1999. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

137. FIGUEROA, J. P. *et al.* Prevalence of human papillomavirus among STD clinic attenders in Jamaica: association of younger age and increased sexual activity. **Sex Transm Dis**, Philadelphia, v. 22, p. 114-118, 1995. *Apud* COX, T. The development

of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

138. MEISELS, A. Cytologic diagnosis of human papillomavirus. Influence of age and pregnancy stage. **Acta Cytol**, Baltimore, v. 36, p. 480-482, 1992. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

139. BURK, R. D. *et al.* Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. **Sex Transm Dis**, Philadelphia, v. 23, p. 333-341, 1999. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

140. BAUER, H. M. *et al.* Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. **Sex Transm Dis**, Philadelphia, v. 20, p. 274-278, 1993. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

141. HERRERO, R. *et al.* Design and methods of a population-based natural history study of cervical neoplasia in a rural province of Costa Rica: the Guanacaste Project. **Rev Panam Salud Publica**, Washington, v. 1, p. 362-375, 1997. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

142. MOSCICKI, A. B. *et al.* The significance of squamous metaplasia in the development of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. **Cancer**, Philadelphia, v. 85, p. 1139-1144, 1999. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

143. TARKOWSKI, T. A. *et al.* Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. **J. infect. dis.**, Chicago, v. 189, p. 46-50, 2004. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

144. GERBERDING, J. **Report to Congress: Prevention of genital human papillomavirus infection.** Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services; 2004. *Apud* COX, T. The development of

cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

145. SCHIFFMAN, M; KJAER, S. K. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. **J Natl Cancer Inst Monogr.**, Bethesda, v. 31, p. 14-19, 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

146. KJAER, S. K. *et al.* High-risk human papillomavirus is sexually transmitted; evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). **Cancer epidemiol. biomarkers prevention.**, Philadelphia, v. 10, p. 101-106, 2001. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

147. WINER, R. L. *et al.* Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. **Am J Epidemiol**, Baltimore, v. 157, p. 218-226, p. 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

148. MARRAZZO, J. M. *et al.* Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women. **Am J Public Health**, Washington, v. 91, p. 947-952, 2001. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

149. WATTS, D. H. *et al.* Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: results from a prospective cohort study. **Am J Obstet Gynecol.**, St. Louis, v. 178, p. 365-373, 1998. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

150. SMITH, E. M. *et al.* Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission. **Sex Transm Dis**, Philadelphia, v. 31, p. 57-62, 2004. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

151. FERENCZY, A. BERGERON, C. RICHART, R. M. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for management of patients with human papillomavirus infection. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 74, p. 950-954, 1989. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

152. RODEN, R. B.; LOWY, D. R., SHILLER, J. T. Papillomavirus is resistant to desiccation. **J. infect. dis.**, Chicago, v. 176, p. 1076-1079, 1997. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

153. BERGERON, C.; FERENCZY, A.; RICHART, R. Underwear: contamination by human papillomaviruses. **Am J Obstet Gynecol.**, St. Louis, v. 162, p. 25-29, 1990. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

154. BROWN, D. R. *et al.* Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. **J Clin Microbiol**, Washington, v. 37, p. 3316-3322, 1999. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

155. ARENDS, M. J.; BUCKLEY, C. H.; WELLS, M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. **J Clin Pathol**, London, v. 51, p. 96-103, 1998. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

156. COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

157. KOUTSKY, L. A.; GALLOWAY, D. A.; HOLMES, K. K. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Epidemiol Rev**, Baltimore, v. 10, p. 122-163, 1998. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

158. BOSH, F. X.; DE SANJOSE, S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. **J Natl Cancer Inst Monogr.**, Bethesda,

v. 31, p. 3-13, 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

159. DE PALO, G.; CHANEN, W.; DEXEUS, S. **Patologia e tratamento do trato genital inferior**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002.

160. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Papilomavírus humano (HPV): diagnóstico e tratamento**. Brasília: AMB/CFM, 2002. (Projeto Diretrizes).

161. GOODMAN, A. Screening for human papillomavirus infections of the lower genital tract. **Rev Gynaecol. Pract.**, Amsterdam, v. 2, p. 99-101, 2002.

162. MOLINA, A. L.; TOBO, P. R. Série - Biologia molecular. Atualização. Parte 2 - Uso das técnicas de biologia molecular para diagnóstico. **Einstein**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 140-42, 2004.

163. REID, R. Biology and colposcopic features of Human Papillomavirus-associated cervical disease. **Obstet Gynecol North Am**, New York, v. 20, n. 1, p. 123-151, 1993.

164. WIELAND, U.; PFISTER, H. Papilomavírus em patologia humana: epidemiologia, patogênese e papel oncogênico. In: GROSS, G; BARRASSO, R (Eds). **Infecções por papilomavírus humano: atlas clínico de HPV**. Porto Alegre: Artes Médicas. 1999. p.1-18.

165. MUÑOZ, N. For the International agency for research on cancer multicenter cervical. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J Med.**, Boston, v. 348, p. 518-527, 2003.

166. ZUR, H. H. Viruses in human cancers. **Science**, Washington, v. 25, p. 1167-1173, 1991.

167. BOSCH, F. X. *et al.* The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **J Clin Pathol**, London, v. 55, p. 244-265, 2002. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

168. MUNOZ, N. *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J Med.**, Boston, v. 348, p. 518-527, 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

169. MAO. C. *et al.* Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. **Am J Obstet Gynecol.**, St. Louis, v. 188, p. 677-684, 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

170. PEYTON, C. L. *et al.* Determinants of genital human papillomavirus etection in a US population. **J Infect Dis**, Chicago, v. 183, p. 1554-1564, 2001. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

171. CLAVEL, C. *et al.* Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. **Br J Cancer**, London, v.90, p. 1803-1808, 2004. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

172. CUZICK, J. *et al.* Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. **Lancet**, London, v. 362, p. 1871-1876, 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

173. FETTERMAN, B. *et al.* **Lessions from practice**: the first hundred thousand Pap and HPV co-test for general population screening. Paper presented at: Internacional HPV Conference. Vancouver, Canada, 2005. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

174. SCHLECHT, N. F. *et al.* Modeling the time dependence of the association between human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions. **Am J Epidemiol**, Baltimore, v. 158, p 878-886, 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

175. HOLOWATY, P. *et al.* Natural history of dysplasia of the uterine cervix. **J Natl Cancer Inst**, Washington, v. 91, p. 252-258, 1999. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

176. GONTIJO, R. C. *et al.* Human papillomavirus (HPV) infections as risk factors for cytological and histological abnormalities in baseline PAP smear-negative women followed-up for 2 years in LAMS study. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** Amsterdam, v. 133, p. 239-246, 2007.

177. ARORA, R, *et al.* Prevalence of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) types 16 and 18 in healthy women cytological negative Pap smear. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, Amsterdam, v. 121, n. 1, p. 104-109, 2005. *Apud* GONTIJO, R. C. *et al.* Human papillomavirus (HPV) infections as risk factors for cytological and histological abnormalities in baseline PAP smear-negative women followed-up for 2 years in LAMS study. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, Amsterdam, v. 133, p. 239-246, 2007.

178. OSTOR, A. G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. **Int J Gynecol Pathol**, New York, v. 12, p. 186-192, 1993. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

179. MELNIKOW, J. *et al.* Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 92, p. 727-735, 1998. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

180. SOLOMON, D. *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA**, Chicago, v. 287, p. 2114-2119, 2002. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

181. CUZICK, J. *et al.* Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. **Br J Cancer**, London, v. 69, p. 167-171, 1994. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

182. CASTLE, P. E. *et al.* Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. **J Natl Cancer Inst**, Washington, v. 97, p. 1066-1071, 2005. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

183. KHAN, M. J. *et al.* The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus(HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. **J Natl Cancer Inst**, Washington, v. 97, p. 1072-1079, 2005. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

184. MOSCICKI, A. B. *et al.* The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 132, p. 277-284, 1998. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

185. GIULIANO, A. R. *et al.* Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the Young Women's Health Study, **J Infect Dis**, Chicago, v. 186, p. 462-469, 2002. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

186. ZUNA, R. E. *et al.* Comparison of human papillomavirus genotypes in high-grade squamous intraepithelial lesions and invasive cervical carcinoma: evidence for differences in biologic potential of precursor lesions. **Mod Pathol**, Baltimore, v. 17, p. 1314-1322, 2004. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

187. HO, G. Y. *et al.* Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. **N Engl J Med.**, Boston, v. 338, p. 423-428, 1998. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

188. LIAW, K. L. *et al.* A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. **J Infect Dis**, Chicago, v. 183, p. 8-15, 2001. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

189. FRANCO, E. L. *et al.* Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a highrisk area for cervical cancer. **J Infect Dis**, Chicago, v. 180, p. 1415-1423, 1999. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

190. RICHARDSON, H. *et al.* The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. **Cancer epidemiol. biomarkers prevention.**, Philadelphia, v. 12, p. 485-490, 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

191. HILDESHEIM, A. *et al.* Persistent of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. **J. infect. dis.**, Chicago, v. 169, p. 235-240, 1994. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

192. SILLMAN, F. H.; SENTOVICH, S.; SHAFFER, D. Ano-genital neoplasia in renal transplant patients. **Ann transplant**, Warsaw, v. 2, p. 59-66, 1997. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

193. MOSCICKI, A. B. *et al.* Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. **J Infect Dis**, Chicago, v. 190, p. 37-45, 2004. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human

papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

194. HIPPELAINEN, M. *et al.* Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on Finnish conscripts. **Sex Transm Dis**, Philadelphia, v. 20, p. 321-328, 1993. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

195. LEY, C. *et al.* Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. **J Natl Cancer Inst**, Washington, v. 83, p. 997-1003, 1991. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

196. BURK, R. D. *et al.* Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. **J Infect Dis**, Chicago, v. 174, p. 679-689, 1996. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

197. SELLORS, J. W. *et al.* Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. **Can Med Assoc J**, Ottawa, v. 168, p. 421-425, 2003. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

198. MOSCICKI, A. B. *et al.* Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. **JAMA**, Chicago, v. 285, p. 2995-3002, 2001. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

199. CASTELLSAGUE, X. *et al.* Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. **N Engl J Med.**, Boston, v. 346, p. 1105-1112, 2002. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

200. NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES. **Workshop summary; scientific evidence on condom effectiveness for sexual transmitted disease (STD) prevention.** Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2001. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

201. MANHART, L. E.; KOUTSKY, L. A. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. **Sex Transm Dis**, Philadelphia, v. 29, p. 725-735, 2002. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

202. LYTLE, C. D. *et al.* A sensitive method for evaluating condoms as virus barriers. **J AOAC Int**, Arlington, v. 80, p. 319-324, 1997. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

203. LYTLE, C. D. *et al.* An in vitro evaluation of condoms as barriers to a small virus. **Sex Transm Dis**, Philadelphia, v. 24, p. 161-164, 1997. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

204. VAN DOORNUM, G. J. *et al.* Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners: a prospective study. **Genitourin Med**, London, v. 70, p. 240-246, 1994. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

205. SMITH, J. S. *et al.* Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papilloma virus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and Philippines. **J. infect. dis.**, Chicago, v. 185, p. 324-331, 2002. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

206. HALPERT, R. *et al.* Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 68, p. 251-258, 1986. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of

the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

207. MATORRAS, R. *et al.* Human immunodeficiency virus-induced immunosuppression: a risk factor for human papillomavirus infection. **Am J Obstet Gynecol.**, St. Louis, v. 164, p. 42-44, 1991. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

208. HO, G. Y. *et al.* Risk of genital human papilloma virus infection in women with human immunodeficiency virus-induced immunosuppression. **Int J Cancer**, New York, v. 56, p. 788-792, 1994. *Apud* COX, T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of the human papillomavirus infection? **Curr. opin. obstet. gynecol.**, Philadelphia, v. 18, suppl 1, p. S5-S13, 2006.

209. NAPPI, L. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence, persistence, and progression, in treated and untreated women. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** Amsterdam, v. 121, p. 226-232, 2005.

210. TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. **Rotinas de diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas e parasitárias.** São Paulo: Atheneu. 2005. cap. 5, p. 42-92.

211. APETREI, C.; MARX, P. A.; SMITH, S. M. The evolution of HIV and its consequences. **Infect Dis Clin N Am**, Philadelphia, v. 18, p. 369-394, 2004.

212. MERSON, M. H. The HIV-AIDS Pandemic at 25 - The Global Response. **N Engl J Med.**, Boston, v. 354, p. 23, 2006.

213. PNEUMOCYSTIS pneumonia – Los Angeles. **MMWR Recomm Rep.**, Atlanta, v. 30, p. 250-252, 1981. *Apud* Michael H. Merson. The HIV-AIDS Pandemic at 25 - The Global Response. **N Engl J Med.**, Boston, v. 354, p. 23, 2006.

214. CURRAN, J. W. Reflections on AIDS: Lessons for the Future. **Journal of Urban Health of the New York Academy of Medicine.** New York, v. 83, p. 1, 2006.

215. BRASIL. Ministério da Saúde. AIDS no Brasil. **Boletim Epidemiológico**, 2005. Disponível em : <<http://www.aids.gov.br>>. Acesso em: 6 jun. 2007.

216. FEBRASGO. **Manual de Orientação: DST/AIDS**. São Paulo: FEBRASGO, 2004.

217. RACHID, M.; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/AIDS**. 8. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. p. 1-224.

218. PALEFSKY, J. M. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. **J Natl Cancer Inst.**, Washington, v. 91, p. 226-36, 1999.

219. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR Recomm Rep.**, Atlanta, v. 41, n. RR-17, p. 1-19, 1993.

220. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Revisão de definição nacional de caso de AIDS em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, para fins de vigilância epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <<http://www.aol.com.br/abb/>> Acesso em: 5 jun. 2007.

221. HO, G. H. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. **N Engl J Med.**, Boston, v. 338, p. 423-428, 1998.

222. PINTO, A. P., TULIO, S., CRUZ, O R. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. **Rev Assoc Med Bras.**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 73-8, 2002.

223. MINKOFF, H. A longitudinal study of HPV carriage in HIV infected and HIV uninfected women. **Am J Obstet Gynecol.**, St. Louis, v. 178, p. 982-6, 1998.

224. SUN, X. W. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. **N Engl J Med**, Boston, v. 337, p. 1343-9, 1997.

225. BROWN, D. R. Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata from immunosuppressed patients. **J Infect Dis.**, Chicago, v. 170, p. 759-65, 1994.

226. UBERTI-FOPA, C. Evaluation of the detection of human papillomavirus genotypes in cervical specimens by hybrid capture as screening for precancerous lesions in HIV-positive women. **J Med Virol.**, New York, v. 56, p. 133-7, 1998.

227. SUN, X. W. *et al.* Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. **N Engl J Med.**, Boston, v. 337, p. 1343-1349, 1997. *Apud* ELLERBROCK, T. V. *et al.* Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. **JAMA**, Chicago, v. 283, p. 1031-1037, 2000.

228. PALEFSKY, J. M. *et al.* Cervical human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. **J Natl Cancer Inst**, Washington, v. 91, p. 226-36, 1999. *Apud* HEARD, I. *et al.* Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 96, p. 403-409, 2000.

229. SUN, X. W. *et al.* Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 85, p. 680-6, 1995. *Apud* HEARD, I. *et al.* Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 96, p. 403-409, 2000.

230. MINKOFF, H. *et al.* A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected women. **Am J Obstet Gynecol**, St Louis, v. 178, p. 982-6, 1998. *Apud* HEARD, I. *et al.* Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 96, p. 403-409, 2000.

231. PALEFSKY, J. M.; HOLLY, E. A. Immunosuppression and co-infection. **J Natl Cancer Inst Monogr.**, Bethesda, v. 31, p. 41-6, 2003.

232. SCHUMAN, P. *et al.* Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesion in human immunodeficiency virus (HIV) – seropositive and at-risk HIV – seronegative women. **JID.**, Gottingen, p. 188, 2003.

233. SUNANDA, K.; BAHAR, K.I; DEEPA, R. Higher incidence of Abnormal pap Smear in Women With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol**. New York, v. 103, p. 631-636, 2008.

234. BHATIA, J. *et al.* Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol**, Beijing, v. 12, p. 6167-71, 2006. *Apud*

SUNANDA, K.; BAHAR, K.I; DEEPA, R. Higher incidence of Abnormal pap Smear in Women With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol**. New York, v. 103, p. 631-636, 2008.

235. ELLERBROCK, T. V. *et al.* Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. **JAMA**, Chicago, v. 283, p. 1031-1037, 2000. *Apud* SUNANDA, K.; BAHAR, K.I; DEEPA, R. Higher incidence of Abnormal pap Smear in Women With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol**. New York, v. 103, p. 631-636, 2008.

236. HEARD, I. *et al.* Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 96, p. 403-409, 2000. *Apud* SUNANDA, K.; BAHAR, K.I; DEEPA, R. Higher incidence of Abnormal pap Smear in Women With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol**. New York, v. 103, p. 631-636, 2008.

237. BATEMAN, H. *et al.* Increased cervical dysplasia in intravenous cyclophosphamide-treated patients with SLE: A preliminary study. **Lupus**, Houndmills, v. 9, p. 542-544, 2000. *Apud* SUNANDA, K.; BAHAR, K.I; DEEPA, R. Higher incidence of Abnormal pap Smear in Women With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol**. New York, v. 103, p. 631-636, 2008.

238. BERNATSKY, S. *et al.* Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, Basel, v. 43, p. 1386-1389, 2004. *Apud* SUNANDA, K.; BAHAR, K.I; DEEPA, R. Higher incidence of Abnormal pap Smear in Women With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol**. New York, v. 103, p. 631-636, 2008.

239. DHAR, J. D. *et al.* Abnormal cervicalvaginal cytology in women with lupus: A retrospective cohort study. **Gynecol Oncol**, New york, v. 82, p. 4-6, 2001. *Apud* SUNANDA, K.; BAHAR, K.I; DEEPA, R. Higher incidence of Abnormal pap Smear in Women With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol**. New York, v. 103, p. 631-636, 2008.

240. TAM, L. S. *et al.* Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: Association with human papillomavirus infection. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 50, p. 3619-3625, 2004. *Apud* SUNANDA, K.; BAHAR, K.I; DEEPA, R. Higher incidence of Abnormal pap Smear in Women With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol**. New York, v. 103, p. 631-636, 2008.

241. HALPERT, R. *et al.* Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 68, p. 251-8, 1986. *Apud*

SUNANDA, K.; BAHAR, K.I; DEEPA, R. Higher incidence of Abnormal pap Smear in Women With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol**. New York, v. 103, p. 631-636, 2008.

242. LECKIE, G. B.; COTTON, R. E. Simultaneous in situ carcinoma of the cervix, vulva and perineum after immunosuppressive therapy for renal transplantation. **Br J Obstet Gynaecol**, London, v. 84, p. 143-148, 1977. *Apud* SUNANDA, K.; BAHAR, K.I; DEEPA, R. Higher incidence of Abnormal pap Smear in Women With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol**. New York, v. 103, p. 631-636, 2008.

243. TALENT, M. B.; SIMMONS, R. L.; NAJARIAN, J. S. Primary carcinoma of the cervix appearing in immunosuppressed renal transplant recipients. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 109, p. 663-664, 1971. *Apud* SUNANDA, K.; BAHAR, K.I; DEEPA, R. Higher incidence of Abnormal pap Smear in Women With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol**. New York, v. 103, p. 631-636, 2008.

244. KATZ, R. L, VEANATTUKALATHIL, S.; WEISS, K M. Human papillomavirus infection and neoplasia of the cervix and anogenital region in women with Hodgkin's disease. **Acta Cytol**, Baltimore, v. 31, p. 845-54, 1987. *Apud* SUNANDA, K.; BAHAR, K.I; DEEPA, R. Higher incidence of Abnormal pap Smear in Women With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Gastroenterol**. New York, v. 103, p. 631-636, 2008.

245. SOUZA, N. S. T.; MELO, V. H; CASTRO, L. P. F. Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV+: acuidade da histopatologia. **RBGO**, Rio de Janeiro, v. 23, p. 355-361, 2001.

246. MASSAD, L. S. *et al*. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in papanicolaou smears from women infected with HIV-1. **JAIDS**., New York, v. 21, p. 33-41, 1999.

247. MELO, V. H. *et al*. **Estudo comparativo entre a colpocitologia oncótica de mulheres HIV-positivas e de mulheres HIV-sorodesconhecidas**. Belo Horizonte, 2003. Apresentado como tema livre no XXIX Encontro Mineiro de Ginecologistas e Obstetras, em 22 de maio de 2004 na cidade de Belo Horizonte-MG. e no XIII Congresso Brasileiro de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, em 23 de outubro de 2004 na cidade do Rio de Janeiro-RJ.

248. MELO, V. H. *et al*. **Freqüência de lesões intra-epiteliais cervicais em mulheres infectadas pelo HIV, em estudo multicêntrico**. Belo Horizonte, 2005. Apresentado como tema livre no XXX Encontro Mineiro de Ginecologistas e Obstetras, em 4 de junho de 2005 na cidade de Poços de Caldas-MG.

249. LUQUE, A. E. *et al.* Prevalence of human papillomavirus genotypes and related abnormalities of cervical cytological results among HIV-1-infected women in Rochester, New York. **JID.**, Gottingen, v. 194, p. 428-434, 2006.

250. FRANÇA, J. L.; VASCONCELLOS, A. C. **Manual para normalização de publicações técnico-científicas**. 7. ed. Belo Horizonte: Ed. UFMG, 2004.

251. TRIOLA, Mario F. **Introdução à estatística**. 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2005.

252. FLETCHER, Robert H. FLETCHER, Suzanne W. **Epidemiologia clinica: elementos essenciais**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 288 p.

253. MANGCLAVIRAJ, S. *et al.* Nadir CD4 count monthly income predict cervical squamous cell abnormalities in HIV-positive women in a resource-limited setting. **Int. j. STD AIDS.**, London, v. 19, p. 529-532, 2008.

254. HAWES, S. E. *et al.* Incident high-grade squamous intraepithelial lesions in Senegalese women with and without human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2. **J Natl Cancer Inst**, Washington, v. 98, p. 100-109, 2006. *Apud* MANGCLAVIRAJ, S. *et al.* Nadir CD4 count monthly income predict cervical squamous cell abnormalities in HIV-positive women in a resource-limited setting. **Int. j. STD AIDS.**, London, v. 19, p. 529-532, 2008.

255. PARHAM, G. P. *et al.* Prevalence and predictors of squamous intraepithelial lesions of the cervix in HIV-infected women in Lusaka, Zambia. **Gynecol Oncol**, New York, v. 103, p. 1017-22, 2006. *Apud* MANGCLAVIRAJ, S. *et al.* Nadir CD4 count monthly income predict cervical squamous cell abnormalities in HIV-positive women in a resource-limited setting. **Int. j. STD AIDS.**, London, v. 19, p. 529-532, 2008.

256. MASSAD, L. S. *et al.* Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study group. **J. acquir. immune defic. syndr.**, New York, v. 21, p. 33-41, 1999. *Apud* MANGCLAVIRAJ, S. *et al.* Nadir CD4 count monthly income predict cervical squamous cell abnormalities in HIV-positive women in a resource-limited setting. **Int. j. STD AIDS.**, London, v. 19, p. 529-532, 2008.

257. MASSAD, L. S. *et al.* Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. **J. acquir. immune defic. syndr.**, New York, v. 27, p. 432-442, 2001. *Apud* MANGCLAVIRAJ, S. *et al.* Nadir CD4 count monthly income predict cervical

squamous cell abnormalities in HIV-positive women in a resource-limited setting. **Int. j. STD AIDS.**, London, v. 19, p. 529-532, 2008.

258. SCHUMAN, P. *et al.* Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. **J Infect Dis**, Chicago, v. 188, p. 128-136, 2003. *Apud* MANGCLAVIRAJ, S. *et al.* Nadir CD4 count monthly income predict cervical squamous cell abnormalities in HIV-positive women in a resource-limited setting. **Int. j. STD AIDS.**, London, v. 19, p. 529-532, 2008.

259. LEVI, J. E. *et al.* Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 6, p. 129-35, 2002. *Apud* MANGCLAVIRAJ, S. *et al.* Nadir CD4 count monthly income predict cervical squamous cell abnormalities in HIV-positive women in a resource-limited setting. **Int. j. STD AIDS.**, London, v. 19, p. 529-532, 2008.

260. FARIA, I. M. *et al.* Acuidade da citologia oncológica para o diagnóstico da infecção pelo HPV no colo uterino de mulheres portadoras do HIV. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 9, p. 437-444, 2008.

261. FAHEY, M. T.; IRWIG, L.; MACASKILL, P. Meta-analysis of Pap test accuracy. **Am J Epidemiol**, Baltimore, v. 141, p. 680-689, 1995. *Apud* BRANCA, M. *et al.* Performance of cytology and colposcopy in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV-positive And HIV-negative women. **Cytopathology.**, Oxford, p. 12, 2001.

262. WRIGHT, T *et al.* Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 84, p. 591-597, 1994. *Apud* BRANCA, M. *et al.* Performance of cytology and colposcopy in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV-positive And HIV-negative women. **Cytopathology.**, Oxford, p. 12, 2001.

263. KORN, A. P. *et al.* Sensitivity of Papanicolaou smear in human immunodeficiency virus-infected women. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 83, p. 401-404, 1994. *Apud* BRANCA, M. *et al.* Performance of cytology and colposcopy in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV-positive And HIV-negative women. **Cytopathology.**, Oxford, p. 12, 2001.

264. MITCHELL, M. F. *et al.* Colposcopy for diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 91, p. 626-631, 1998. *Apud* BRANCA, M. *et al.* Performance of cytology and colposcopy in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV-positive And HIV-negative women. **Cytopathology.**, Oxford, p. 12, 2001.

265. BRANCA, M. *et al.* Performance of cytology and colposcopy in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV-positive And HIV-negative women. **Cytopathology.**, Oxford, p. 12, 2001.

266. MAIMAN, M. *et al.* Prevalence, risk factors, and accuracy of cytology screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. **Gynecol Oncol**, New York, v. 68, p. 233-239, 1998.

267. WRIGHT, T. C. *et al.* Sun X. W. New York cervical Disease Study. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with immunodeficiency virus: Prevalence, risk, factors, and validity of Papanicolaou smears. **Obstet Gynecol.**, Hagerstown, v. 84, p. 591-7, 1994.

268. DE PALO, G. **Colposcopia e patologia do trato genital inferior.** Rio de Janeiro: Medsi, 1993. p. 49

ANEXOS

Anexo 1

Terminologia para as Lesões Precursoras do Câncer Cervical

WHO/ISGYP* classificação	Terminologia do Sistema de Bethesda
Displasia leve (NIC 1)	Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (SIL de baixo grau = LSIL)
Displasia moderada (NIC 2)	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (SIL de alto grau = HSIL)
Displasia grave/Carcinoma <i>in situ</i> (NIC 3)	

*World Health Organization and International Society of Gynecological Pathologists.
Fonte: WRIGHT et al, 1994²⁶⁸

Anexo 2

	<p>FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA Av. Prof. Alfredo Balena 190 - 4^o andar Caixa Postal 340 - CEP 30130-100 031-3248-9763 e 3248-9764 FAX: 3248-9765</p>	
---	---	---

Belo Horizonte, 05 de abril de 2006.

OF GOB 020/2006

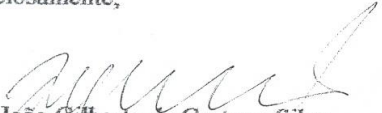
Prof. Victor Hugo de Melo

Ref.: Projeto de Pesquisa "Comparação entre as colpocitologias oncológicas de mulheres infectadas e não-infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana".

Senhor Professor,

Informo que a Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, reunida em 10/03/2006, aprovou o seguinte parecer do relator: "aprovação fica condicionada à identificação do citopatologista pesquisador e de suas qualificações".

Atenciosamente,


Prof. João Gilberto de Castro e Silva
CHEFE DO DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
FACULDADE DE MEDICINA/UFMG



Belo Horizonte, 03 de outubro de 2006.

Ilmo.
Sr. Homero Caporali de Oliveira


FUNDAÇÃO
EDUCACIONAL
LUCAS MACHADO



FELUMA
Mantenedora da
Faculdade de
Ciências Médicas
de Minas Gerais

CARTA DE APROVAÇÃO

O comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário São José declara ter analisado e aprovado o Protocolo de Pesquisa **“COMPARAÇÃO ENTRE AS COLPOCITOLOGIAS ONCÓTICAS DE MULHERES INFECTADAS E NÃO-INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA”**, em reunião de 05 de junho de 2006,


Dr. José Carlos Serufo
Presidente do CEP – HUSJ

Recebido por: _____ Em ___/___/___ Arquivado em ___/___/___



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 98876	
Projeto de Pesquisa Comparação entre as Colpocitologias Oncóticas de Mulheres Infectadas e Não-infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Diag.				Grupo Grupo III	Nível
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica	
Unitermos Infecções por HIV, estudo comparativo, esfregaço vaginal, neoplasias do colo uterino, neoplasia intra-epitelial cervical, Papillomavirus humano, neoplasias de células escamosas					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 142	Total Brasil 142	Nº de Sujeitos Total 142	Grupos Especiais Criança e ou menores de 18 anos,		
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NAO	Wash-out NAO	Sem Tratamento Específico NAO	Banco de Materiais Biológicos SIM	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável Victor Hugo de Melo			CPF 200.140.406-97	Identidade 5906707	
Área de Especialização GINECOLOGIA E OBSTETRICIA			Maior Titulação DOUTOR	Nacionalidade BRASILEIRA	
Endereço Rua Alfredo Balena 190			Bairro Santa Efigênia	Cidade Belo Horizonte - MG	
Código Postal	Telefone / 31-32733233		Fax	Email victormelo@terra.com.br	
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.					
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: ____/____/____			Assinatura <i>Victor Hugo de Melo</i>		
Instituição Onde Será Realizado					
Nome Universidade Federal de Minas Gerais		CNPJ 17.217.985/0046-06		Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Órgão Faculdade de Medicina		Participação Estrangeira NAO		Projeto Multicêntrico NAO	
Endereço Av. Presidente Antônio Carlos, 6.627		Bairro Pampulha		Cidade Belo Horizonte - MG	
Código Postal 31270	Telefone (0xx31)3499- 4592		Fax	Email coep@prpq.ufmg.br	
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: _____			Assinatura <i>Prof. Francisco José Penna</i>		
Data: 30/06/06			Diretor da Faculdade de Medicina/UFMG		

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 22/06/2006. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

PROCESSO ETIC nº 218/06


(favor citar esse número em suas comunicações com o COEP)

Interessado: Prof. Vitor Hugo de Melo
Depto de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina -UFMG

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou no dia 30 de agosto de 2006 o projeto de pesquisa intitulado "**Comparação entre as Colpocitologias Oncóticas de mulheres infectadas e não-infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana**" e o colocou em DILIGÊNCIA, para atender às solicitações contidas no PARECER ANEXO.

O COEP aguarda a resposta à diligência até 60 (sessenta) dias a partir da entrega destes documentos. Ao final desse prazo, o processo será arquivado.


Profa. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP

19. CATEGORIA A (_____)

20. CLASSIFICAÇÃO DO CDC (_____)

21. DATA DA CLASSIFICAÇÃO DO CDC (_____ / _____ / _____)

É a data (dd/mm/aaaa) correspondente a **menor** dosagem de linfócitos T CD4 de toda a vida da paciente.

22. CARGA VIRAL DO HIV

Será considerada a dosagem mais alta e mais próxima da data da coleta para PCR, cujo laudo esteja no prontuário da paciente, dosada pelo método NUCLISENS ou bDNA, independentemente da sensibilidade de detecção do método.

CV _____

23. METODO DA CARGA VIRAL DO HIV

Método carga (_____)

24. DATA DA CARGA VIRAL

Corresponde a data (dd/mm/aaaa) da dosagem da carga viral

Data carga (_____ / _____ / _____)

25. MENARCA _____ ANOS

26. COITARCA _____ ANOS

27. NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS (_____)

28. TABAGISMO (_____)

29. TEMPO DE TABAGISMO _____ MESES

30. TEMPO DE EX-TABAGISMO _____ MESES

31. USO ATUAL DE DROGAS INJETÁVEIS (_____)

32. TIPO DE TRABALHO (_____)

33. TEMPO DE ESCOLARIDADE _____ ANOS

34. CONTRACEPÇÃO ATUAL (_____)

35. HISTÓRIA OBSTÉTRICA

a. GESTA _____

b. PARA _____

c. ABORTO _____

36. VULVOSCOPIA

d. HPV11 (_____)

e. HPV16 (_____)

f. HPV18 (_____)

g. HPV31 (_____)

h. HPV33 (_____)

i. HPV35 (_____)

50- DATA DA PCR (_____ / _____ / _____)
 dd mm aaaa

**PROGRAMA MULTICÊNTRICO PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DO CÂNCER
CÉRVICO-UTERINO EM MINAS GERAIS**

**CENTRO DE TREINAMENTO E REFERÊNCIAS EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS ORESTES DINIZ**

**BELO HORIZONTE
2004**

**MANUAL DE INSTRUÇÃO PARA COLHEITA, REVISÃO E CODIFICAÇÃO DOS
DADOS**

**GRUPO DE PESQUISA: A MULHER E O HIV
COORDENADOR: VICTOR HUGO DE MELO**

**PROGRAMA MULTICÊNTRICO PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DAS LESÕES
INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS E DO CÂNCER CÉRVICO-UTERINO EM
MULHERES PORTADORAS DO HIV NO ESTADO DE MINAS GERAIS, SEDE EM
BELO HORIZONTE, 2003**

1- ORDEM (ORDEM)

A forma como as pacientes serão ordenadas no banco de dados.

Tipo de variável: numérica

2- NOME DA PACIENTE (NOME)

Constará no banco de dados o nome completo da paciente, devendo ser padronizada a forma de digitação: todo em letras maiúsculas e sem qualquer tipo de acento.

Tipo de variável: texto

3- REGISTRO (RG)

É o número do prontuário da paciente.

Tipo de variável: numérica

4- DATA DE NASCIMENTO (Dt_Nasc)

Tipo de variável: data (dd/mm/aaaa)

A: Questionário

5- DATA DA ENTREVISTA (Dt_Entre)

Corresponde a data da primeira consulta da paciente.

Tipo de variável: data (dd/mm/aaaa)

6- IDADE

(IDADE)

Entrarão neste estudo mulheres com idade mínima de 16 anos completos à época da data da entrevista.

Esta variável não precisará ser digitada, bastando apenas apertar a tecla ENTER duas vezes.

Tipo de variável: numérica

7- ESTADO CIVIL (CIVIL)

Deverá constar o estado civil da paciente no momento da primeira consulta.

Codificação:

- 1.....solteira
- 2.....viúva
- 3.....união estável
- 4.....casada
- 5.....separada
- 6.....outros

Tipo de variável: texto

8- MOTIVO DA CONSULTA (MOTIVO1 e MOTIVO2)

A paciente poderá ter no momento da primeira consulta 1, 2 ou mais queixas principais. Deverá constar na variável MOTIVO1 a principal queixa e no MOTIVO2 a segunda principal queixa da paciente.

*Quando a paciente apresentar apenas uma única queixa na consulta, esta deverá ser colocada no MOTIVO1 e no MOTIVO2 deverá ser colocado o código **88 (=Não se Aplica)**.*

VARIÁVEIS:

MOTIVO1

Codificação:

- 1.....exame de rotina
- 2.....corrimento vaginal
- 3.....sangramento irregular
- 4.....dor pélvica
- 5.....amenorréia
- 6.....prurido
- 7.....lesão vulvar e/ou vaginal
- 8.....massa pélvica
- 9.....**outras**

MOTIVO2

Codificação:

- 1.....exame de rotina

- 2.....corrimento vaginal
- 3.....sangramento irregular
- 4.....dor pélvica
- 5.....amenorréia
- 6.....prurido
- 7.....lesão vulvar e/ou vaginal
- 8.....massa pélvica
- 9outras**
- 88.....NA**

Tipo de variável: texto

9- USO DE ANTI-RETROVIRAIS (ARV)

Considere o uso ou não de anti-retrovirais no momento da consulta, independente do número e do tipo de medicamentos em uso.

Poderão entrar neste estudo pacientes em uso ou não de anti-retrovirais.

Codificação:

- 1.....usa anti-retrovirais
- 2.....não usa anti-retrovirais
- 3.....aguardando resultado de exame
- 9.....ignorado

Tipo de variável: texto

10- TEMPO DE USO DE ANTI-RETROVIRAIS (TMED)

Todo o tempo de uso da medicação anti-retroviral deverá ser digitado em **MESES**, independente da adesão ao uso da medicação.

Caso na variável ARV tenha usado o código 2, 3 ou 9, nesta variável TMED deverá ser colocado o código 9999. Se IGNORADO o tempo de uso de ARV use o código 9991.

Tipo de variável: numérica

11- FORMA DE CONTÁGIO (CONTAGIO)

É a forma como a paciente se contaminou com o HIV.

Codificação:

- 1.....sexual
- 2.....sangue
- 9.....ignorado

Tipo de variável: texto

12- CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4 (CD4)

Serão consideradas as dosagens cujos laudos constarem no prontuário e que tenham sido analisadas pelo método de citometria de fluxo.

Será registrado (digitado) o valor da contagem de linfócitos T CD4 **mais baixo** no intervalo 6 meses antes até 6 meses após a data da coleta da PCR.

Nos casos em que se estiver AGUARDANDO RESULTADO do exame utilizar o código 6666.

Nos casos que não existirem valores utilizaremos o código 9999 (IGNORADO).

VARIÁVEL:

CD4

Tipo de variável: numérica

13- CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD8 (CD8)

Serão consideradas as dosagens cujos laudos constarem no prontuário e que tenham sido analisadas pelo método de citometria de fluxo.

Será registrado (digitado) o **valor** da contagem de linfócitos T CD8 na data correspondente a contagem de linfócitos T CD4.

Nos casos em que se estiver AGUARDANDO RESULTADO do exame utilizar o código 6666.

Nos casos que não existirem valores utilizaremos o código 9999 (IGNORADO).

VARIÁVEIS:

CD8

Tipo de variável: numérica

14- DATA DA CONTAGEM DE CÉLULAS T CD4 E T CD8 (Dt_CD)

Corresponde à data da menor dosagem de linfócitos T CD4 até o dia da primeira consulta. Deverá ser registrado a data da COLETA.

Quando a variável **CD4 e CD8** for “**6666**”, a variável **Dt_CD** será codificada com a **data da coleta**. Caso a paciente não saiba a data da coleta codificar com **09/09/1909**.

Quando a variável **CD4 e CD8** for “**9999**”, a variável **Dt_CD** será codificada com **09/09/1909**.

Geralmente temos os resultados simultâneos de CD4 e CD8. No entanto, se uma das variáveis **CD4 ou CD8** for “**9999**”, a variável **Dt_CD** deverá ser preenchida com a data da variável **CD4 ou CD8** que constar no laudo do laboratório.

Tipo de variável: data da coleta (dd/mm/aaaa)

15- DOENÇA INDICADORA DE AIDS – CATEGORIA C (CATC)

Codificação:

1.....sim

2.....não

9.....ignorado

Tipo de variável: texto
Classificação da infecção pelo HIV – CDC, 1992

Categorias Clínicas			
	A	B	C
Categorias Laboratoriais/ Linfócitos T CD4	Assintomático, Linfadenopatia Generalizada Persistente ou Infecção Aguda	Sintomático, não- A, não-C	Condições Indicadoras de AIDS
(1) > 500/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200 a 499/mm ³	A2	B2	C2
(3) < 200/mm ³	A3	B3	C3

1. Contagem de CD4 < 200/ mm³ é definidora de AIDS, independente de manifestações clínicas .

2. Categoria clínica B: condições devem ser atribuídas ao HIV ou ter seu curso modificado pela infecção pelo HIV (por exemplo, candidíase oral ou vaginal, dermatite seborreica etc.)

3. Categoria clínica C: condições definidoras de AIDS de acordo com a definição do CDC de 1987, acrescidas de câncer cervical invasivo, pneumonia bacteriana recorrente (+ de dois episódios em um ano) e tuberculose pulmonar.

Fonte: Rachid e Schechter (2005, p. 215)²¹.

16- QUAL DOENÇA INDICADORA – CATEGORIA C (QUALC)

Se a paciente tem pelo menos uma doença indicadora, registrar uma delas conforme a codificação abaixo. Caso ela não tenha o código será **88 (NA)**.

São doenças indicadoras de casos de AIDS em adultos, segundo a classificação do CDC.

Codificação:

- 1.....Candidíase de esôfago, traquéia, bronquios ou pulmões
- 2.....Câncer cervical invasivo
- 3.....CMV em qualquer órgão exceto fígado, baço, linfonodos, olhos
- 4.....TBC pulmonar e extrapulmonar
- 5.....Pneumonia por *Pneumocystis carinii*
- 6.....Toxoplasmose de um órgão interno
- 7.....Coccidioidomicose extrapulmonar
- 8.....Criptococose extrapulmonar
- 9.....Criptosporidiose com diarreia > 1 mês
- 10.....Herpes simples com úlcera mucocutânea com > 1 mês ou bronquite, pneumonite, esofagite
- 11.....Histoplasmose extrapulmonar
- 12.....Demência associada ao HIV: disfunção cognitiva incapacitante e/ou outras disfunções interferindo no trabalho ou nas atividades cotidianas
- 13.....Síndrome consuptiva associada ao HIV: perda ponderal involuntária >10% do peso corporal + diarreia crônica (>=2 episódios de fezes amolecidas por

dia durante ≥ 30 dias) ou fraqueza crônica e febre de origem obscura documentada por ≥ 30 dias

- 14.....Isosporíase com diarréia >1 mês
- 15.....Sarcoma de Kaposi (SK) em paciente com menos de 60 anos (ou com mais de 60 anos)
- 16.....Mycobacterium avium disseminado
- 17.....Pneumonia bacteriana recorrente (≥ 2 episódios em 12 meses)
- 18.....Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- 19.....Septicemia recorrente por Salmonella (não tifóide)
- 88.....NA**
- 99.....Ignorado**

Tipo de variável: texto

17- CATEGORIA B (CATB)

Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 9.....ignorado

Tipo de variável: texto

18- QUAL DOENÇA DA CATEGORIA B (QUALB)

Se a paciente tem pelo menos uma doença da categoria B, registrar uma delas conforme a codificação abaixo. Caso ela não tenha o código será **88 (NA)**.

São condições que devem ser atribuídas ao HIV ou ter seu curso modificado pela infecção pelo HIV. Estas são condições não incluídas na Categoria C, porém atribuídas à infecção pelo HIV ou indicativas de deficiência imune celular ou consideradas como tendo um curso clínico/tratamento complicado pela infecção pelo HIV:

Codificação:

- 1.....Candidíase de orofaringe recorrente, persistente ou com baixa resposta terapêutica
- 2.....Candidíase vulvovaginal persistente, freqüente ou respondendo mal ao tratamento
- 3.....Displasia cervical moderada a grave / Ca *in situ*
- 4.....Sintomas constitucionais como febre (38,5° C)
- 5.....Diarréia por mais de 1 mês
- 6.....Leucoplasia pilosa oral
- 7.....Herpes Zooster envolvendo dois episódios ou mais de um dermatomo
- 8.....Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)
- 9.....Listeriose
- 10.....Doença inflamatória pélvica (DIP), especialmente quando complicada por abscesso tubo-ovariano

11.....Neuropatia periférica

88.....NA

99.....Ignorado

Tipo de variável: texto

19- CATEGORIA A(CATA)

Codificação:

1.....sim

2.....não

9.....ignorado

Tipo de variável: texto

20- CLASSIFICAÇÃO DO CDC (CDC)

Todas as pacientes nas categorias A3,B3 e C1 a C3 têm AIDS, com base na presença de uma doença definidora de AIDS e/ou contagem de células T CD4 < 200 células/mm³.

Codificação:

1.....A1

2.....A2

3.....A3

4.....B1

5.....B2

6.....B3

7.....C1

8.....C2

9.....C3

99.....Ignorado

Tipo de variável: texto

21- DATA DA CLASSIFICAÇÃO DO CDC (Dt_CDC)

É a data correspondente a **menor** dosagem de linfócitos T CD4 de toda a vida da paciente. Lembrar que a paciente pode aumentar o número de células CD4 com o uso de ARV. No entanto, se ela atingiu, por exemplo, a classificação 3 (CD4 abaixo de 200 células/mm³) mesmo que a contagem de células CD4 aumente para 400 células/mm³ ela permanecerá na categoria 3.

Quando a variável **CDC** for “**99**”, a variável **Dt_CDC** será codificada com **09/09/1909**.

Tipo de variável: data da coleta do menor valor de células CD4 (dd/mm/aaaa)

22- CARGA VIRAL DO HIV (CV)

Será considerado o valor da carga viral cujo laudo esteja no prontuário da paciente, dosado pelo método NASBA, NUCLISENS ou bDNA, independentemente da sensibilidade de detecção do método.

Codificação:

- Valores **<80 cópias/ml ou abaixo do limite de detecção** (NUCLISENS) será codificado com o número **1 (INDETECTAVEL)**.
- Valores **<50 cópias/ml ou abaixo do limite de detecção** (bDNA) será codificado com o número **1 (INDETECTAVEL)**.
- Valores **<400 cópias/ml ou abaixo do limite de detecção** (quando o método de quantificação da carga viral do HIV for pelo NUCLISENS – critério antigo) será codificado com o número **1 (INDETECTAVEL)**.
- Nos casos em que o resultado da carga viral estiver acima dos valores indetectáveis deve ser registrado o valor numérico encontrado.

Quando ocorrer de não existir valores também utilizaremos o código **IGNORADO=9**.

Tipo de variável: numérica

VARIÁVEL:

CV: a dosagem mais alta e mais próxima da data da coleta para PCR (no intervalo entre 1 ano antes até 6 meses após a data da coleta para PCR).

23-METODO DA CARGA VIRAL DO HIV (METODO)

Serão os métodos de quantificação da carga viral do HIV utilizados com seus respectivos valores de sensibilidade de detecção.

VARIÁVEL:

METODO: corresponde à CV

Codificação:

- 1.....Nuclisens <80
- 2.....NASBA <400
- 3.....bDNA <50
- 9.....Ignorado

Tipo de variável: texto

24- DATA DA CARGA VIRAL (Dt_CV)

Corresponde a data da dosagem da carga viral.

Quando a variável **CV** for “**9**”, a variável **Dt_CV** será codificada com **09/09/1909**.

Tipo de variável: data da coleta (dd/mm/aaaa)

Dt_CV: corresponde à CV

25- MENARCA (MENARCA)

A idade da primeira menstruação deverá ser digitada em **ANOS** completos.

Se **IGNORADO** use o código **99**.

Tipo de variável: numérica

26- COITARCA (COITARCA)

A idade da primeira relação sexual ser digitada em **ANOS** completos.

Se **IGNORADO** use o código **99**.

Tipo de variável: numérica

27- NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS DURANTE A VIDA (NPARC)

O número de parceiros sexuais deverá ser digitado no espaço correspondente.

Se **IGNORADO** use o código **999**.

Tipo de variável: numérica

28- TABAGISMO (FUMO)

Considerar as pacientes com apenas 01 mês de cessado o uso do cigarro como tabagista (1=sim na codificação).

Considerar a paciente que está iniciando o uso do cigarro a menos de 01 mês como não tabagista (2= não na codificação).

Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 3.....ex-tabagista
- 9.....ignorado

Tipo de variável: texto

29- TEMPO DE TABAGISMO (TFUMO)

Digitar o tempo de uso do cigarro em **MESES**, quando a variável **FUMO=1**, se **IGNORADO=1**

Quando a variável **FUMO=2** ou **3** ou **9**, usar o código **1**.

Tipo de variável: numérica

30- TEMPO DE EX-TABAGISMO (TEXFUMO)

Digitar o tempo que a paciente parou de fumar em **MESES**, quando a variável **FUMO=3**, se **IGNORADO=1**.

Quando a variável **FUMO=1** ou **2** ou **9**, usar o código **1**.

Tipo de variável: numérica

31- USO DE DROGAS INJETÁVEIS (INJETA)

Codificação:

- 1.....sim
- 2.....não
- 3.....já usou
- 9.....ignorado

Tipo de variável: texto

32- TIPO DE TRABALHO (TRABALH)Codificação:

- 1.....do lar (independente de ser empregada ou empregadora)
- 2.....fora do lar
- 3.....profissionais do sexo
- 9.....ignorado

Tipo de variável: texto

33- TEMPO DE ESCOLARIDADE (ESCOLA)

O tempo de escolaridade deverá ser digitado em **ANOS** completos.

Quando nunca tiver freqüentado a escola ou tiver freqüentado menos de 01 ano usar o código **99**.

Tipo de variável: numérica

34- CONTRACEPÇÃO ATUAL (CONTRAC)Codificação:

- 1.....condom
- 2.....ACO
- 3.....DIU
- 4.....diafragma
- 5.....injetável
- 6.....STB
- 7.....vasectomia
- 8.....método natural
- 9.....nenhum
- 10.....condom + outro método
- 11.....sem atividade sexual
- 88.....NA**
- 99.....ignorado**

Tipo de variável: texto

35- HISTÓRIA OBSTÉTRICA

VARIÁVEIS:

GESTA (G)
PARA (P)
ABORTO (A)

Tipo de variável: numérica (3 variáveis cada uma com 2 dígitos)

36- VULVOSCOPIA

Considera-se qualquer alteração no exame da vulva a ectoscopia ou a vulvosopia, segundo a classificação de Coppleson e Pixley (1992).

VARIÁVEIS:

VULVA1 (VULVA1)

Considerar aqui a PRINCIPAL alteração visualizada no exame da vulva.

Codificação:

- 1.....normal (papilas ou filamentos constitucionais / lentigo simples / melanose)
- 2.....eritema
- 3.....herpes genital
- 4.....acetobranqueamento inespecífico: atrito/infecção
- 5.....condiloma acuminado / HPV na forma clínica
- 6.....cistos
- 7.....nevus
- 8.....alteração da cor (branca, acetobranca, marron ou outra pigmentação)
- 9.....alteração vascular (pontilhado, mosaico, vasos atípicos)
- 10.....hiperceratótica (= leucoplasia)
- 77.....outras alterações**
- 99.....ignorado**

Tipo de variável: texto

VULVA2 (VULVA2)

Considerar nesta variável a SEGUNDA principal alteração visualizada no exame da vulva.

Codificação:

- 1.....normal (papilas ou filamentos constitucionais / lentigo simples / melanose)
- 2.....eritema
- 3.....herpes genital
- 4.....acetobranqueamento inespecífico: atrito/infecção
- 5.....condiloma acuminado / HPV na forma clínica

- 6.....cistos
- 7.....nevus
- 8.....alteração da cor (branca, acetobranca, marron ou outra pigmentação)
- 9.....alteração vascular (pontilhado, mosaico, vasos atípicos)
- 10.....hiperceratótica (= leucoplasia)
- 77.....outras alterações**
- 88.....NA**

Tipo de variável: texto

37- BIÓPSIA DE VULVA (BVULVA)

Colocar aqui o resultado histopatológico caso tenha sido realizado a biópsia de vulva.

Codificação:

- 1.....normal
 - 2.....líquen escleroso
 - 3.....hiperplasia escamosa pura
 - 4.....alterações epiteliais mistas
 - 5.....VIN I
 - 6.....VIN II
 - 7.....VIN III
 - 8.....Doença de Paget
 - 9.....Melanoma *in situ*
 - 10.....Neoplasias invasoras
 - 11.....Tumores benignos
 - 12.....Condiloma acuminado/HPV
 - 51.....VIN I + HPV
 - 61.....VIN II + HPV
 - 71.....VIN III + HPV
 - 77.....Outras alterações**
 - 66.....aguardando resultado**
 - 88.....biópsia não realizada**
- } Alt. epiteliais não neoplásicas
- } Neoplasia intra-epitelial escamosa
- } Neoplasia intra-epitelial não pavimentosa

Caso utilizem as codificações “66” esta variável deverá ser modificada tão logo chegue o resultado definitivo da biópsia.

Tipo de variável: texto

38- DATA DA BIÓPSIA DE VULVA (Dt_Vulva)

É a data da realização da biópsia de vulva tanto da BVULVA1 quanto da BVULVA2.

Quando a variável **BVULVA** for “66”, a variável **Dt_Vulva** será codificada com a data da realização da biópsia.

Quando a variável **BVULVA** for “88”, a variável **Dt_Vulva** será codificada com **09/09/1909**.

Tipo de variável: data da realização da biópsia (dd/mm/aaaa)

39- VAGINOSCOPIA (VAGINA)

Considera-se qualquer alteração no exame da vagina a ectoscopia (ex: condiloma acuminado) ou vaginoscopia.

VARIÁVEIS:

VAGINA1 (VAG1)

Considerar aqui a PRINCIPAL alteração visualizada no exame da vagina.

Codificação:

- 1.....normal
- 2.....superfície acetobranca plana
- 3.....superfície acetobranca com micropapilas
- 4.....lesão com bordos nítidos
- 5.....pontilhado fino
- 6.....mosaico
- 7.....leucoplasia
- 8.....colpite micropapilar difusa e focal
- 9.....condiloma acuminado/HPV
- 77.....outras alterações**
- 99.....ignorado**

Tipo de variável: texto

VAGINA2 (VAG2)

Considerar nesta variável a SEGUNDA principal alteração visualizada no exame da vagina.

Codificação:

- 1.....superfície acetobranca plana
- 2.....superfície acetobranca com micropapilas
- 3.....lesão com bordos nítidos
- 4.....pontilhado fino
- 5.....mosaico
- 6.....leucoplasia
- 7.....colpite micropapilar difusa e focal
- 8.....condiloma acuminado/HPV
- 77.....outras alterações**
- 88.....NA**

40- BIÓPSIA DE VAGINA (BVAG)

Colocar aqui o resultado histopatológico caso tenha sido realizado a biópsia de vagina.

Codificação:

- 1.....normal
- 2.....adenose
- 3.....VAIN I
- 4.....VAIN II
- 5.....VAIN III
- 6.....Tumores malignos (carcinoma espinocelular invasivo, adenocarcinoma de células claras, tumores do seio endodérmico, sarcoma botrióide, leiomiossarcoma, melanoma maligno)
- 7.....HPV/ Condiloma acuminado
- 37.....VAIN I + HPV
- 47.....VAIN II + HPV
- 57.....VAIN III + HPV
- 66.....aguardando resultado**
- 88.....biópsia não realizada**

Caso utilizem as codificações “66” esta variável deverá ser modificada tão logo chegue o resultado definitivo da biópsia.

Tipo de variável: texto

41- DATA DA BIÓPSIA DE VAGINA (Dt_Vag)

É a data da realização da biópsia da vagina.

Quando a variável **BVAG** for “66”, a variável **Dt_Vag** será a data da realização da biópsia.

Quando a variável **BVAG** for “88”, a variável **Dt_Vag** será **09/09/1909**.

Tipo de variável: data da realização da biópsia (dd/mm/aaaa)

42- COLPOSCOPIA DO COLO (COLO)

Define se a avaliação colposcópica foi normal ou alterada.

Codificação:

- 1.....normal
- 2.....alterada
- 9.....ignorado

Tipo de variável: texto

43- TIPO DE ALTERAÇÃO COLPOSCÓPICA NO COLO UTERINO (ACOLO)

Se a variável **COLO** for “1” a variável **ACOLO** poderá ser “1” ou “8”.

Se a variável **COLO** for “9” a variável **ACOLO** será **9 (=IGNORADO)**

VARIÁVEIS:**ACOLO****(ACOLO)****Considerar aqui a PRINCIPAL alteração visualizada à colposcopia.**Codificação:

1.....**características colposcópicas sugestivas de alterações metaplásicas** (superfície lisa com vasos de calibre uniforme – alterações acetobranças moderadas – iodo negativo ou parcialmente positivo)

2.....**alterações menores** (superfície lisa com uma borda externa irregular – alteração acetobrança leve, que aparece tardiamente e desaparece rapidamente – iodo negatividade moderada, freqüentemente iodo malhado com positividade parcial – pontilhado fino e mosaico regular)

3.....**alterações maiores** (superfície geralmente lisa com borda externa aguda e bem marcada – alteração acetobrança densa, que aparece precocemente e desaparece lentamente; podendo apresentar um branco nacarado que lembra o de ostra – negatividade ao iodo, coloração amarelo-mostarda em epitélio densamente branco previamente existente – pontilhado grosseiro e mosaico de campos irregulares e de tamanhos discrepantes – acetobranqueamento denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular)

4.....**características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo** (superfície irregular, erosão ou ulceração – acetobranqueamento denso – pontilhado irregular extenso e mosaico grosseiro – vasos atípicos)

8.....**NA**

9.....**ignorado**

Tipo de variável: texto

44- BIÓPSIA DE COLO UTERINO (BCOLO)

Define se foi realizado biópsia do colo uterino e qual a alteração histopatológica encontrada.

Codificação:

1.....normal (inclui metaplasia)

2.....cervicite (leve, moderada ou acentuada)

3.....HPV

4.....NIC I

5.....NIC II

6..... NIC III/Ca *in situ*

7.....Carcinoma microinvasor

8.....Carcinoma invasor

34.....HPV + NIC I

35.....HPV + NIC II

36.....HPV + NIC III

- 37.....HPV + carcinoma
66.....aguardando resultado
88.....biópsia não realizada

Caso utilizem as codificações “66” esta variável deverá ser modificada tão logo chegue o resultado definitivo da biópsia.

Tipo de variável: texto

45- DATA DA BIÓPSIA DE COLO UTERINO (Dt_Colo)

É a data da realização da biópsia do colo uterino.

Quando a variável **BCOLO** for “66” , a variável **Dt_Colo** será a data da realização da biópsia.

Quando a variável **BCOLO** for “88” , a variável **Dt_Colo** será **09/09/1909**.

Tipo de variável: data da realização da biópsia (dd/mm/aaaa)

46- COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA (CITO)

Para entrar o resultado no banco de dados o material deve ter **adequabilidade satisfatória**. Toda paciente deverá ter pelo menos um resultado de citologia até 6 (seis) meses para que se submeta a coleta do material para a PCR. Havendo coleta simultânea a PCR considerar este resultado.

Codificação:

- 1.....normal (inclui metaplasia escamosa e alterações celulares benignas)
- 2.....alterações inflamatórias (incluindo infecções por bactérias, fungos ou protozoários)
- 3.....HPV (alterações sugestivas, efeito citopático, etc.)
- 4.....NIC I
- 5.....NIC II
- 6..... NIC III/Ca *in situ*
- 7.....Carcinoma microinvasor
- 8.....Carcinoma invasor
- 9.....ASCUS
- 10.....AGUS
- 32.....HPV + alteração inflamatória
- 34.....HPV + NIC de qualquer grau
- 37.....HPV + carcinoma
- 66.....aguardando resultado**
- 88.....NA**

No caso de material insatisfatório a citologia deve ser repetida.

*Quando for utilizada a codificação **66** esta variável deverá ser modificada tão logo chegue o resultado definitivo da citologia.*

Tipo de variável: texto

Terminologia para as lesões precursoras do câncer cervical

WHO/ISGYP* classificação	Terminologia do Sistema de Bethesda
Displasia leve (NIC 1)	Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (SIL de baixo grau = LSIL)
Displasia moderada (NIC 2)	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (SIL de alto grau = HSIL)
Displasia grave/Carcinoma <i>in situ</i> (NIC 3)	

*World Health Organization and International Society of Gynecological Pathologists.
 FONTE: Wright (2002, p. 256)⁶⁶.

47- DATA DA COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA (Dt_Cito)

É a data da coleta da colpocitologia oncótica.

Quando a variável **CITO** for “66” , a variável **Dt_Cito** será a data da coleta da citologia.

Tipo de variável: data da realização da citologia (dd/mm/aaaa)

48- CIDADE (CIDADE)

Define a cidade que foi coletada a PCR da paciente.

Codificação:

- 1.....Belo Horizonte
- 2.....Betim
- 3.....Divinópolis
- 4.....Juiz de Fora
- 5.....Alfenas
- 6.....Barbacena
- 7.....Poços de Caldas
- 9.....Uberaba
- 99.....Ignorado

Tipo de variável: texto

49- RESULTADOS DA PCR PARA HPV

VARIÁVEIS:

Tipo de variável: texto

HPV31 **(HPV31)**
Codificação:
1.....sim
2.....não
9.....ignorado

Tipo de variável: texto

HPV33 **(HPV33)**
Codificação:
1.....sim
2.....não
9.....ignorado

Tipo de variável: texto

HPV35 **(HPV35)**
Codificação:
1.....sim
2.....não
9.....ignorado

Tipo de variável: texto

50- DATA DA PCR (Dt_PCR)

É a data da coleta da PCR.

Tipo de variável: data da coleta (dd/mm/aaaa)

Anexo 8

QUESTIONÁRIO PESQUISA
AMBULATÓRIO AFFONSO SILVIANO BRANDÃO - FCMMG
DR. HOMERO CAPORALI DE OLIVEIRA

1. NÚMERO DE ORDEM	(não preencher)
2. PACIENTE	
3. REGISTRO	
4. DATA DE NASCIMENTO	
5. DATA DA ENTREVISTA	
6. IDADE (em anos)	
7. ESTADO CIVIL	1.....solteira 2.....viúva 3.....união estável 4.....casada 5.....separada 6.....outros
8.1 MOTIVO1 DA CONSULTA	1.....exame de rotina 2.....corrimento vaginal 3.....sangramento irregular 4.....dor pélvica 5.....amenorréia 6.....prurido 7.....lesão vulvar e/ou vaginal 8.....massa pélvica 9.....outras
8.2 MOTIVO2 DA CONSULTA	1.....exame de rotina 2.....corrimento vaginal 3.....sangramento irregular 4.....dor pélvica 5.....amenorréia 6.....prurido 7.....lesão vulvar e/ou vaginal 8.....massa pélvica 9.....outras
9. MENARCA (anos)	
10. COITARCA (anos)	
11. NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS	
12. TABAGISMO	Considerar as pacientes com apenas 01 mês de cessado o uso do cigarro como tabagista (1=sim na codificação). Considerar a paciente que está iniciando o uso do cigarro a menos de 01 mês como não tabagista (2= não na codificação).
13. TEMPO DE TABAGISMO (meses)	
14. TEMPO DE EX-TABAGISMO (meses)	
15. USO ATUAL DE DROGAS INJETÁVEIS (meses)	
16. TIPO DE TRABALHO	1.....do lar (independente de ser empregada ou empregadora) 2.....fora do lar 3.....profissionais do sexo 9.....ignorado
17. TEMPO DE ESCOLARIDADE (anos)	
18. CONTRACEPÇÃO ATUAL	1.....condom 2.....ACO 3.....DIU 4.....diafragma 5.....injetável 6.....STB 7.....vasectomia 8.....método natural 9.....nenhum 10.....condom + outro método 11.....sem atividade sexual 88.....NA 99.....ignorado

19. HISTÓRIA OBSTÉTRICA		
19.1 GESTA		
19.2 PARA		
19.3 ABORTO		

20. VULVOSCOPIA		
20.1 VULVA 1		1.....normal (papilas ou filamentos constitucionais / lentigo simples / melanose) 2.....eritema 3.....herpes genital 4.....acetobranqueamento inespecífico: atrito/infecção 5.....condiloma acuminado / HPV na forma clínica 6.....cistos 7.....nevus 8.....alteração da cor (branca, acetobranca, marron ou outra pigmentação) 9.....alteração vascular (pontilhado, mosaico, vasos atípicos) 10.....hiperceratótica (= leucoplasia) 77.....outras alterações 99.....ignorado
20.2 VULVA 2		1.....normal (papilas ou filamentos constitucionais / lentigo simples / melanose) 2.....eritema 3.....herpes genital 4.....acetobranqueamento inespecífico: atrito/infecção 5.....condiloma acuminado / HPV na forma clínica 6.....cistos 7.....nevus 8.....alteração da cor (branca, acetobranca, marron ou outra pigmentação) 9.....alteração vascular (pontilhado, mosaico, vasos atípicos) 10.....hiperceratótica (= leucoplasia) 77.....outras alterações 88.....NA
21. VAGINOSCOPIA		
21.1 VAGINA 1		1.....normal 2.....superfície acetobranca plana 3.....superfície acetobranca com micropapilas 4.....lesão com bordos nítidos 5.....pontilhado fino 6.....mosaico 7.....leucoplasia 8.....colpite micropapilar difusa e focal 9.....condiloma acuminado/HPV 77.....outras alterações 99.....ignorado
21.2 VAGINA 2		1.....superfície acetobranca plana 2.....superfície acetobranca com micropapilas 3.....lesão com bordos nítidos 4.....pontilhado fino 5.....mosaico 6.....leucoplasia 7.....colpite micropapilar difusa e focal 8.....condiloma acuminado/HPV 77.....outras alterações 88.....NA
22. COLPOSCOPIA DO COLO		1.....normal 2.....alterada 3.....ignorado
23. ALTERAÇÃO COLPOSCÓPICA NO COLO UTERINO		1..... características colposcópicas sugestivas de alterações metaplásicas (superfície lisa com vasos de calibre uniforme – alterações acetobranças moderadas – iodo negativo ou parcialmente positivo) 2..... alterações menores (superfície lisa com uma borda externa irregular – alteração acetobranca leve, que aparece tardiamente e desaparece rapidamente – iodo negatividade moderada, freqüentemente iodo malhado com positividade parcial – pontilhado fino e mosaico regular) 3..... alterações maiores (superfície geralmente lisa com borda externa aguda e bem marcada – alteração acetobranca densa, que aparece precocemente e desaparece lentamente; podendo apresentar um branco nacarado que lembra o de ostra – negatividade ao iodo, coloração amarelo-mostarda em epitélio densamente branco previamente existente – pontilhado grosseiro e mosaico de campos irregulares e de tamanhos discrepantes – acetobranqueamento denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular) 4..... características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo (superfície irregular, erosão ou ulceração – acetobranqueamento denso – pontilhado irregular extenso e mosaico grosseiro – vasos atípicos) 8.....NA 9.....ignorado
24. CITOLOGIA ONCÓTICA		1.....normal (inclui metaplasia escamosa e alterações celulares benignas) 2.....alterações inflamatórias (incluindo infecções por bactérias, fungos ou protozoários) 3.....HPV (alterações sugestivas, efeito citopático, etc.) 4.....NIC I 5.....NIC II 6.....NIC III/Ca <i>in situ</i> 7.....Carcinoma microinvasor

		8.....Carcinoma invasor 9.....ASCUS 10.....AGUS 32.....HPV + alteração inflamatória 34.....HPV + NIC de qualquer grau 37.....HPV + carcinoma 66.....aguardando resultado 88.....NA
25. DATA DA CITOLOGIA ONCÓTICA		

Anexo 9

Quadro 4-18. Classificação colposcópica internacional aprovada pelo IFCCP, em Roma, maio de 1990

<p>A) Achados colposcópicos normais</p> <p>Epitélio pavimentoso original Epitélio cilíndrico Zona de transformação normal (NTZ)</p> <p>B) Achados colposcópicos anormais</p> <p>1) Dentro da zona de transformação</p> <p>Epitélio branco*</p> <ul style="list-style-type: none"> • plano • micropapilar ou microconvoluto <p>Pontilhado* Mosaico* Leucoplasia* Área iodonegativa Vasos atípicos*</p> <p>2) Fora da zona de transformação (ectocérvice, vagina)</p> <p>Epitélio branco*</p> <ul style="list-style-type: none"> • plano • micropapilar ou microconvoluto <p>Pontilhado* Mosaico* Leucoplasia* Área iodonegativa Vasos atípicos*</p> <p>C) Suspeita de carcinoma invasor</p>	<p>D) Colposcopia insatisfatória</p> <p>Junção escamocolunar não-visualizada Inflamação grave ou atrofia grave Colo não-visualizável</p> <p>E) Miscelânea</p> <p>Micropapilas não acetorreadoras Condiloma exofítico Inflamação Atrofia Ulceração Outros</p> <p>(*) <i>Especificar o grau</i></p> <p><i>Grau 1</i></p> <p><i>Epitélio acetobranco fino</i> <i>Mosaico regular</i> <i>Pontilhado regular</i> <i>Leucoplasia fina</i> <i>Vasos atípicos</i></p> <p><i>Grau 2</i></p> <p><i>Epitélio branco espessado</i> <i>Mosaico irregular</i> <i>Pontilhado irregular</i> <i>Leucoplasia espessada</i> <i>Vasos atípicos</i></p>
---	--

Fonte: De Palo, 1993, p. 49²⁶⁹

APÊNDICES

Apêndice 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLACRECIDO

TÍTULO DO PROJETO:

Comparação entre as Colpocitologias Oncóticas de Mulheres Infectadas e Não-infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.

CONVITE:

Uma pesquisa está sendo realizada em Belo Horizonte, MG, envolvendo mulheres atendidas nos ambulatórios de ginecologia do CTR-DIP Orestes Diniz do Hospital das Clínicas da UFMG e PMBH e da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

O exame preventivo é um exame feito de rotina nas mulheres e tem o objetivo de prevenir o câncer do colo do útero. Esse exame é realizado na maioria das mulheres, que são atendidas nesses ambulatórios.

Essa pesquisa envolve dois grupos: mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana e mulheres não-infectadas. Os pesquisadores irão analisar os exames de prevenção dessas mulheres e, ao final, comparar os seus resultados.

Esse termo de consentimento é informativo e irá esclarecer dúvidas sobre a pesquisa. Sua pergunta será bem-vinda e você poderá fazê-la a qualquer momento. Você está sendo convidada a participar dessa pesquisa. Caso opte por participar, você deverá assinar esse termo ao final da sua leitura. A sua assinatura significa apenas que você está de acordo com a proposta dessa pesquisa e que você está autorizando a sua participação.

QUAL É O OBJETIVO DESSA PESQUISA ?

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um agente sexualmente transmissível e pode causar uma doença grave chamada síndrome da imunodeficiência humana (AIDS). Essa doença destrói o sistema imunológico do organismo. O sistema imunológico é o responsável pela defesa do corpo, evitando o aparecimento de infecções. Assim, as mulheres contaminadas pelo HIV estão mais vulneráveis às infecções e apresentam, com maior frequência, o papilomavírus humano (HPV) em seus genitais. Esse vírus contribui para o aparecimento de alterações no colo do útero, que podem evoluir para o câncer.

O objetivo dessa pesquisa é comparar os exames de prevenção do câncer do colo do útero das mulheres contaminadas pelo HIV com os exames das mulheres não-contaminadas. Com as informações colhidas durante a pesquisa, é possível chegar a conclusões, que podem contribuir para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento das lesões do colo do útero.

QUAL É A SUA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA ?

Os procedimentos ambulatoriais realizados são os mesmos que você teria se não

estivesse participando da pesquisa. Informações sobre a sua saúde serão colhidas durante as consultas e serão registradas em seu prontuário.

Você será submetida ao exame ginecológico completo. Durante o exame, colhe-se o material para a prevenção.

Alguns exames laboratoriais são necessários e comumente são pedidos durante a sua avaliação, dependendo de cada caso. São eles: a mamografia, o ultra-som, as dosagens de algumas substâncias no sangue, a pesquisa do HPV, dentre outros. As mulheres que serão atendidas no ambulatório Affonso Silvano Brandão da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais deverão ser submetidas ao exame anti-HIV. Assim será feito para o propósito da pesquisa. Esse exame não é realizado de rotina nos atendimentos ginecológicos.

QUAL É O TEMPO DE DURAÇÃO DA PESQUISA ?

Essa pesquisa está programada para durar um ano: tempo necessário para a colheita dos dados, sua análise e conclusão.

QUANTAS MULHERES PARTICIPARÃO ?

Estima-se a participação de 203 mulheres, sendo 135 infectadas pelo HIV e 68 não-infectadas .

QUAIS SÃO OS BENEFÍCIOS ?

Você será submetida à avaliação ginecológica com a possibilidade de se fazer o diagnóstico e o tratamento de lesões que antecedem o câncer do colo do útero, de infecções genitais, incluindo as transmitidas sexualmente, e de outras doenças ginecológicas.

As conclusões obtidas ao final dessa pesquisa poderão contribuir para o estudo das mulheres infectadas pelo HIV, melhorando, assim, a qualidade de suas vidas.

QUAIS SÃO OS RISCOS ?

Os riscos são muito pequenos. São os mesmos riscos de uma avaliação ginecológica de rotina.

Durante a colheita do material para o exame de prevenção, pode-se sentir um leve desconforto ou uma cólica de pequena intensidade no abdome.

Geralmente, desaparecem logo após o exame.

Havendo a necessidade de se obter alguma amostra para o estudo de uma área suspeita do colo do útero, faz-se a sua biópsia. Essa pode causar leve desconforto e pequeno sangramento, que, na maioria das vezes, cessa espontaneamente.

O tratamento de algumas lesões que antecedem o câncer do colo do útero pode ser feito no ambulatório. Geralmente, são feitas cauterizações com substâncias químicas ou com o uso de aparelhos apropriados. Tais procedimentos também podem causar desconforto ou cólicas leves no abdome, que desaparecem ao fim do procedimento.

As mulheres, que serão submetidas ao exame anti-HIV, terão que colher o sangue no laboratório da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Dor leve e hematoma no local da punção podem ocorrer. Uma discreta compressão no local, durante pouco tempo, cessa o sangramento.

HÁ CONFIDENCIALIDADE ?

Os prontuários são mantidos nos arquivos dos ambulatórios. Todas as suas informações e resultados de exames anexados serão mantidos sob sigilo, salvo se houver mandato legal de sua abertura. Esses prontuários poderão ser vistos pelos pesquisadores e médicos que trabalham nesses ambulatórios.

Os resultados da pesquisa poderão ser publicados posteriormente. Mas, nenhuma publicação será feita, mencionando os nomes das mulheres que participaram dessa pesquisa.

HÁ ALGUM CUSTO PARA SE PARTICIPAR DA PESQUISA ?

Não. Se você optar por participar da pesquisa, não terá gasto financeiro com as consultas, exames laboratoriais e tratamentos.

RECEBE-SE ALGUM PAGAMENTO ?

Não há nenhum tipo de remuneração para as mulheres participantes e para os pesquisadores.

QUAIS SÃO OS DIREITOS POR PARTICIPAR DA PESQUISA?

Sua participação é completamente voluntária. Você tem o direito de recusar a participar da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo do seu tratamento.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO:

Eu li esse termo de consentimento. Todas as minhas perguntas foram esclarecidas. Concordo em participar dessa pesquisa. Estou ciente de que posso sair a qualquer momento, sem perder o direito de receber os cuidados médicos.

Nome da paciente

Assinatura da paciente

Data: ____/____/____

Pesquisadores:

Victor Hugo de Melo

Homero Caporali de Oliveira

Data: ____/____/____

Endereços e telefones:

COEP – UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6.627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005.

Tel.: 3499-4592

FAX: 3499-4576

Victor Hugo de Melo

Rua dos Otoni, 909, sala 1910, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG. CEP: 30.150-270

Tel.: (31)3273-3233.

Homero Caporali de Oliveira

Rua Alagoas, 1460, sala 703, Funcionários, Belo Horizonte, MG. CEP: 30.130-160

Tel.: (31)3225-3677.

Apêndice 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
DO MENOR DE 18 ANOS

TÍTULO DO PROJETO:

Comparação entre as Colpocitologias Oncóticas de Mulheres Infectadas e Não-infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.

CONVITE:

Uma pesquisa está sendo realizada em Belo Horizonte, MG, envolvendo mulheres atendidas nos ambulatórios de ginecologia do CTR-DIP Orestes Diniz do Hospital das Clínicas da UFMG e PMBH e da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

O exame preventivo é um exame feito de rotina nas mulheres e tem o objetivo de prevenir o câncer do colo do útero. Esse exame é realizado na maioria das mulheres, que são atendidas nesses ambulatórios.

Essa pesquisa envolve dois grupos: mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana e mulheres não-infectadas. Os pesquisadores irão analisar os exames de prevenção dessas mulheres e, ao final, comparar os seus resultados.

Esse termo de consentimento é informativo e irá esclarecer dúvidas sobre a pesquisa. Sua pergunta será bem-vinda e você poderá fazê-la a qualquer momento. Você está sendo convidada a participar dessa pesquisa. Caso opte por participar, havendo a autorização do seu responsável, você deverá assinar esse termo ao final da sua leitura. A sua assinatura significa apenas que você está de acordo com a proposta dessa pesquisa e que você está autorizando a sua participação.

QUAL É O OBJETIVO DESSA PESQUISA ?

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um agente sexualmente transmissível e pode causar uma doença grave chamada síndrome da imunodeficiência humana (AIDS). Essa doença destrói o sistema imunológico do organismo. O sistema imunológico é o responsável pela defesa do corpo, evitando o aparecimento de infecções. Assim, as mulheres contaminadas pelo HIV estão mais vulneráveis às infecções e apresentam, com maior frequência, o papilomavírus humano (HPV) em seus genitais. Esse vírus contribui para o aparecimento de alterações no colo do útero, que podem evoluir para o câncer.

O objetivo dessa pesquisa é comparar os exames de prevenção do câncer do colo do útero das mulheres contaminadas pelo HIV com os exames das mulheres não-contaminadas. Com as informações colhidas durante a pesquisa, é possível chegar a conclusões, que podem contribuir para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento das lesões do colo do útero.

QUAL É A SUA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA ?

Os procedimentos ambulatoriais realizados são os mesmos que você teria se não

estivesse participando da pesquisa. Informações sobre a sua saúde serão colhidas durante as consultas e serão registradas em seu prontuário.

Você será submetida ao exame ginecológico completo. Durante o exame, colhe-se o material para a prevenção.

Alguns exames laboratoriais são necessários e comumente são pedidos durante a sua avaliação, dependendo de cada caso. São eles: o ultra-som, as dosagens de algumas substâncias no sangue, a pesquisa do HPV, dentre outros.

As mulheres que serão atendidas no ambulatório Affonso Silvano Brandão da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais deverão ser submetidas ao exame anti-HIV. Assim será feito para o propósito da pesquisa. Esse exame não é realizado de rotina nos atendimentos ginecológicos.

QUAL É O TEMPO DE DURAÇÃO DA PESQUISA ?

Essa pesquisa está programada para durar um ano: tempo necessário para a colheita dos dados, sua análise e conclusão.

QUANTAS MULHERES PARTICIPARÃO ?

Estima-se a participação de 203 mulheres, sendo 135 infectadas pelo HIV e 68 não-infectadas .

QUAIS SÃO OS BENEFÍCIOS ?

Você será submetida à avaliação ginecológica com a possibilidade de se fazer o diagnóstico e o tratamento de lesões que antecedem o câncer do colo do útero, de infecções genitais, incluindo as transmitidas sexualmente, e de outras doenças ginecológicas.

As conclusões obtidas ao final dessa pesquisa poderão contribuir para o estudo das mulheres infectadas pelo HIV, melhorando, assim, a qualidade de suas vidas.

QUAIS SÃO OS RISCOS ?

Os riscos são muito pequenos. São os mesmos riscos de uma avaliação ginecológica de rotina.

Durante a colheita do material para o exame de prevenção, pode-se sentir um leve desconforto ou uma cólica de pequena intensidade no abdome.

Geralmente, desaparecem logo após o exame.

Havendo a necessidade de se obter alguma amostra para o estudo de uma área suspeita do colo do útero, faz-se a sua biópsia. Essa pode causar leve desconforto e pequeno sangramento, que, na maioria das vezes, cessa espontaneamente.

O tratamento de algumas lesões que antecedem o câncer do colo do útero pode ser feito no ambulatório. Geralmente, são feitas cauterizações com substâncias químicas ou com o uso de aparelhos apropriados. Tais procedimentos também podem causar desconforto ou cólicas leves no abdome, que desaparecem ao fim do procedimento.

As mulheres, que serão submetidas ao exame anti-HIV, terão que colher o sangue no laboratório da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Dor leve e hematoma no local da punção podem ocorrer. Uma discreta compressão no local, durante pouco tempo, cessa o sangramento.

HÁ CONFIDENCIALIDADE ?

Os prontuários são mantidos nos arquivos dos ambulatórios. Todas as suas informações e resultados de exames anexados serão mantidos sob sigilo, salvo se houver mandato legal de sua abertura. Esses prontuários poderão ser vistos pelos pesquisadores e médicos que trabalham nesses ambulatórios.

Os resultados da pesquisa poderão ser publicados posteriormente. Mas, nenhuma publicação será feita, mencionando os nomes das mulheres que participaram dessa pesquisa.

HÁ ALGUM CUSTO PARA SE PARTICIPAR DA PESQUISA ?

Não. Se você optar por participar da pesquisa, não terá gasto financeiro com as consultas, exames laboratoriais e tratamentos.

RECEBE-SE ALGUM PAGAMENTO ?

Não há nenhum tipo de remuneração para as mulheres participantes e para os pesquisadores.

QUAIS SÃO OS DIREITOS POR PARTICIPAR DA PESQUISA?

Sua participação é completamente voluntária. Você tem o direito de recusar a participar da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo do seu tratamento.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO:

Eu li esse termo de consentimento. Todas as minhas perguntas foram esclarecidas. Concordo em participar dessa pesquisa. Estou ciente de que

posso sair a qualquer momento, sem perder o direito de receber os cuidados médicos.

Nome da paciente

Assinatura da paciente

Data: ____/____/____

Pesquisadores:

Victor Hugo de Melo

Homero Caporali de Oliveira

Data: ____/____/____

Endereços e telefones:

COEP – UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6.627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005.

Tel.: 3499-4592

FAX: 3499-4576

Victor Hugo de Melo

Rua dos Otoni, 909, sala 1910, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG. CEP: 30.150-270

Tel.: (31)3273-3233.

Homero Caporali de Oliveira

Rua Alagoas, 1460, sala 703, Funcionários, Belo Horizonte, MG. CEP: 30.130-160

Tel.: (31)3225-3677.

Apêndice 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
DO RESPONSÁVEL PELA PACIENTE MENOR DE 18 ANOS

TÍTULO DO PROJETO:

Comparação entre as Colpocitologias Oncóticas de Mulheres Infectadas e Não-infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.

CONVITE:

Uma pesquisa está sendo realizada em Belo Horizonte, MG, envolvendo mulheres atendidas nos ambulatórios de ginecologia do CTR-DIP Orestes Diniz do Hospital das Clínicas da UFMG e PMBH e da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

O exame preventivo é um exame feito de rotina nas mulheres e tem o objetivo de prevenir o câncer do colo do útero. Esse exame é realizado na maioria das mulheres, que são atendidas nesses ambulatórios.

Essa pesquisa envolve dois grupos: mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana e mulheres não-infectadas. Os pesquisadores irão analisar os exames de prevenção dessas mulheres e, ao final, comparar os seus resultados.

Esse termo de consentimento é informativo e irá esclarecer dúvidas sobre a pesquisa. Sua pergunta será bem-vinda e você poderá fazê-la a qualquer momento. Sua filha está sendo convidada a participar dessa pesquisa. Caso opte por sua participação, você deverá assinar esse termo ao final da sua leitura. A sua assinatura significa apenas que você está de acordo com a proposta dessa pesquisa e que você está autorizando a participação da sua filha.

QUAL É O OBJETIVO DESSA PESQUISA ?

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um agente sexualmente transmissível e pode causar uma doença grave chamada síndrome da imunodeficiência humana (AIDS). Essa doença destrói o sistema imunológico do organismo. O sistema imunológico é o responsável pela defesa do corpo, evitando o aparecimento de infecções. Assim, as mulheres contaminadas pelo HIV estão mais vulneráveis às infecções e apresentam, com maior frequência, o papilomavírus humano (HPV) em seus genitais. Esse vírus contribui para o aparecimento de alterações no colo do útero, que podem evoluir para o câncer.

O objetivo dessa pesquisa é comparar os exames de prevenção do câncer do colo do útero das mulheres contaminadas pelo HIV com os exames das mulheres não-contaminadas. Com as informações colhidas durante a pesquisa, é possível chegar a conclusões, que podem contribuir para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento das lesões do colo do útero.

QUAL É A PARTICIPAÇÃO DA SUA FILHA NA PESQUISA ?

Os procedimentos ambulatoriais realizados são os mesmos que sua filha teria se não

estivesse participando da pesquisa. Informações sobre a sua saúde serão colhidas durante as consultas e serão registradas em seu prontuário.

Ela será submetida ao exame ginecológico completo. Durante o exame, colhe-se o material para a prevenção.

Alguns exames laboratoriais são necessários e comumente são pedidos durante a sua avaliação, dependendo de cada caso. São eles: o ultra-som, as dosagens de algumas substâncias no sangue, a pesquisa do HPV, dentre outros.

As mulheres que serão atendidas no ambulatório Affonso Silvano Brandão da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais deverão ser submetidas ao exame anti-HIV. Assim será feito para o propósito da pesquisa. Esse exame não é realizado de rotina nos atendimentos ginecológicos.

QUAL É O TEMPO DE DURAÇÃO DA PESQUISA ?

Essa pesquisa está programada para durar um ano: tempo necessário para a colheita dos dados, sua análise e conclusão.

QUANTAS MULHERES PARTICIPARÃO ?

Estima-se a participação de 203 mulheres, sendo 135 infectadas pelo HIV e 68 não-infectadas .

QUAIS SÃO OS BENEFÍCIOS ?

Sua filha será submetida à avaliação ginecológica com a possibilidade de se fazer o diagnóstico e o tratamento de lesões que antecedem o câncer do colo do útero, de infecções genitais, incluindo as transmitidas sexualmente, e de outras doenças ginecológicas.

As conclusões obtidas ao final dessa pesquisa poderão contribuir para o estudo das mulheres infectadas pelo HIV, melhorando, assim, a qualidade de suas vidas.

QUAIS SÃO OS RISCOS ?

Os riscos são muito pequenos. São os mesmos riscos de uma avaliação ginecológica de rotina.

Durante a colheita do material para o exame de prevenção, pode-se sentir

um leve desconforto ou uma cólica de pequena intensidade no abdome. Geralmente, desaparecem logo após o exame.

Havendo a necessidade de se obter alguma amostra para o estudo de uma área suspeita do colo do útero, faz-se a sua biópsia. Essa pode causar leve desconforto e pequeno sangramento, que, na maioria das vezes, cessa espontaneamente.

O tratamento de algumas lesões que antecedem o câncer do colo do útero pode ser feito no ambulatório. Geralmente, são feitas cauterizações com substâncias químicas ou com o uso de aparelhos apropriados. Tais procedimentos também podem causar desconforto ou cólicas leves no abdome, que desaparecem ao fim do procedimento.

As mulheres, que serão submetidas ao exame anti-HIV, terão que colher o sangue no laboratório da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Dor leve e hematoma no local da punção podem ocorrer. Uma discreta compressão no local, durante pouco tempo, cessa o sangramento.

HÁ CONFIDENCIALIDADE ?

Os prontuários são mantidos nos arquivos dos ambulatórios. Todas as suas informações e resultados de exames anexados serão mantidos sob sigilo, salvo se houver mandato legal de sua abertura. Esses prontuários poderão ser vistos pelos pesquisadores e médicos que trabalham nesses ambulatórios.

Os resultados da pesquisa poderão ser publicados posteriormente. Mas, nenhuma publicação será feita, mencionando os nomes das mulheres que participaram dessa pesquisa.

HÁ ALGUM CUSTO PARA SE PARTICIPAR DA PESQUISA ?

Não. Se você optar pela participação da sua filha na pesquisa, não terá gasto financeiro com as consultas, exames laboratoriais e tratamentos.

RECEBE-SE ALGUM PAGAMENTO ?

Não há nenhum tipo de remuneração para os responsáveis pelas mulheres participantes e para os pesquisadores.

QUAIS SÃO OS DIREITOS POR PARTICIPAR DA PESQUISA?

A participação da sua filha é completamente voluntária. Você tem o direito de recusar a sua participação na pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo do seu tratamento.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO:

Eu li esse termo de consentimento. Todas as minhas perguntas foram esclarecidas. Concordo com a participação da minha filha nessa pesquisa. Estou ciente de que ela pode sair a qualquer momento, sem perder o seu direito de receber os cuidados médicos.

Nome da paciente

Idade

Nome do responsável pela paciente

Assinatura do responsável

Data: ____/____/____

Pesquisadores:

Victor Hugo de Melo

Homero Caporali de Oliveira

Data: ____/____/____

Endereços e telefones:

COEP – UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6.627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005.

Tel.: 3499-4592

FAX: 3499-4576

Victor Hugo de Melo

Rua dos Otoni, 909, sala 1910, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG. CEP: 30.150-270

Tel.: (31)3273-3233.

Homero Caporali de Oliveira

Rua Alagoas, 1460, sala 703, Funcionários, Belo Horizonte, MG. CEP: 30.130-160

Tel.: (31)3225-3677.

