MÁRCIA EMY TUBAKI

Correlação colpo-cito-histológica da infecção pelo papilomavírus humano em adolescentes com atividade sexual

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Elsa Aida Gay de Pereyra

São Paulo

2004

"A vida se encolhe ou se expande
em proporção à própria coragem."

Anaïs Nin

Dedicatória

Aos meus pais, **Satomi** e **Hajime**, pelo amor, carinho e apoio incondicional em todos os momentos de minha vida.

Ao meu querido irmão **Edson** que sempre me incentivou a buscar a felicidade.

À querida **Micaela**, alegria de viver !

Agradecimentos Especiais

Ao **Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti**, digníssimo Professor Titular da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realizar esta dissertação de mestrado.

À **Profa. Dra. Ângela Maggio da Fonseca**, responsável pela Pós-Graduação da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, minha sincera gratidão pelo apoio e incentivo na realização deste trabalho.

Agradecimentos

À **Profa. Dra. Elsa Aida Gay de Pereyra**, pelo privilégio de tê-la como orientadora deste trabalho e pelas oportunidades concedidas para o meu desenvolvimento e aprimoramento no estudo da Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia.

À **Dra. Maricy Tacla**, pela amizade, dedicação e cuidado constante no meu aprendizado em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia. Sempre com valiosos conselhos que contribuíram de forma significativa para o meu amadurecimento profissional.

Ao **Prof. Dr. Paulo Levy Schivartche**, pela oportunidade de participar das atividades do Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia e pelo cuidado na avaliação deste estudo na fase de qualificação.

Ao **Prof. Dr. Laudelino de Oliveira Ramos**, pelo incentivo para que este estudo fosse realizado desde o início do seu projeto e pela atenção dispensada a esta dissertação na fase de qualificação.

Ao **Dr. Eduardo Blanco Cardoso**, pelo incentivo, entusiasmo e pelas valiosas sugestões na fase de qualificação.

À **Dra. Albertina Duarte Takiuti**, pela oportunidade de realizar este estudo e conhecer mais de perto o universo das adolescentes.

À **Dra. Madalena Mieko Kuniy Okada**, pelos valiosos conselhos, ensinamentos e amizade concedidos desde o início desta jornada.

Ao **Prof. Dr. Soubhi Kahhale**, pelo carinho e contínuo incentivo à pesquisa científica.

Às amigas **Dra. Káthia Sakamoto**, **Dra. Yuko Torata Nakano**, **Srta. Milly Ikejiri** e **Srta. Blanca Mélian,** pela amizade e apoio constantes, principalmente nas etapas mais delicadas desta caminhada.

À **Sra. Sofia Yuki Miyakoshi**, pela amizade, paciência, dedicação e cuidado na execução da análise estatística deste trabalho.

À **Sra. Cláudia Vieira**, **Sra. Silvia Regina Mancini** e **Sra. Maria Helena de Almeida**, pelo apoio e assistência durante a realização deste estudo.

À **Sra. Rute Miwa Tomida** e à **Srta. Carolina Yumi Higuchi dos Santos**, pela compreensão, paciência e capricho na arte gráfica final.

Ao **Prof. Dr. Hitoo Nakano**, **Prof. Dr. Tsunehisa Kaku**, **Prof. Dr. Toshiharu Kamura, Dr. Satoshi Amada**, **Dr. Shinji Ogawa**, **Dr. Hideaki Yahata** e **Dr. Takanori Sonoda**, por despertar o meu interesse pela pesquisa científica.

Às amigas **Sra. Michiko Mizusako** e **Srta. Hiroko Koga**, pelo carinho e amizade, apesar da distância.

À **Dra. Lana Maria de Aguiar** e ao **Dr. José Octávio de Oliveira Freire**, pelas palavras de otimismo e incentivo.

Às minhas **"meninas"**, motivação maior deste estudo.

E a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram e incentivaram para a conclusão desta etapa.

Sumário

página

Lista de abreviaturas xiv
Lista de tabelas xv
Lista de figuras xvi
Lista de gráficos xvii
Resumo xviii
Summary xx
1. INTRODUÇÃO 1
2. PROPOSIÇÃO 9
3. REVISÃO DA LITERATURA 11
4. CASUÍSTICA E MÉTODO 44
4.1. Casuística 45
4.2. Método 46
4.2.1. Critérios de inclusão 46
4.2.2. Critérios de exclusão 46
4.2.3. Coleta de dados 47
4.2.4. Colpocitologia oncológica 47
4.2.5. Colposcopia 48
4.2.6. Histologia 49
4.2.7. Análise estatística 50
5. RESULTADOS 52
6. DISCUSSÃO 73
7. CONCLUSÕES 90
8. ANEXOS 93
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 109
APÊNDICES 127

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

ACO	anticoncepcional oral
AGUS	células glandulares atípicas de significado indeterminado
ASC-US	células escamosas atípicas de significado indeterminado
ASCUS	células escamosas atípicas de significado indeterminado
CC	cervicite crônica
CC/HPV	cervicite crônica associada à infecção pelo papilomavírus humano
CI	intervalo de confiança
DNA	ácido desoxirribonucléico
DST	doença sexualmente transmissível
EC	epitélio cilíndrico
ed.	edição
EPO	epitélio pavimentoso original
et al.	e outros
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HPV	papilomavírus humano
LIE-AG	lesão intra-epitelial escamosa de alto grau
LIE-BG	lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau
MAC	método anticoncepcional
NIC	neoplasia intra-epitelial cervical
p.	página
PCR	reação de polimerase em cadeia
v.	volume
ZTA	zona de transformação anormal
ZTN	zona de transformação normal

LISTA DE TABELAS

página

Tabela 1 Medidas descritivas da menarca, início da atividade sexual, intervalo entre menarca e primeira relação sexual e número de parceiros 54

Tabela 2 Medidas descritivas das variáveis idade, menarca, início da atividade sexual, intervalo entre menarca e primeira relação sexual e número de parceiros segundo resultado da colpocitologia oncológica 56

Tabela 3 Distribuição das adolescentes quanto ao tabagismo e colpocitologia oncológica 60

Tabela 4 Distribuição das adolescentes quanto ao método anticoncepcional (MAC) utilizado e colpocitologia oncológica 61

Tabela 5 Distribuição das adolescentes quanto à prática de sexo oral e colpocitologia oncológica 62

Tabela 6 Distribuição das adolescentes quanto à prática de sexo anal e colpocitologia oncológica 62

Tabela 7 Distribuição dos achados colposcópicos de acordo com a colpocitologia oncológica 64

Tabela 8 Distribuição dos achados colposcópicos normais de acordo com a colpocitologia oncológica 65

Tabela 9 Distribuição das adolescentes quanto ao epitélio cilíndrico (Ep. Cilíndrico) e colpocitologia oncológica 66

Tabela 10 Distribuição das adolescentes quanto a zona de transformação normal (ZTN) e colpocitologia oncológica 66

Tabela 11 Distribuição das adolescentes quanto ao epitélio pavimentoso original (EPO) e colpocitologia oncológica 67

Tabela 12 Distribuição dos achados colposcópicos anormais de acordo com a colpocitologia oncológica 68

Tabela 13 Distribuição das adolescentes quanto aos achados citológicos anormais e a colpocitologia oncológica 69

Tabela 14 Correlação entre resultado do exame histológico de material de biópsia de colo uterino e achados colposcópicos anormais 70

Tabela 15 Correlação entre resultado de exame histológico de material de biópsia de colo uterino e colpocitologia oncológica 71

Tabela 16 Resultados da análise conjunta dos dados 72

LISTA DE FIGURAS

página

Figura 1 Extensa área de epitélio cilíndrico na ectocérvice (aumento de 16x) 94

Figura 2 Zona de transformação anormal com presença de epitélio acetobranco em lábio posterior (aumento de 16 x) 95

Figura 3 Zona de transformação anormal com presença de epitélio acetobranco em lábio posterior (aumento de 25 x) 95

Figura 4 Zona de transformação anormal caracterizada por epitélio acetobranco de superfície micropapilar (aumento de 25 x) 96

Figura 5 Zona de transformação anormal caracterizada por epitélio acetobranco de superfície micropapilar (aumento de 40 x) 96

LISTA DE GRÁFICOS

		página
Gráfico 1	Distribuição das adolescentes quanto à idade	53
Gráfico 2	Distribuição das adolescentes quanto ao resultado da colpocitologia oncológica	55
Gráfico 3	Distribuição dos achados citológicos em 82 adolescentes	55
Gráfico 4	Representação das médias e desvios-padrão da idade das adolescentes de acordo com resultado da colpocitologia oncológica	57
Gráfico 5	Representação das médias e desvios-padrão da menarca de acordo com resultado da colpocitologia oncológica	58
Gráfico 6	Representação das médias e desvios-padrão da idade do início da atividade sexual de acordo com resultado da colpocitologia oncológica	58
Gráfico 7	Representação das médias e desvios-padrão do intervalo entre menarca e primeira relação sexual de acordo com resultado da colpocitologia oncológica	59
Gráfico 8	Representação das médias e desvios-padrão do número de parceiros de acordo com resultado da colpocitologia oncológica	59
Gráfico 9	Distribuição dos achados colposcópicos normais e anormais em 82 adolescentes	63
Gráfico 10	Distribuição dos achados colposcópicos anormais	67
Gráfico 11	Distribuição dos resultados do exame histológico de material de biópsia de colo uterino	69

Resumo

TUBAKI, M.E. **Correlação colpo-cito-histológica da infecção pelo papilomavírus humano em adolescentes com atividade sexual.** São Paulo, 2004. 131p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Este estudo prospectivo foi delineado com o objetivo de avaliar os achados citológicos, colposcópicos e histológicos da infecção pelo papilomavírus humano em adolescentes e estabelecer a correlação entre o resultado da colpocitologia oncológica e os fatores de risco para a infecção pelo papilomavírus humano. O grupo foi constituído por 82 adolescentes entre 13 e 19 anos, acompanhadas no Ambulatório de Adolescentes e encaminhadas ao Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As pacientes foram submetidas a anamnese, coleta da colpocitologia oncológica, colposcopia e biópsia de colo uterino na presença de aspectos colposcópicos anormais. A média etária das pacientes foi de 17,7 anos, com desvio-padrão de 1,4 anos. A colpocitologia oncológica foi normal em 57% e alterada em 43%. Os achados citológicos anormais diagnosticados foram: lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau em 38%, lesão intra-epitelial escamosa de alto grau em 4% e células escamosas atípicas de significado indeterminado em 1%. A colposcopia foi satisfatória em todos os casos. Os achados colposcópicos normais foram o epitélio pavimentoso original em 4%, epitélio cilíndrico em 18% e a zona de transformação normal em 28%. A zona de transformação anormal estava presente em 50% dos casos, sendo representada pelas alterações epiteliais em 52%, seguida das vasculares em 41% e mistas em 7%. O exame histológico do material de biópsia de colo uterino diagnosticou cervicite crônica em 33%, cervicite crônica associada à infecção pelo papilomavírus humano em 2,4%, neoplasia intra-epitelial cervical grau 1 em 11%, neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 em 2,4% e neoplasia intra-epitelial cervical grau 3 em 1,2%. Quanto aos fatores de risco e sua associação com o resultado da colpocitologia oncológica, a análise univariada dos parâmetros idade, menarca, início da atividade sexual, intervalo entre menarca e primeira relação sexual, número de parceiros, tabagismo e método contraceptivo não apresentou diferença estatisticamente significante. A análise conjunta das variáveis independentes através do método de regressão logística identificou os parâmetros idade, menarca e método contraceptivo como fatores relevantes. O aumento em um ano na idade da adolescente diminui a probabilidade (30%) de alteração no resultado citológico. O atraso em um ano na menarca reduz a probabilidade (35%) de colpocitologia oncológica alterada. A utilização de método anticoncepcional hormonal (anticoncepcional oral ou injetável) aumenta a probabilidade de alteração citológica.

Summary

TUBAKI, M.E. **Colposcopic, cytologic and histologic findings correlation with human papillomavirus infection in sexually active adolescents.** São Paulo, 2004. 131p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

This prospective study was designed to evaluate the cytologic, colposcopic and histologic findings related to human papillomavirus infections in adolescents and to correlate cytologic reports with risk factors. The study sample consisted of 82 adolescents from 13 to 19 years of age, who were examined in a hospital-based adolescent clinic and referred to Inferior Genital Tract Disease and Colposcopy Unit in the Gynecologic Department - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Every adolescent answered a questionnaire administered by the physician and afterwards underwent cytologic and colposcopic examination followed by cervical biopsy when colposcopic abnormalities were found. Participant mean age was 17.7 years old and the standard-deviation was 1.4 years. Normal patterns of cytologic findings were present in 57% of the cases. Abnormalities were found in 43%. Abnormal cytologic findings were placed as follows: low-grade squamous intraepithelial lesion in 38%, high-grade squamous intraepithelial lesion in 4% and atypical squamous cells of undetermined significance in 1%. All colposcopic examination were satisfactory. Normal colposcopic appearance was represented by original squamous epithelium in 4%, columnar epithelium in 18% and transformation zone in 28%. Abnormal colposcopic findings corresponded to 50% of the cases, distributed in epithelial abnormalities in 52%, followed by vascular pattern in 41% and both (epithelial and vascular pattern) in 7%. Histological exam of cervical biopsy specimen revelead chronic cervicitis in 33%, chronic cervicites associated with human papillomavirus infection in 2.4%, cervical intra-epithelial neoplasia grade 1 in 11%, cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in 2.4% and cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in 1.2%. Univariate analysis was used to correlate the concerning risk factors such as age, menarche, sexual activity onset, interval between menarche and first sexual intercourse, number of sexual partners, smoking and contraceptive method, and cytologic results and no statistically significant correlation was found. Logistic regression modelling was used to determine variables associated with abnormal cytology and pointed up age, menarche and hormonal contraceptive method as relevant factors. Aging one year decreases the probability (30%) of abnormal cytology, as well as, delay in one year in menarche results in reduction (35%) of abnormal cervical cytology. Hormonal contraceptive methods (oral contraceptives and injection) increase the probability of cytologic abnormalities.

1. Introdução

O câncer de colo uterino é a segunda causa de mortalidade feminina no mundo, sendo responsável por aproximadamente 288.000 óbitos anualmente, segundo dados fornecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2003.

A introdução dos programas de rastreamento do câncer cervical nos últimos 50 anos contribuiu de forma significativa para o declínio de suas incidência e mortalidade. Entretanto, apesar dos benefícios alcançados através da difusão da colpocitologia oncológica no diagnóstico precoce das lesões precursoras, o câncer de colo uterino ainda é problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento (BOSCH *et al.*, 1995; FRANCO *et al.*, 2001).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, estima-se que 510.000 novos casos serão diagnosticados em 2003, acometendo, principalmente, os países em desenvolvimento. As estimativas prevêem a ocorrência de 68.000 novos casos na África, 77.000 na América Latina e 245.000 na Ásia (OMS, 2003). No Brasil, o câncer de colo uterino é a terceira neoplasia maligna mais freqüente na população feminina, representando 10% dos tumores malignos em mulheres. De acordo com estimativas elaboradas pelo Instituto Nacional do Câncer, o número de casos novos e óbitos esperados para o ano de 2003, em todo o país, são,

respectivamente, 16.480 e 4.110. Esses números refletem taxas brutas de incidência e mortalidade de 18,32/1000 e 4,58/1000 (INCA, 2003).

Nas últimas duas décadas, o desenvolvimento e o aprimoramento das técnicas de biologia molecular contribuíram de forma decisiva na identificação do papilomavírus humano (HPV) como principal agente causal na gênese do processo neoplásico, possibilitando a melhor compreensão da história natural do câncer de colo uterino (BOSCH, 2002).

As lesões precursoras e o câncer de colo uterino são afecções que acometem principalmente mulheres adultas, no entanto, tem-se observado aumento do risco de desenvolvimento da neoplasia intra-epitelial cervical em adolescentes com iniciação precoce da atividade sexual (KAHN *et al.*, 1999).

A adolescência é conceituada como fase do desenvolvimento do ser humano situado entre a infância e a idade adulta. Segundo a Organização Mundial da Saúde, esse período é delimitado cronologicamente entre os 10 e 20 anos incompletos (REATO, 2001 apud GEJER; REATO, 2001). Por sua vez, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas define adolescência como o intervalo compreendido entre 10 e 19 anos. Ela é reconhecida como etapa transitória na evolução do indivíduo e caracteriza-se por transformações físicas e psicológicas em busca da identidade adulta (ACOG, 1991).

Nesse processo de maturação, os limites de tempo não obedecem a critérios rígidos, entretanto, sugere-se que essa fase do desenvolvimento

seja dividida cronologicamente, para melhor compreensão, em 3 etapas (REATO, 2001 apud GEJER; REATO, 2001):

- Adolescência inicial: dos 10 aos 13 anos

  Caracteriza-se pelo rápido crescimento e entrada na puberdade.

- Adolescência média: dos 14 aos 16 anos

  Marcada pelo desenvolvimento intelectual e maior valorização do grupo.

- Adolescência final: dos 17 aos 20 anos

  Consolidação das etapas anteriores e ingresso no mundo adulto.

Constituindo aproximadamente 30% da população mundial, no Brasil, estima-se população de 51 milhões de jovens entre 10 e 24 anos (Ministério da Saúde, 2003).

O conhecimento desses dados tem motivado o aprimoramento dos programas de assistência à saúde do adolescente em seus diferentes níveis, visando atender as necessidades e expectativas desse grupo. É inquestionável a necessidade de educação sexual efetiva através de informações objetivas e esclarecedoras dos problemas relacionados ao início cada vez mais precoce da atividade sexual, como a gestação não planejada e a ocorrência de doenças sexualmente transmissíveis (DST), destacando-se a infecção genital pelo HPV, reconhecida, atualmente, como a mais comum entre adolescentes e jovens nos Estados Unidos, com prevalência que varia de 30% a 50% (Ho *et al.*, 1998; MOSCICKI *et al.*, 1998).

A etapa inicial da patogênese cervical ocorre a partir da inoculação do HPV durante a relação sexual com pessoas infectadas pelo vírus. O HPV é organismo intracelular obrigatório que apresenta tropismo por células metabolicamente ativas. Ao penetrar nas células, o vírus perde seu invólucro protéico e o seu genoma atinge o núcleo da célula hospedeira. O DNA viral pode ser encontrado na forma episomal, em lesões intra-epiteliais de baixo grau, ou integrado ao DNA do hospedeiro, nas lesões de maior gravidade (HANDSFIELD, 1997).

A maioria das infecções pelo HPV apresenta caráter transitório, sendo eliminada, no decurso de alguns meses, em até 80% dos casos (EVANDER *et al.*, 1995; HO *et al.*, 1998; FRANCO *et al.*, 1999). Entretanto, acredita-se que a infecção persistente pelo HPV favoreça o desenvolvimento de lesão intra-epitelial escamosa de maior gravidade (KOUSTKY *et al.*, 1992; MOSCICKI *et al.*, 1998). Considerando-se esses dados, estudos publicados na literatura têm destacado a importância da coleta periódica da colpocitologia oncológica em adolescentes sexualmente ativas, objetivando-se o diagnóstico precoce das lesões pré-neoplásicas e do câncer de colo uterino.

FERGUSON (1961) publica estudo pioneiro demonstrando a importância da colpocitologia oncológica em adolescentes sexualmente ativas. Os resultados indicam presença de colpocitologia oncológica alterada, apresentando diferentes graus de severidade, em 77 adolescentes.

Com o objetivo de se avaliar a prevalência da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) em adolescentes sexualmente ativas, SADEGHI *et al.* (1984)

realizam amplo estudo prospectivo com casuística de 194.069 pacientes entre 15 e 19 anos, e verificam prevalência de colpocitologia oncológica alterada (neoplasia intra-epitelial cervical e carcinoma *in situ)* de 1,9%.

MOUNT; PAPILLO (1999) conduzem estudo prospectivo abrangendo a análise de 10.296 colpocitologias oncológicas de adolescentes entre 10 e 19 anos nos Estados Unidos. Os achados demonstram presença de alterações compatíveis com lesão intra-epitelial escamosa em 3,77% da amostra. A análise comparativa com o estudo realizado por SADEGHI *et al.* (1984) revela aumento da prevalência de alterações citológicas compatíveis com lesão intra-epitelial escamosa no decurso de 15 anos.

Não obstante a maioria dos estudos terem sido realizados nos Estados Unidos, BJÖRGE *et al.* (1994) relatam os resultados do programa nacional de rastreamento do câncer de colo uterino na Noruega. Durante um ano, foram analisadas 510.000 colpocitologias oncológicas, sendo que 20.600 foram obtidas de adolescentes entre 15 e 19 anos. Os resultados revelam que não houve diferença significativa quando comparada a prevalência de alterações citológicas compatíveis com NIC 1 entre adolescentes (5%) e mulheres adultas (7%). Contudo, a prevalência de colpocitologia oncológica com NIC 2 e 3 atinge expressiva taxa de 2% em adolescentes. Considerando-se que o propósito do rastreamento é o diagnóstico precoce das lesões pré-neoplásicas, os resultados indicam que as adolescentes constituem importante parcela da população a ser investigada.

No Brasil, TACLA *et al.* (2000) descrevem o resultado de estudo retrospectivo abrangendo a análise de 3.483 esfregaços cérvico-vaginais de adolescentes entre 11 e 19 anos. Verificam ainda que 4,4% da amostra total apresentam colpocitologia oncológica alterada. Em relação aos resultados alterados, 93% correspondem a lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LIE-BG) e 7%, a lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (LIE-AG).

A literatura enfoca a presença da neoplasia intra-epitelial cervical confirmada pela histologia em adolescentes incluindo a NIC 3, que tradicionalmente precede o processo de invasão (GALVIN *et al.*, 1952). Em artigo publicado em 1984, JONES *et al.* relatam taxa de NIC 3 em 22%. Após intervalo de 10 anos, ECONOMOS *et al.* (1994) demonstram, em sua casuística, o diagnóstico de NIC 3 em 13% dos casos.

Vários fatores de risco têm sido vinculados à infecção pelo HPV em adolescentes. Estudos sugerem que o início da atividade sexual, o número de parceiros sexuais, o tabagismo, o uso de anticoncepcional oral e infecção por outros agentes sexualmente transmissíveis são fatores de risco para infecção pelo HPV (MOSCICKI *et al.*, 1989; EDEBIRI, 1990; SHEW *et al.*, 1994).

Além dos fatores de risco, postula-se que o colo uterino de adolescentes apresenta vulnerabilidade biológica à infecção por agentes sexualmente transmissíveis, incluindo o HPV, em virtude da presença de áreas de ectopia e metaplasia imatura na zona de transformação (SINGER, 1975; GOTTARDI *et al.*, 1984).

É válida a lembrança de que a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano tem como conseqüência a presença de ciclos anovulatórios na adolescência. Na ausência da progesterona, o muco cervical não se torna espesso e pode ter reduzida a sua capacidade de atuar como barreira aos agentes sexualmente transmissíveis (KAHN *et al.*, 2002).

Tendo, nesses fatos, os subsídios que justificam a importância do rastreamento das lesões precursoras e do câncer de colo uterino em adolescentes, fica demonstrada a dimensão do desafio, estimulando os diferentes profissionais da saúde na busca de novos conhecimentos que propiciem atendimento global à adolescente.

2. Proposição

O presente estudo, enfocando adolescentes com atividade sexual vaginal, propõe-se a:

- Estabelecer os fatores de risco (idade, menarca, início da atividade sexual, intervalo entre a menarca e a primeira relação sexual, nº de parceiros, tabagismo e método contraceptivo) na infecção pelo HPV.
- Estudar os achados citológicos e colposcópicos.
- Estabelecer a correlação entre os achados citológicos e os fatores de risco da infecção pelo HPV.

3. Revisão da Literatura

Desde os estudos de ZUR HAUSEN, na década de 70, tem-se associado a infecção pelo HPV com o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e com o câncer anogenital (ZUR HAUSEN, 1977). Todavia, foram evidências obtidas a partir de estudos realizados utilizando-se técnicas de biologia molecular que contribuíram efetivamente para a melhor compreensão da atuação do HPV na gênese do processo neoplásico. Atualmente, o papel da infecção pelo HPV no desenvolvimento das lesões precursoras e do câncer de colo uterino está bem estabelecido (SCHIFFMAN; BRINTON, 1993).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado a presença do DNA do HPV em 99,7% dos casos de câncer cervical (WALBOOMERS *et al.*, 1999). BOSCH *et al.* (1995), conduzindo amplo estudo prospectivo envolvendo populações de 22 países, verificam presença do DNA do HPV em 93% das amostras de câncer cervical. A avaliação dos diferentes tipos de HPV revelou que o HPV 16 estava presente em 50% dos casos, seguido do HPV 18 em 14%, HPV 45 em 8% e HPV 31 em 5%. Os diferentes tipos de HPV apresentaram distribuições geográficas variadas, ocorrendo predomínio do HPV 45 no oeste da África e HPV 39 e 59 nas Américas Central e do Sul.

Em concordância com os resultados obtidos por BOSCH (1995), o estudo de 13 casos-controle realizado pela “International Agency for

Research on Cancer" relata presença do HPV 16 em 53% das amostras e HPV 18 em 15%. A distribuição geográfica demonstra predomínio do HPV 16 nas diferentes regiões avaliadas (MUÑOZ, 2000).

A despeito de sua importância na gênese do processo neoplásico, a infecção pelo HPV não é fator suficiente para desencadear a patogênese cervical. Faz-se necessária a presença de outros fatores que atuem concomitantemente (SCHIFFMAN; BRINTON, 1995; MUÑOZ, 2000).

A infecção pelo HPV ocorre principalmente através do contato sexual com indivíduos infectados (LEY *et al.*, 1991; HILDESHEIM *et al.*, 1993). É considerada doença sexualmente transmissível com pico de incidência entre 16 e 25 anos, sugerindo que a infecção ocorre logo após a iniciação sexual (SCHIFFMAN, 1992).

A maioria das infecções apresenta-se na forma transitória. Acredita-se que a progressão para lesões pré-neoplásicas e câncer de colo uterino resulte da persistência viral associada a co-fatores que facilitem a evolução da lesão (FRANCO *et al.*, 2001).

Na literatura, vários autores avaliaram a taxa de regressão espontânea da infecção pelo HPV. Os resultados obtidos são variados em virtude das diferentes técnicas utilizadas para análise das amostras (ÖSTOR, 1993; EVANDER *et al.*, 1995; CHENOY *et al.*, 1996; HO *et al.*, 1998; FRANCO *et al.*, 1999; FALLS, 1999; MOSCICKI *et al.*, 2001).

Com o intuito de avaliar o comportamento da infecção pelo HPV em jovens, EVANDER *et al.* (1995) analisam 276 jovens entre 19 e 25 anos,

utilizando a técnica de reação de polimerase em cadeia (PCR) para caracterizar a persistência e regressão viral. Verificam que a prevalência inicial da infecção pelo HPV foi de 21%. No decorrer do estudo, constatam regressão da infecção em 80% e persistência em 3,4% dos casos.

HO *et al.* (1998) avaliam, prospectivamente, 608 universitárias pelo método de PCR e Southern blot, em intervalos de 6 meses, e colpocitologia oncológica anual durante 3 anos. Concluem que a eliminação viral estava relacionada à duração da infecção, ou seja, quanto mais recente a aquisição do HPV, maior a probabilidade de eliminação viral, conforme demonstram os resultados. Verificam que a eliminação do vírus ocorreu em 31% nos primeiros 6 meses, 39% nos subseqüentes 6 meses, reduzindo-se expressivamente para 11%, considerando-se o intervalo entre 12 e 18 meses após início da infecção.

As taxas de aquisição e eliminação viral também foram motivo de estudo de FRANCO *et al.* (1999). Ao acompanharem prospectivamente 1425 mulheres, verificam diferenças na duração média da infecção pelo HPV do tipo oncogênico (8,2 meses) e não oncogênico (13,5 meses), assim como nas taxas de regressão viral de 9,5% (oncogênico) e 12,2% (não oncogênico). Outros autores relatam taxas de regressão espontânea que variam de 33% a 75,3% (ÖSTOR, 1993; CHENOY *et al.*, 1996; FALLS, 1999).

Apesar do mecanismo que promove a persistência e desencadeia a progressão da infecção pelo HPV permanecer incerto, foi demonstrada a

evolução para lesões intra-epiteliais escamosas de baixo e alto grau (NASSIEL *et al.*, 1986; ÖSTOR, 1993).

MOSCICKI *et al.* (2001) observam associação entre infecção persistente pelo HPV e desenvolvimento de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau. Constatam que a persistência de algum tipo específico de HPV por um ano, eleva o risco relativo de infecção em 2,27 vezes (95% CI 1,86 – 2,78).

A propósito da alta taxa de regressão da lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau, existe o risco de progressão para alterações de maior gravidade. Baseado em evidências obtidas através de estudos da biologia molecular e celular, postula-se que a integração do DNA viral ao genoma celular desempenhe importante papel na progressão das lesões cervicais. Sugere-se que o efeito oncogênico promovido pelo HPV seja conseqüência da interação de proteínas produzidas a partir dos genes virais E6 e E7 que atuam inibindo as proteínas originárias dos genes supressores tumorais p53 e pRB (DYSON *et al.*, 1989; WERNESS *et al.*, 1990).

RICHART e BARRON (1969), estudando o comportamento das lesões precursoras do colo uterino, observam taxa de progressão de 20,3% das lesões conhecidas como displasia leve para displasia grave. Enquanto NASIELL *et al.* (1986) constatam evolução da NIC 1 para NIC 3 ou câncer invasivo em 16%, em intervalo de 4 anos.

O estudo de KOUTSKY *et al.* (1992) reforça a importância da infecção persistente pelo HPV na progressão das lesões precursoras. Verificam que a

evolução para lesão intra-epitelial escamosa de alto grau ocorre em 28% das mulheres, no período de 2 anos.

Já MOSCICKI *et al.* (1998), avaliando amostra de 618 adolescentes em 2 anos, observam desenvolvimento da lesão intra-epitelial escamosa de alto grau em 5% dos casos. Esse estudo demonstra também que o risco de progressão para lesão intra-epitelial escamosa de alto grau aumenta principalmente com a persistência dos tipos de alto risco, reforçando a teoria que estabelece a conexão entre infecção persistente e desenvolvimento de lesões precursoras e câncer cervical.

O estado imunológico, especialmente a imunidade celular, parece estar estreitamente relacionado ao controle da infecção pelo HPV. EDELMAN *et al.* (1999), analisando 271 jovens entre 13 e 22 anos, verificam que jovens imunodeprimidas apresentam persistência da colpocitologia oncológica alterada em 78,6%, enquanto que, em mulheres hígidas, a taxa observada é de 27,5%.

COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA

Em 1943, PAPANICOLAOU e TRAUT introduziram a colpocitologia oncológica que passou a ser o método mais utilizado e divulgado na detecção de alterações neoplásicas cervicais.

Nos últimos 50 anos, em conseqüência da expansão dos programas de rastreamento, tem-se observado declínio das taxas de mortalidade pelo

câncer de colo uterino em aproximadamente 50% a 70% (KOSS, 1989). Embora seja método que propicie o diagnóstico precoce das lesões precursoras, podem ocorrer resultados falsos-negativo e falsos-positivo. A taxa de resultado falso-negativo pode variar de 20% a 30%, justificando, parcialmente, a persistência da alta incidência de câncer cervical, inclusive nos países em que os programas de rastreamento têm ampla cobertura da população (WILLIAMS, 1996). Por sua vez, a infecção por *Trichomonas vaginalis* ou *herpes vírus simples* pode induzir alterações celulares que mimetizam células neoplásicas, acarretando aumento na taxa de falsos-positivo que varia de 5% a 70% (SHERMAN *et al.*, 1994). A falta de características morfológicas definidas que possibilitem a distinção entre reação reparadora ou inflamatória e alterações induzidas pela infecção pelo HPV também contribui com aproximadamente 60% a 80% dos achados citológicos alterados (MANOS *et al.*, 1999).

A descrição das alterações coilocitóticas, sugerindo o possível papel destas células na gênese do carcinoma de colo uterino, remonta aos relatos de KOSS *et al.*, em 1956.

Posteriormente, MEISELS; FORTIN (1976) e PUROLA; SAVIA (1977) concluem que o efeito citopático induzido pela infecção pelo HPV corresponde aos achados descritos anteriormente por KOSS.

Com a melhor compreensão da história natural do câncer de colo uterino e as dificuldades em adaptar os novos conceitos à classificação proposta por PAPANICOLAOU, foi introduzido, em 1998, o Sistema de

Bethesda, posteriormente atualizado em 2001 (SOLOMON *et al.*, 2002) (APÊNDICE 1).

Numerosos estudos na literatura demonstram a importância da colpocitologia oncológica no diagnóstico precoce de alterações pré-neoplásicas do colo uterino (FERGUSON, 1961; KAUFMAN *et al.*, 1970; WALLACE; SLANKARD, 1972; SNYDER *et al.*, 1975; FELDMAN *et al.*, 1976; HEIN *et al.*, 1977; JONES *et al.*, 1984; SADEGHI *et al.*, 1984; ECONOMOS *et al.*, 1994; HASSAN *et al.*, 1997; MOUNT; PAPILLO, 1999; TACLA *et al.,* 2000; SIMSIR *et al.*, 2002).

FERGUSON (1961) foi o primeiro a ressaltar a importância da coleta sistemática da colpocitologia oncológica em adolescentes sexualmente ativas. Em sua casuística de 1500 esfregaços cérvico-vaginais alterados, jovens com idade inferior a 19 anos representam 5% dos achados anormais. Segundo o autor, o exame anatomopatológico revela presença de 20 casos de displasia e 10 casos de carcinoma intra-epitelial de colo uterino.

KAUFMAN *et al.* (1970), analisando 10.246 colpocitologias oncológicas de adolescentes entre 13 e 19 anos, verificam displasia moderada em 175 casos, displasia grave em 45 e 13 casos de alterações sugestivas de carcinoma de células escamosas *in situ*. Prosseguindo-se a investigação, a análise histológica diagnostica quatro casos de carcinoma *in situ* e 11 de displasia grave.

WALLACE; SLANKARD (1972) avaliam as alterações citológicas de 7.520 adolescentes sexualmente ativas no intervalo de 5 anos, e verificam a

presença de carcinoma *in situ* em 12 casos e displasia cervical em 32 confirmados pela histologia.

Diante da importância da colpocitologia oncológica no diagnóstico precoce das lesões precursoras do câncer de colo uterino em adolescentes, SNYDER *et al.* (1975) avaliam 247 jovens com idade inferior a 22 anos. Os resultados revelam 62 casos de displasia leve ou moderada, 8 de displasia grave e 3 de carcinoma *in situ*, resultando em prevalência de displasia de 2,7/1000 mulheres.

Em 1976, FELDMAN *et al.* constatam que 20,7% da amostra total da colpocitologia oncológica foram atribuídas a jovens entre 13 e 19 anos. As alterações citológicas compatíveis com displasia nos seus diferentes graus representam 7% dos casos. A interpretação dos dados revela prevalência de displasia de 18,8/1000 mulheres.

HEIN *et al.* (1977), avaliando 403 adolescentes entre 12 e 16 anos, observam alterações citológicas em 3,5% dos casos. Considerando-se que todas as pacientes eram assintomáticas, cumpre destacar mais uma vez a relevância da colpocitologia oncológica como método de rastreamento do câncer de colo uterino.

Em 1984, JONES *et al.* estudam 293 pacientes entre 15 e 19 anos com colpocitologia oncológica alterada e confirmam a presença de NIC 3, reconhecida como lesão que antecede a invasão, em adolescentes.

Foi verificado que a aplicação de propedêutica diagnóstica específica (colposcopia, biópsia de colo uterino e exame histológico) permite

estabelecer os seguintes diagnósticos: 14% de alterações benignas, 42% de NIC 1, 22% de NIC 2 e 22% de NIC 3.

Já, SADEGHI *et al.* (1984) publicam os resultados de estudo prospectivo abrangendo a análise de 194.069 colpocitologias oncológicas de adolescentes entre 15 e 19 anos. Verificam que a neoplasia intra-epitelial cervical em seus diferentes graus de severidade estava presente em 3.651 amostras, perfazendo prevalência de citologia alterada de 18,8/1000. O exame histológico realizado em 424 casos demonstra prevalência de displasia e carcinoma *in situ* de 13,3/1000. Considerando-se apenas os 60 casos de carcinoma *in situ*, determinou-se taxa de prevalência de 2,6/1000.

Em 1994, ECONOMOS *et al.* analisam casuística de 315 colpocitologias oncológicas de adolescentes entre 14 e 19 anos. Os resultados confirmam a presença de lesão intra-epitelial de baixo (LIE-BG) e de alto grau (LIE-AG) histológico em, respectivamente, 62% e 38% dos casos.

Estudo realizado por HASSAN *et al.* (1997) avalia 2.453 adolescentes entre 13 e 19 anos, no período de 6 anos. Os achados citológicos demonstram alterações celulares benignas por processo inflamatório em 96,2% da amostra e anormalidades citológicas em 3,8%, distribuídas em alterações compatíveis com infecção pelo HPV em 2,5%, NIC 1 em 1,0% e N IC 2 em 0,3%.

MOUNT; PAPILLO (1999), buscando avaliar a prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas na população adolescente dos Estados Unidos,

conduzem amplo estudo prospectivo com 10.296 colpocitologias oncológicas de jovens entre 15 e 19 anos. Os resultados demonstram a presença de achados anormais em 3,77% (388) da amostra, dos quais 66% estão relacionados a alterações compatíveis com lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau. Embora a alteração seja considerada de menor gravidade, com taxa de regressão espontânea de até 80%, deve-se destacar seu significado clínico, porque ela eleva o risco relativo de desenvolvimento de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau nessa população (SOUTER; FLETCH, 1994).

Em outro estudo, TACLA *et al.* (2000) avaliam 3.483 colpocitologias oncológicas de adolescentes entre 11 e 19 anos, constatando prevalência de alterações citológicas de 4,4%. A análise das citologias alteradas demonstra alterações compatíveis com lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau em 93% da amostra e 7% de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau . Em 101 casos, o exame anatomopatológico de material de colo uterino obtido por biópsia apresentou HPV em 44,5%, NIC 1 em 37,6% e NIC 2 em 5,0%.

Recentemente, SIMSIR *et al.* (2002), analisando os achados citológicos de 524 adolescentes entre 13 e 19 anos, relatam prevalência de alterações citológicas em 29%. Salientam que, apesar da elevada prevalência, as alterações citológicas observadas são de menor gravidade, perfazendo relação de LIE-BG e LIE-AG de 68:1. Esse estudo demonstra que o diagnóstico citológico de ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) em adolescentes merece enfoque especial. Verificam que 30% das citologias com ASCUS evoluem para LIE-AG durante o seguimento.

A presença de alterações citológicas foi analisada na presença de condições especiais, como situações de imunossupressão induzidas por infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), uso de corticosteróides e doenças crônicas. Baseado nessa premissa, EDELMAN *et al.* (1999) examinam 271 jovens entre 13 e 22 anos e observam ASCUS em 12,2%, LIE-BG em 7,7% e LIE-AB em 0,7%. Em relação ao diagnóstico citológico de ASCUS, verificam que 30% dos casos evoluem para lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau, corroborando outros estudos na literatura que demonstram taxa de progressão de 34,7% a 66,7% (RADER *et al.*, 1997; YANG *et al.*, 1997). Observam também que essas condições determinam a persistência da alteração citológica em 78,6% dos casos, comparada a 27,5% em jovens hígidas.

COLPOSCOPIA

Em virtude da necessidade de um método óptico que auxiliasse no diagnóstico do câncer de colo uterino na sua fase inicial, Hinselmann, em 1925, idealizou e produziu o primeiro colposcópio, aparelho que permite identificar, delimitar e diagnosticar os aspectos normais e anormais das mucosas do trato genital inferior (MOSSETTI; DE PALO, 1996).

A partir da introdução da técnica colposcópica, Hinselmann reconheceu e descreveu imagens freqüentemente associadas ao carcinoma invasor denominadas de “áreas matrizes”, termo que posteriormente foi

substituído por zona de transformação anormal (MOSSETTI; DE PALO, 1996).

Porém, apesar dos benefícios, a aceitação da colposcopia como importante método diagnóstico das lesões pré-neoplásicas e câncer de colo uterino encontrou resistências que dificultaram sua difusão. Somente a partir da década de 70, com o esclarecimento de suas possibilidades diagnósticas e aplicabilidade clínica, tornou-se instrumento indispensável na avaliação das patologias do trato genital inferior (MOSSETI; DE PALO, 1996).

Vários autores comprovaram as vantagens da associação da colpocitologia oncológica a colposcopia e publicaram seus resultados divulgando o benefício da simultaneidade de tais exames (NAVRATIL *et al.*, 1958; LIMBURG, 1958; SALVATORE *et al.*, 1978).

A terminologia colposcópica introduzida por Hinselmann foi revisada e atualizada no decorrer dos anos. Sua primeira revisão aconteceu no 2º. Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia em Graz, na Áustria, em 1975 (STAFL, 1976). Em 1990, durante o 7º. Congresso Mundial em Roma, foi aperfeiçoada com a introdução do sistema de graduação que classifica as imagens colposcópicas em “alterações menores e maiores”, baseando-se no aspecto da superfície da lesão, se regular ou irregular; no grau de aceto-reatividade do epitélio; na regularidade ou irregularidade dos vasos; delicadeza ou aspereza do calibre dos vasos; presença de padrão regular ou irregular do mosaico e pontilhado; presença de bordas definidas ou indefinidas da lesão (DE PALO, 2000). No 11º. Congresso Mundial em

Barcelona, em 2002, a classificação foi novamente revisada e atualizada (WALKER *et al.*, 2003).

A colposcopia apresenta sensibilidade superior a 90%, apesar da baixa especificidade inferior a 50% (HOPPMAN *et al.*, 1995). Atualmente, é parte fundamental na avaliação de mulheres que apresentam colpocitologia oncológica alterada (DIAKOMANOLIS, 2000).

A adolescência é período acompanhado por intensas transformações físicas que também podem ser observadas no colo uterino. Acredita-se que nesse período, em conseqüência das significativas alterações hormonais decorrentes da puberdade, ocorre eversão do epitélio endocervical com exposição das células colunares na ectocérvice, originando a ectopia, que resulta do reposicionamento da junção escamocolunar. A menarca desencadeia mudanças no ambiente vaginal, determinando a diminuição no pH da vagina e estimulando a metaplasia que determina a formação da zona de transformação, região reconhecida como local em que se iniciam as lesões precursoras do carcinoma cervical (JORDAN; SINGER, 1976 apud JACOBSON *et al.*, 2000) (ANEXO A, FIGURA 1).

O processo metaplásico ativo ocorre em diferentes fases da vida da mulher, como durante o desenvolvimento fetal tardio, adolescência e gestação, tornando o epitélio mais suscetível a mutações causadas por agentes extrínsecos (COPPLESON *et al.*, 1994). Segundo JACOBSON *et al.* (1999), o uso pregresso ou atual de anticoncepcional oral estimula o aumento da zona de transformação.

SINGER (1975), avaliando o colo uterino nas diferentes etapas da vida da mulher, destaca a presença de extensas áreas de epitélio colunar na ectocérvice de adolescentes. Ao comparar os achados colposcópicos de adolescentes virgens e sexualmente ativas, observa preponderância de áreas de epitélio metaplásico imaturo no segundo grupo. Baseado em evidências da literatura, sugere-se que as áreas de metaplasia estejam associadas a maior vulnerabilidade a alterações genéticas que resulta em população de células com potencial neoplásico (REAGAN; PATTEN, 1962 apud SINGER, 1975).

Em relação aos aspectos colposcópicos anormais, GOTTARDI *et al.* (1984) demonstram que a presença de zona de transformação atípica faz parte do processo normal de maturação do epitélio cervical após a menarca. Comparando adolescentes sexualmente ativas e inativas, verificam que a zona de transformação atípica é mais freqüente em adolescentes com atividade sexual, indicando uma possível influência da prática sexual no prolongamento do processo de maturação do epitélio atípico. Tendo esse conhecimento como subsídio, sugere-se que a ação de fatores extrínsicos com potencial oncogênico possa desencadear a formação e desenvolvimento de lesões precursoras do câncer de colo uterino (BURGHART; ÖSTOR, 1983).

No Brasil, PAÁL (1974), em tese de doutorado apresentada ao Departamento de Tocoginecologia da Disciplina de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina, estuda as relações entre imagens colposcópicas e atividade sexual em jovens com idade até 18 anos. Relata que as imagens

colposcópicas classe III de Rieper (Zona de transformação com zonas matrizes na periferia; zonas matrizes de pequena extensão, sem relevo, com distância intercapilar pequena e vascularização normal; zonas iodo-negativas) associavam-se de forma significativa com adolescentes acima dos 12 anos e promíscuas.

Outro estudo em nosso meio, avalia a correlação das imagens colposcópicas na presença de neoplasia intra-epitelial cervical confirmada pela histologia em adolescentes. Verificando-se a freqüência dos diferentes achados colposcópicos, observa-se epitélio acetobranco em 13% dos casos, mosaico em 6%, pontilhado em 2,6%, área iodo-negativa em 22% e achados vários em 100% (TUBAKI *et al.*, 2002) (ANEXO A, FIGURAS 2, 3, 4 e 5).

BIOLOGIA MOLECULAR

A aplicação de técnicas de biologia molecular nos estudos epidemiológicos da infecção pelo HPV fundamenta-se, na sua maior acurácia, em detectar seqüências de DNA viral. Existem duas categorias de métodos utilizados nos estudos: os que identificam o DNA viral diretamente como o Southern blot, dot-blot, Virapap, hibridização *in situ* e captura híbrida e aqueles que detectam a amplificação da seqüência de DNA como a PCR (SCHIFFMAN; BRINTON, 1995).

O aperfeiçoamento e conseqüente aumento da sensibilidade dos métodos de biologia molecular contribuíram para o aumento da detecção do

DNA do HPV. Historicamente, nos início dos anos 80, com a introdução da técnica de Southern blot, identificava-se aproximadamente 40% a 70% das infecções. Os avanços alcançados com a tecnologia da PCR elevaram o diagnóstico para 70% a 90% (BOSCH, 2002).

Com o intuito de avaliar a prevalência da infecção pelo HPV em jovens, EVANDER *et al.* (1995) utilizam o método da PCR para identificar o DNA viral. Os resultados indicam prevalência da infecção pelo HPV de 21%, sendo o tipo mais freqüentemente envolvido o 16.

MARTINEZ *et al.* (1988), utilizando o método de Southern blot, analisam casuística de 89 adolescentes entre 13 e 19 anos. Verificam a presença do DNA do HPV concomitantemente às alterações citológicas em 48% dos casos e em 3% dos achados citológicos normais.

Por sua vez, ROSENFELD *et al.* (1989) avaliam a prevalência de infecção pelo HPV em 249 jovens entre 13 e 21 anos, utilizando a técnica de Southern blot, e constatam presença do DNA do HPV em 38,2%. Os resultados desse estudo revelam correlação direta entre infecção pelo HPV e número de parceiros sexuais. A análise comparativa demonstra prevalência de 54% na presença de múltiplos parceiros e redução para 34% com único parceiro.

MOSCICKI *et al.* (1990) relatam prevalência de infecção pelo HPV através do método de dot-blot de 15%, sendo observada positividade para pelo menos um dos tipos oncogênicos (16,18,31,33,35) em 60% dessas adolescentes.

Utilizando-se o método de Virapap, JAMISON *et al.* (1995) verificam prevalência de infecção pelo HPV de 15,6%. À semelhança de outros autores, encontra-se associação entre o número de parceiros sexuais e infecção, observando risco relativo de 2,7 vezes maior em adolescentes com dois ou mais parceiros.

A prevalência da infecção pelo HPV foi avaliada em adolescentes com HIV empregando-se a técnica da PCR. Verificou,-se taxa de 70,7% e risco de infecção aumentado em 3,3 vezes (95% CI 1,6 – 6,7) quando comparada a jovens hígidas (MOSCICKI *et al.*, 2000).

FATORES DE RISCO

Vários fatores de risco têm sido enumerados como potencialmente relevantes na gênese do processo neoplásico como o número de parceiros sexuais, início da atividade sexual, tabagismo e infecções por outros agentes infecciosos (MOSCICKI *et al.*, 1989; WINKELSTEIN, 1990; SCHIFFMAN; BRINTON, 1995; DALING *et al.*, 1996).

Atividade sexual

Estudos epidemiológicos conduzidos nos últimos 30 anos têm associado parâmetros relacionados à atividade sexual como um dos principais fatores de risco para infecção pelo HPV e câncer de colo uterino (FRANCO *et al.*, 2001).

O reconhecimento da idade da primeira relação sexual como fator de risco para infecção pelo HPV reflete a predisposição da imaturidade do colo uterino das adolescentes à ação de agentes sexualmente transmissíveis (SHEW *et al*.; 1994; KAHN *et al*., 2002).

O conhecimento das etapas do desenvolvimento embriológico do trato genital inferior justifica a hipótese de vulnerabilidade biológica elaborada por alguns autores (SINGER, 1975; EDEBIRI, 1990; GOTTARDI *et al*., 1984).

O colo uterino e a vagina originam-se a partir da fusão das terminações distais dos ductos de Müller, que são estruturas recobertas por epitélio colunar. Entre a 18ª e 20ª semanas do desenvolvimento intra-uterino, ocorre substituição do epitélio cilíndrico pelo epitélio estratificado escamoso, derivado do endoderma cloacal. Essa etapa geralmente acontece de forma incompleta, resultando na formação da junção escamocolunar que consiste na região de transição entre os epitélios cilíndrico e estratificado escamoso. Na fase final da gestação, inicia-se o processo de metaplasia escamosa, originando a zona de transformação, que é reconhecida como local em que se iniciam as lesões pré-cancerosas e câncer cervical (CAMPION *et al*., 1995).

A imaturidade fisiológica do colo uterino de adolescentes caracteriza-se pela presença de extensas áreas de ectopia e epitélio metaplásico imaturo. Postula-se que a intensa atividade mitótica das células metaplásicas imaturas possa contribuir para o aumento da suscetibilidade às infecções por agentes sexualmente transmissíveis, incluindo o HPV. Este fato predispõe alterações genéticas que, eventualmente, podem resultar em

células com maior potencial neoplásico (SINGER, 1975; GOTTARDI *et al.*, 1984; EDEBIRI, 1990;).

A possível correlação entre idade da primeira relação sexual e risco de câncer cervical foi elaborada, inicialmente, observando-se que casamentos precoces interferiam positivamente no risco de desenvolvimento da doença (JONES *et al.*, 1958 apud SCHIFFMANN *et al.*, 1995).

DUNCAN *et al.* (1990), avaliando casuística de 2111 mulheres etíopes, verificam alta prevalência de doenças sexualmente transmissíveis em mulheres com atividade sexual anterior a menarca. Os resultados desse estudo indicam que a taxa de câncer de colo uterino foi mais elevada nesse grupo, em conseqüência da iniciação sexual precoce.

EDEBIRI (1990), ao analisar 115 mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical, demonstra que o início da atividade sexual antes dos 18 anos implicava em risco relativo estimado de 3,64 vezes maior quando comparado ao grupo controle. Os resultados reforçam a importância da idade da primeira relação sexual no desenvolvimento de lesões precursoras do câncer de colo uterino.

Esta associação foi confirmada por estudo realizado por SADEGHI *et al.* (1984). A avaliação das características de comportamento sexual de 3.651 adolescentes com colpocitologias oncológicas alteradas permite concluir que existe correlação direta com início de atividade sexual antes dos 15 anos.

MOSCICKI *et al.* (1999) investigam o significado da metaplasia escamosa no desenvolvimento da lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau em jovens, por meio de análise e interpretação de áreas de ectopia e metaplasia. A correlação desses resultados com os achados da colpocitologia oncológica demonstram que o epitélio metaplásico imaturo está diretamente relacionado ao desenvolvimento da mesma. Esse estudo revela que acréscimos de 10% no tamanho da área de metaplasia imatura elevam o risco de desenvolvimento de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau em 3 vezes. Os resultados reforçam os fundamentos elaborados a partir da hipótese de vulnerabilidade das células metaplásicas a danos do DNA e posterior mutação genética.

Baseando-se nessa premissa, SHEW *et al.* (1994) investigam a influência do intervalo entre menarca e primeira relação sexual como fator predisponente para infecção pelo HPV. A análise comparativa de 208 jovens entre 13 e 21 anos com e sem infecção pelo HPV, revela diferença estatisticamente significativa no intervalo entre os grupos estudados. Verificam intervalo médio de 26,6 meses em jovens infectadas pelo HPV e 35,7 meses no grupo controle ($p=0,02$). Relatam que 27% das jovens com infecção pelo HPV apresentaram intervalo entre menarca e primeira relação sexual inferior a 12 meses comparado a 12% do grupo controle.

KAHN *et al.* (2002) demonstram associação do intervalo entre menarca e primeira relação sexual com subseqüente infecção pelo HPV. Observam que intervalos inferiores a quatro anos influenciam o aumento do risco de infecção pelo HPV. A análise de regressão logística constata

associação significante entre os parâmetros estudados. Verificam que a redução em um ano no intervalo entre a menarca e a primeira relação sexual resulta em aumento de 12% no risco de infecção pelo HPV.

A propósito dos estudos apresentados na literatura apontarem a idade da primeira relação sexual como fator de risco para infecção pelo HPV e desenvolvimento das lesões precursoras do câncer de colo uterino, outras pesquisas nesta área demonstraram resultados divergentes (ROSENFELD *et al.*, 1989; MOSCICKI *et al.*, 1990; EVANDER *et al.*, 1995).

MOSCICKI *et al.* (1989), comparando características comportamentais de adolescentes com diagnóstico de neoplasia intra-epitelial cervical e grupo controle, relatam que a idade da primeira relação sexual não representa fator de risco relevante.

Resultados semelhantes foram observados por JAMISON *et al.* (1995) que avaliam casuística de 634 adolescentes entre 12 e 18 anos. Verificaram que a média etária da primeira relação sexual é de 14,6 anos e a análise dos potenciais fatores de risco implicados na infecção pelo HPV não demonstraram desempenho importante da idade da primeira relação sexual.

Conforme estudos descritos anteriormente, BURK *et al.* (1996), avaliando 604 jovens, relatam que a idade da primeira relação sexual não contribuiu de forma significativa com o aumento da infecção pelo HPV.

Parceiros sexuais

A importância do número de parceiros sexuais como fator de risco relacionado à infecção pelo HPV e desenvolvimento do câncer de colo uterino fundamenta-se nos diversos resultados apresentados na literatura.

LEY *et al.* (1991), examinando 467 mulheres entre 17 e 50 anos, demonstram a significativa associação entre número de parceiros sexuais e infecção pelo HPV. A aplicação da análise multivariada, incluindo vários fatores de risco potencialmente relevantes, identifica o número de parceiros como fator independente mais importante. Este estudo demonstra também que, na presença de 10 ou mais parceiros, o risco relativo de infecção pelo HPV eleva-se em 11 vezes.

Estudos abrangendo adolescentes sexualmente ativas relatam que a infecção pelo HPV está estreitamente associada ao número de parceiros sexuais (MOSCICKI *et al.*, 1989). Segundo MOSCICKI *et al.* (1990), adolescentes com infecção pelo HPV apresentam média de quatro a dez parceiros sexuais, enquanto a média do grupo controle é um a três parceiros.

SHEW *et al.* (1994), analisando casuística de 208 jovens entre 13 e 21 anos, verificam que cada novo parceiro sexual acarreta aumento no risco de infecção pelo HPV de 10%.

Esta constatação foi confirmada pelos resultados de JAMISON *et al.* (1995) que relatam risco relativo de infecção pelo HPV de 2,7 vezes (95% CI 1,6 – 4,6) na presença de dois ou mais parceiros. Além da influência do

número de parceiros, o número de relações sexuais no último mês também atua positivamente, aumentando o risco da infecção (BURKETT *et al.*,1992).

BURK *et al.* (1996), investigando o comportamento sexual de 604 jovens universitárias, demonstram a associação do número total de parceiros e número de parceiros nos últimos 6 meses como fatores determinantes do aumento do risco de infecção pelo HPV. Em outro estudo envolvendo jovens universitárias, observa-se que o risco relativo se eleva em 10,1 vezes (95% CI 3,6 – 28,4) quando o número total de parceiros é igual ou superior a seis (HO *et al.*, 1998).

Em 2001, LÜDICKE *et al.*, avaliando 134 jovens entre 14 e 20 anos, verificam associação significativa entre infecção pelo HPV e presença de dois ou mais parceiros ($p < 0,05$).

A despeito das numerosas evidências indicando estreita associação entre os eventos descritos, MOSCICKI *et al.* (2001), avaliando adolescentes entre 13 e 20 anos, não identificam o número de parceiros sexuais como fator de risco relevante.

Tabagismo

O tabagismo tem sido considerado fator de risco para o desenvolvimento da neoplasia intra-epitelial cervical e câncer de colo uterino (BRINTON *et al.*, 1986; WINKELSTEIN, 1990).

Embora o mecanismo exato de atuação não esteja bem estabelecido, postula-se que ele exerça efeito carcinogenético através da ação direita dos

seus metabólitos ou de forma indireta, induzindo imunossupressão local (SZAREWSKI; CUZICK, 1998).

A presença de níveis elevados de nicotina e cotinina no muco cervical de fumantes, assim como a de outros pró-carcinógenos como N-nitrosaminas, sugere a participação do tabagismo como agente carcinogenético no desenvolvimento das lesões precursoras e câncer de colo uterino (SASSON *et al.*, 1985; PROKOPCZYK *et al.*, 1997).

Quanto a sua contribuição no risco de infecção pelo HPV, acredita-se que o tabagismo esteja associado aos comportamentos sexuais da paciente (HILDESHEIM *et al*, 1993).

Numerosos trabalhos na literatura fornecem evidências do efeito carcinogenético do tabagismo em mulheres com infecção pelo HPV (MOSCICKI *et al.*, 1989; SCHIFFMAN *et al.*, 1993; BURK *et al.*, 1996; HILDESHEIM *et al.*, 2001; MOSCICKI *et al.* 2001; SIERRA-TORRES *et al.*, 2003).

SCHIFFMAN *et al.*, em 1993, avaliando a influência do tabagismo no desenvolvimento da neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 e 3 em mulheres com infecção pelo HPV, verificam que o risco relativo de desenvolvimento de NIC 2 e 3 em mulheres fumantes é 3 vezes maior quando comparado às não fumantes.

Resultados similares foram relatados por HILDESHEIM *et al.* (2001), em estudo realizado na Costa Rica. Verificou-se que o risco relativo era 2,3 vezes maior no grupo de tabagistas.

BURK *et al.* (1996), avaliando as características do comportamento sexual e hábitos de 608 universitárias, observam, através da análise de regressão logística, que o tabagismo e a presença de fumantes no mesmo local podem contribuir para o aumento do risco de infecção pelo HPV.

SIERRA-TORRES *et al.* (2003) relatam estudo caso-controle, conduzido concomitantemente nos Estados Unidos e na Venezuela, em que são avaliadas 114 mulheres com infecção pelo HPV e 158 controles. Os resultados demonstram que o tabagismo confere aumento no risco relativo para o desenvolvimento de lesões precursoras e câncer de colo uterino em 2,0 vezes (95% CI 1,2 – 3,5). A incidência do tabagismo, quando distribuída de acordo com o país de origem, foi de 66% nos Estados Unidos e de 50% na Venezuela.

Na adolescência, o tabagismo como fator de risco ainda é considerado controverso porque se postula que há necessidade de um período de latência para que os efeitos carcinogenéticos do fumo sejam efetivos no desenvolvimento das lesões pré-neoplásicas e câncer cervical (WINKELSTEIN, 1990).

Vários estudos envolvendo adolescentes avaliaram a influência do tabagismo como potencial fator de risco da infecção pelo HPV, apresentando resultados conflitantes. MOSCICKI *et al.* (1990) realizam estudo em adolescentes entre 13 e 19 anos e não identificam o tabagismo como fator de risco relevante. Resultados semelhantes foram observados por JAMISON *et al.* (1995) e SHEW *et al.* (1994). Entretanto, outros estudos realizados com adolescentes e jovens demonstram a influência do tabagismo no

desenvolvimento de alterações citológicas compatíveis com lesão intra-epitelial escamosa cervical, assim como da neoplasia intra-epitelial cervical confirmada pela histologia (MOSCICKI *et al.*,1989; MOSCICKI *et al.*, 2001).

Anticoncepcional oral

O uso freqüente de anticoncepcional oral por mulheres sexualmente ativas tem sido considerado co-fator na gênese do processo neoplásico cervical. Todavia, as evidências apresentadas na literatura ainda não permitem afirmar correlação definitiva entre eles em virtude dos resultados observados serem controversos. Visando esclarecer a presença ou ausência desta relação, vários estudos têm sido conduzidos em diferentes populações, com o intuito de compreender a associação dos hormônios esteróides com a infecção pelo HPV e conseqüente desenvolvimento do câncer cervical (BOSCH *et al.*, 2002).

Os hormônios esteróides constituem grupo heterogêneo de compostos naturais ou sintéticos que se conectam a receptores intracelulares específicos. O complexo receptor-esteróide liga-se a seqüências específicas do DNA, estimulando a transcrição desse gene. O mecanismo exato pelo qual o hormônio esteróide exerce sua ação carcinogênica ainda é desconhecido. Especula-se que ele possa desencadear o processo neoplásico, assim como acelerar a progressão já instalada. A influência do anticoncepcional oral no risco de infecção pelo HPV ainda não está estabelecida. Acredita-se que as regiões que regulam a

transcrição no DNA viral possuem elementos que se conectam ao hormônio, facilitando ou suprimindo a expressão do gene (BEATO *et al.*, 1996).

THOMAS (1972), tendo como objetivo avaliar o impacto do uso do anticoncepcional oral no desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial cervical e câncer de colo uterino, verifica que não ocorreu aumento do risco da infecção por HPV entre as usuárias de hormônios esteróides. Resultados semelhantes foram obtidos por BOYCE *et al.* (1977) que, analisando casuística de 196 mulheres, não observam aumento da probabilidade do desenvolvimento de carcinoma cervical.

STERN *et al.* (1977) descrevem estudo prospectivo baseado na avaliação de 300 mulheres com displasia cervical, comparando-as a 300 mulheres com colpocitologia oncológica normal. O seguimento é realizado através de exame citológico em intervalos de seis meses, por um período de sete anos. Verificam que, nas mulheres com colpocitologia oncológica normal, o uso de anticoncepcional oral não induz o aparecimento de alterações. No entanto, observam aumento significativo na evolução da displasia para carcinoma *in situ* em mulheres com colpocitologia oncológica alterada que utilizam anticoncepcional oral por mais de seis anos.

VESSEY *et al.* (1983) avaliam a influência dos diferentes métodos contraceptivos no desenvolvimento da neoplasia intra-epitelial escamosa e câncer cervical, comparando mulheres que utilizam anticoncepcional oral e dispositivo intra-uterino. Os resultados desse estudo demonstram que o aparecimento de displasia e carcinoma *in situ* ocorre com maior freqüência no grupo de usuárias de contraceptivo oral.

BERAL *et al.* (1988) analisam os resultados obtidos através do seguimento de 47.000 mulheres por 20 anos. Verificam que a utilização de anticoncepcional oral eleva o risco para carcinoma cervical, sendo observado aumento do risco em quatro vezes quando o tempo de exposição aos hormônios é superior a 10 anos.

ZONDERVAN *et al.* (1996) relatam estudo caso-controle em que 17.000 mulheres acompanhadas por 22 anos. A associação do risco de neoplasia intra-epitelial cervical e uso de anticoncepcional oral é analisada utilizando-se o método de regressão logística. Observam que o risco para neoplasia intra-epitelial cervical, carcinoma *in situ* e carcinoma invasor é, respectivamente, de 1,4; 1,73 e 4,4. Os achados desse estudo sugerem que os possíveis efeitos do anticoncepcional na carcinogênese cervical parecem ser mais efetivos em pacientes que utilizam esse método contraceptivo por pelo menos 2 anos.

Apesar da maioria dos estudos na literatura enfocarem a influência do anticoncepcional oral ao risco de neoplasia intra-epitelial escamosa cervical, LEY *et al.* (1991) verificam que ele também está relacionado ao aumento do risco de infecção pelo HPV.

Em adolescentes, a associação entre método contraceptivo oral com o risco de infecção pelo HPV e com a neoplasia intra-epitelial escamosa cervical não está bem estabelecida, sendo que os resultados observados na literatura são divergentes (MOSCICKI *et al.*, 1990; BURKETT *et al.*, 1992; JAMISON *et al.*, 1995; MOSCICKI *et al.*, 2001).

MOSCICKI *et al.* (1990) relatam que 26% das adolescentes que utilizam o anticoncepcional oral como único método contraceptivo apresentam infecção pelo HPV. Porém, esse mesmo dado perde importância quando analisado em conjunto a outros fatores de risco como número de parceiros sexuais. Relatos semelhantes foram descritos por outros autores na literatura. BURKETT *et al.* (1992) e JAMISON *et al.* (1995) não identificaram o uso de anticoncepcional oral como fator de risco independente para infecção pelo HPV. Além de não ter sido observada influência do anticoncepcional oral, conforme os resultados acima descritos, verificou-se que ele pode desempenhar papel de proteção contra infecções pelo HPV (MOSCICKI *et al.*, 2001).

Estudo comparativo entre adolescentes apresentando neoplasia intra-epitelial cervical e adolescentes hígidas demonstra que o uso de anticoncepcional oral foi efetivo no primeiro grupo (MOSCICKI *et al.*, 1989). O mecanismo através do qual o anticoncepcional oral favorece a infecção pelo HPV não está esclarecido. Especula-se que ele aumente a vulnerabilidade do epitélio cervical às infecções sexualmente transmissíveis. Segundo JACOBSON *et al.* (1999), o anticoncepcional oral promove aumento da zona de transformação, que se caracteriza pela presença das células metaplásicas, reconhecidas pela sua maior suscetibilidade ao HPV.

Agentes infecciosos

Acredita-se que a presença concomitante de outros agentes infecciosos, como a *Chlamydia trachomatis* e *herpes vírus simples tipo 2*,

possa favorecer a infecção pelo HPV (MOSCICKI *et al.*, 1989; DALING *et al.*, 1996).

A infecção pela *Chlamydia trachomatis* é uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns nos Estados Unidos. Estima-se que quatro milhões de pessoas sejam acometidas pela doença anualmente, sendo que 79% das infecções associam-se à população feminina (WASHINGTON *et al.*, 1987).

Estudos demonstram que a infecção pela *Chlamydia trachomatis* é mais prevalente (>5%) em adolescentes (Centers for Disease Control and Prevention, 1993 apud MANGIONE-SMITH *et al.*, 2000). Segundo dados relatados pelo Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos, em 1995, a infecção pela *Chlamydia trachomatis* foi diagnosticada em 4% das adolescentes com idade igual ou inferior a 14 anos, 46% na população entre 15 e 19 anos, 33% das jovens entre 20 e 24 anos e 17% das mulheres com idade superior a 25 anos (Centers for Disease Control and Prevention, 1997 apud MANGIONE-SMITH *et al.*, 2000).

As repercussões da infecção pela *Chlamydia trachomatis,* quando não tratada, incluem o aumento do risco de doença inflamatória pélvica, infertilidade de causa tubárea, algia pélvica crônica, ocorrência de gestação ectópica e infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (JONES *et al.*, 1982, STAMM *et al.*, 1984; SVENSSON *et al.*, 1985). Além das complicações acima referidas, acredita-se que ele possa atuar como co-fator, favorecendo a infecção pelo HPV.

O mecanismo exato através do qual a *Chlamydia trachomatis* favorece a infecção pelo HPV ainda é desconhecido. Especula-se que a erosão na superfície do colo uterino secundária a cervicite provocada pela infecção pela *Chlamydia trachomatis*, resulte na ruptura da barreira mucosa, com conseqüente exposição das células basais do epitélio estratificado escamoso ao HPV (WAHL, 1984).

Estudos na literatura têm descrito a infecção pela *Chlamydia trachomatis* como fator de risco para infecção pelo HPV.

MOSCICKI *et al.* (1989) relatam presença de infecção pela *Chlamydia trachomatis* em 61% das adolescentes com diagnóstico de neoplasia intra-epitelial cervical. Resultados semelhantes foram observados pelos mesmos autores em estudo realizado com população entre 13 e 19 anos. Os fatores de risco associados à infecção pelo HPV incluíam a presença de história de infecção pregressa ou atual pela *Chlamydia trachomatis.* Porém, após correção para uso de anticoncepcional oral, múltiplos parceiros sexuais, menarca e tabagismo, a infecção pela *Chlamydia trachomatis* não contribuiu de forma significativa como fator de risco, sugerindo que ela não atua de modo independente (MOSCICKI *et al.*, 1990).

JAMISON *et al.* (1995) relatam prevalência de infecção pela *Chlamydia trachomatis* de 11%. A análise univariada dos fatores de risco demonstra associação entre infecção pelo HPV e *Chlamydia trachomatis* com risco relativo de 1,9 (95% CI 1,2 – 3,1).

A infecção pelo *herpes vírus simples* tipo 2 tem sido descrita como fator de risco associado ao desenvolvimento de câncer cervical. Acredita-se que infecção primária e secundária pelo *herpes vírus simples*, com conseqüente inflamação e ulceração da superfície cervical, tenha como conseqüência a quebra da barreira mucosa cervical, facilitando acesso do vírus ao interior da célula (DALING *et al.*, 1996).

A avaliação da correlação da infecção pelo *herpes vírus simples* e do HPV não tem sido alvo de muita pesquisa em adolescentes. MOSCICKI *et al.* (2001) identificam, por análise multivariada, a influência do *herpes vírus simples* como fator de risco para infecção incidente pelo HPV.

4. Casuística e Método

4.1. CASUÍSTICA

Foram avaliadas prospectivamente 82 pacientes encaminhadas do Ambulatório de Adolescentes ao Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de junho de 2001 a setembro de 2003. A idade das pacientes variou de 13 a 19 anos, com média etária de 17,7 anos e desvio-padrão de 1,4 anos (ANEXO B).

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ANEXO C).

4.2. MÉTODO

4.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

As pacientes foram selecionadas utilizando-se os seguintes critérios de inclusão:

- Idade inferior a 20 anos.
- Paciente do Ambulatório de Adolescentes, com atividade sexual vaginal, apresentando colpocitologia oncológica alterada ou leucorréia persistente ou antecedente de doença sexualmente transmissível ou alterações no exame ginecológico (ANEXO D).
- Pacientes que consentiram em participar do estudo.

4.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas as adolescentes que apresentaram o critério abaixo relacionado:

- Gestação.

4.2.3. COLETA DE DADOS

Na primeira consulta, após o consentimento livre e esclarecido (ANEXO E), em todas as pacientes foi realizada anamnese (ANEXO F) seguindo-se aplicação da propedêutica diagnóstica específica, baseada na coleta da colpocitologia oncológica, colposcopia e biópsia orientada do colo uterino (ANEXO G). A biópsia foi realizada na presença de imagem colposcópica anormal.

4.2.4. COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA

O esfregaço colpocitológico foi obtido através da coleta de material ectocervical e endocervical com auxílio da espátula de Ayre e escova endocervical, respectivamente. O material coletado foi disposto em camada fina sobre lâmina de vidro e fixado em álcool absoluto; encaminhado à Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da FMUSP; a lâmina foi corada pela técnica de PAPANICOLAOU e TRAUT (1943).

Os resultados dos achados citológicos foram descritos conforme a classificação de Bethesda 2001 (APÊNDICE 1).

4.2.5. COLPOSCOPIA

O exame colposcópico foi realizado utilizando o colposcópio da marca DF Vasconcelos, modelo CP-M7, que permite amplificação da imagem em 6 a 40 vezes. A técnica utilizada para a realização da colposcopia foi:

- Introdução do espéculo vaginal.
- Inspeção da forma e volume do colo uterino e orifício externo, sem preparo.
- Coleta do esfregaço cérvico-vaginal para a colpocitologia oncológica, conforme descrito anteriormente.
- Aplicação do ácido acético a 5% e estudo detalhado da ectocérvice, zona de transformação, terço distal da endocérvice e paredes vaginais. Devido a sua ação coaguladora de proteínas, o ácido acético possibilita a visibilização das áreas com alterações epiteliais que se revelam como imagens colposcópicas anormais.
- Aplicação de solução aquosa iodo-iodetada consituída por iodo metálico, iodeto de potássio e água destilada nas quantidades de 2 g, 4 g e 100 ml, respectivamente, para a realização do teste de SCHILLER, no qual as células contendo glicogênio se coram de marrom escuro (teste negativo) e aquelas sem glicogênio permanecem claras (teste positivo) (CARTIER, 1993).

- Realização da biópsia dirigida pela colposcopia com a pinça de Gaylor-Medina nas regiões com imagens colposcópicas anormais.
- Hemostasia da região biopsiada com gel de percloreto férrico composto por cloreto férrico 5g e veículo q.s.p. 10g, quando necessário.
- Os fragmentos obtidos através da biópsia foram fixados em frascos com formol a 10% em solução fisiológica e encaminhados à Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da FMUSP para exame histológico.

Os achados colposcópicos foram classificados e descritos conforme a Nomenclatura Colposcópica estabelecida no 7º. Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia, em Roma, Itália , 1990 (APÊNDICE 2).

4.2.6. HISTOLOGIA

O material obtido através da biópsia foi fixado em solução de formol a 10%, sendo processado e analisado na Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

A nomenclatura utilizada para descrever as lesões pré-neoplásicas do colo uterino foi aquela proposta por RICHART e BARRON (1969) de Neoplasia Intra-epitelial Cervical nos seus diferentes graus, conforme classificação de DRAKE (1984): NIC 1, NIC 2 e NIC 3.

4.2.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A etapa inicial da análise estatística foi realizada através da descrição geral das variáveis qualitativas e quantitativas, que fornece informações preliminares do conjunto de dados em estudo. As variáveis foram avaliadas segundo o cálculo das medidas descritivas a saber: média, desvio-padrão, assimetria e curtose. Foi realizada a comparação estatística entre os grupos com colpocitologia oncológica normal e alterada das variáveis quantitativas, a saber: idade, menarca, início da atividade sexual, intervalo entre menarca e primeira relação sexual e número de parceiros, utilizando-se o teste t de Student para amostras independentes (AGRESTI, 2002).

A seguir, procedeu-se à análise comparativa das variáveis e os resultados da colpocitologia oncológica previamente classificados em normal e alterado, utilizando-se o teste exato de Fisher (AGRESTI, 2002).

Objetivando-se a análise da associação das diferentes variáveis em relação a colpocitologia oncológica alterada, foi empregada a técnica de regressão logística, que permite avaliar conjuntamente todos os efeitos. Esse tipo de enfoque estatístico possibilita analisar o efeito de cada variável, considerando-se todas as demais variáveis, ou seja, o efeito calculado para uma variável é corrigido pela influência provocada pelas outras. Portanto, é possível avaliar a razão de chances (odds-ratio) de cada variável, considerando-se as outras variáveis. Vale lembrar que, na regressão logística, a análise conjunta das diferentes variáveis pode reduzir a

significância de uma variável considerada importante quando analisada isoladamente (KLEINBAUM *et al*., 2002).

O nível de significância adotado para todos os testes estatísticos foi fixado *a priori* em 5% ($\alpha < 0,05$).

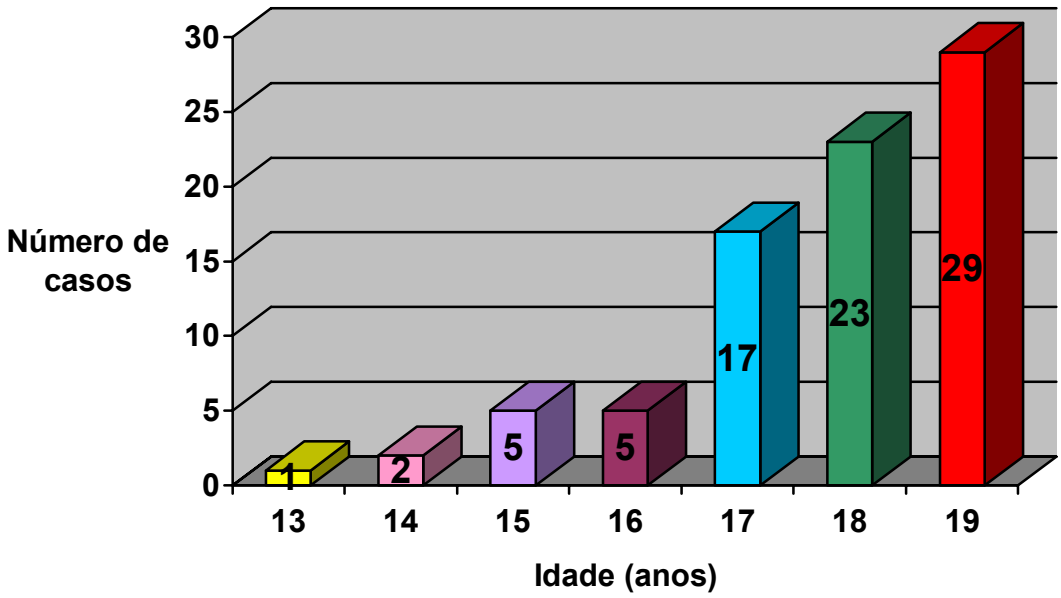
5. Resultados

FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO HPV

1. Idade

A distribuição da população de acordo com a idade das pacientes está representada no gráfico 1.

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS ADOLESCENTES QUANTO À IDADE – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003



2. Comportamento sexual

Os parâmetros relacionados ao comportamento sexual foram avaliados através da medida descritiva das diferentes variáveis independentes, conforme apresentada nas Tabela 1.

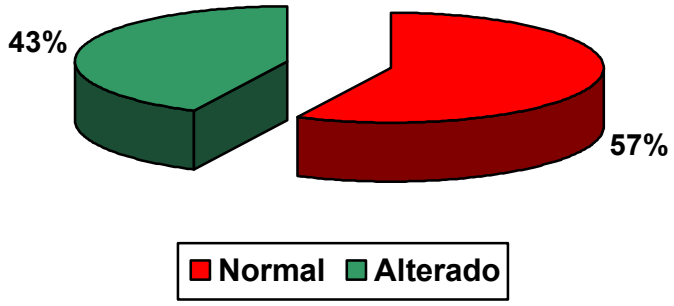
TABELA 1 - MEDIDAS DESCRITIVAS DA MENARCA, INÍCIO DA ATIVIDADE SEXUAL, INTERVALO ENTRE MENARCA E PRIMEIRA RELAÇÃO SEXUAL E NÚMERO DE PARCEIROS – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

VARIÁVEL	*MÉDIA*	DESVIO-PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO
Início da atividade sexual	14,84	1,61	11,00	19,00
Intervalo Menarca/1ª Relação (meses)	29,33	18,20	-12,00	72,00
Número de parceiros	2,76	3,19	1,00	20,00

A média etária do início da atividade sexual foi de 14,84 anos, com desvio-padrão de 1,61. Verificou-se que a média do número de parceiros foi de 2,76 e a média do intervalo entre menarca e primeira relação sexual foi de 29,33 meses.

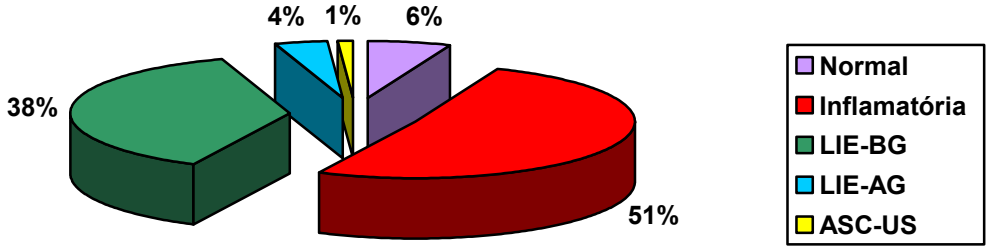
O Gráfico 2 ilustra a distribuição dos resultados da colpocitologia oncológica em 82 adolescentes. Verificou-se que os resultados alterados representaram 43% da amostra enquanto os normais corresponderam a 57%.

GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DAS ADOLESCENTES QUANTO AO RESULTADO DA COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003



O diagnóstico citológico predominante foi o inflamatório em 51% dos casos, seguido da LIE-BG em 38% (Gráfico 3).

GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS CITOLÓGICOS EM 82 ADOLESCENTES – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003



A análise das variáveis idade, menarca, início da atividade sexual, intervalo entre menarca e primeira relação sexual e número de parceiros de segundo o resultado da colpocitologia oncológica está representada na Tabela 2.

TABELA 2 - MEDIDAS DESCRITIVAS DAS VARIÁVEIS IDADE, MENARCA, INÍCIO DA ATIVIDADE SEXUAL, INTERVALO ENTRE MENARCA E PRIMEIRA RELAÇÃO SEXUAL E NÚMERO DE PARCEIROS SEGUNDO RESULTADO DA COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

Colpocitologia Oncológica	Idade (anos)	Menarca (anos)	Início da atividade sexual (anos)	Intervalo Menarca e 1ª Relação (anos)	Número de parceiros
Normal					
Média	18,02	12,66	15,15	2,45	2,70
Desvio-padrão	1,13	1,48	1,47	1,44	2,94
Mínimo	15,00	11,00	13,00	-1,00	1,00
Máximo	19,00	17,00	19,00	6,00	20,00
Assimetria	-1,26	0,83	0,54	0,16	4,68
Curtose	1,22	0,37	-0,15	0,09	26,66
Alterado					
Média	17,23	11,91	14,43	2,41	2,83
Desvio-padrão	1,61	1,58	1,72	1,60	3,54
Mínimo	13,00	9,00	11,00	-1,00	1,00
Máximo	19,00	16,00	18,00	6,00	20,00
Assimetria	-0,89	0,53	-0,13	0,22	3,90
Curtose	0,30	0,15	-0,37	-0,19	17,29
Comparação entre grupos*	p = 0,01 (signif)	p = 0,03 (signif)	p = 0,04 (signif)	p = 0,918 (n.s.)	p = 0,995 (n.s.)

$p < 0,05$ (* teste t de Student)
signif: significante; **n.s.:** não significante.

A representação gráfica das medidas descritivas apresentadas na Tabela 2 estão apresentadas nos Gráficos 4, 5, 6, 7 e 8. A comparação dos resultados demonstrou que houve diferença estatisticamente significante entre as médias de idade, menarca e início da atividade sexual entre os grupos com colpocitologia oncológica normal e alterada. Entretanto, não se observou diferença entre as médias de intervalo entre menarca e primeira relação sexual e número de parceiros.

GRÁFICO 4 - REPRESENTAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DA IDADE DAS ADOLESCENTES DE ACORDO COM RESULTADO DA COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

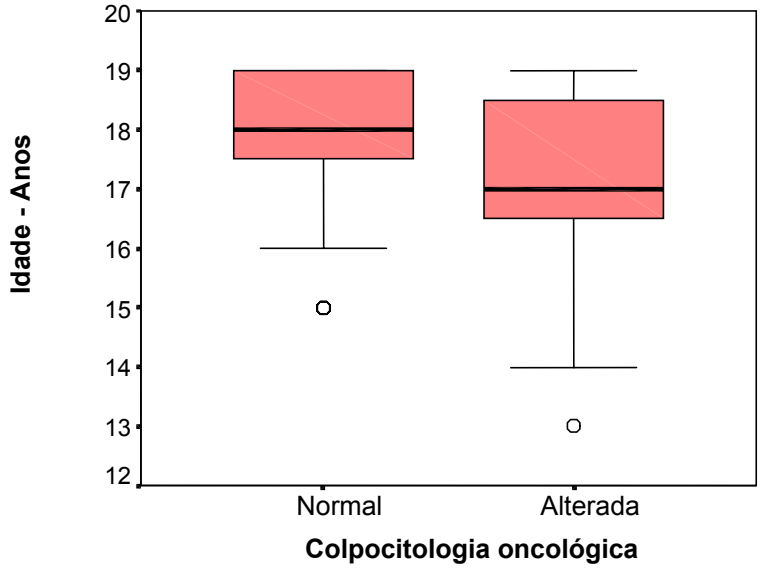


GRÁFICO 5 - REPRESENTAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DA MENARCA DE ACORDO COM RESULTADO COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

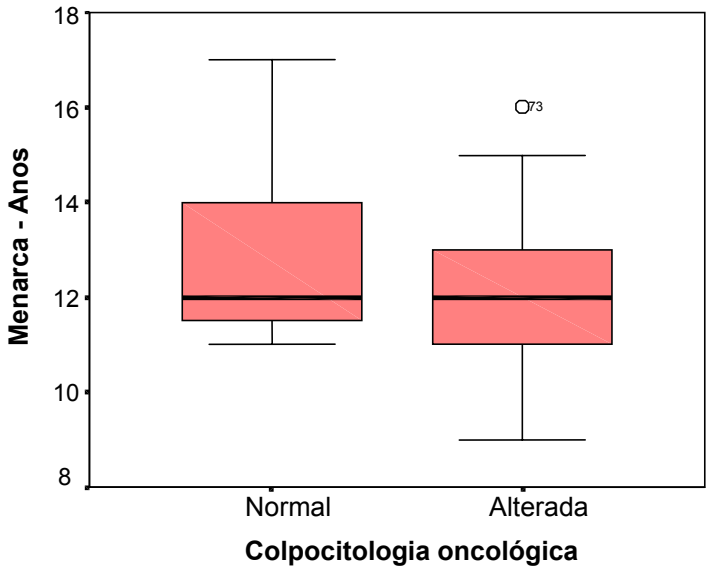


GRÁFICO 6 - REPRESENTAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DA IDADE DO INÍCIO DA ATIVIDADE SEXUAL DE ACORDO COM RESULTADO DA COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

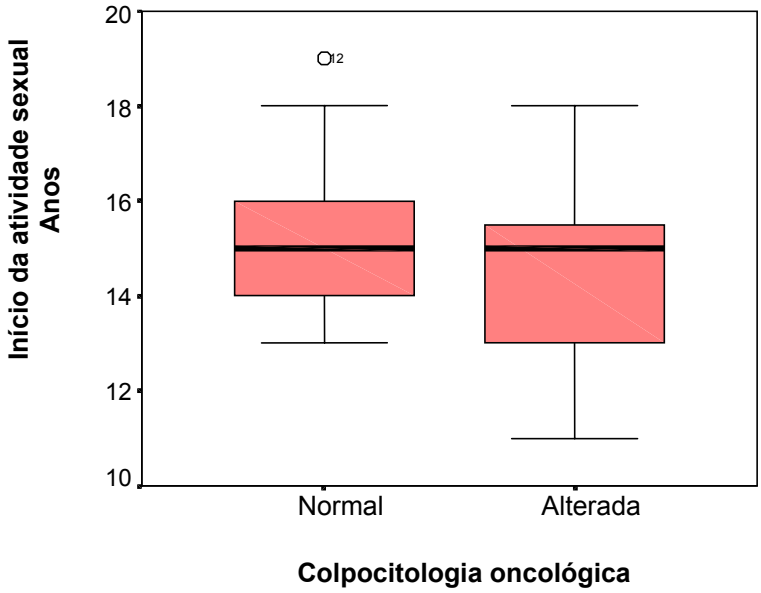


GRÁFICO 7 - REPRESENTAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DO INTERVALO ENTRE MENARCA E PRIMEIRA RELAÇÃO SEXUAL DE ACORDO COM RESULTADO DA COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

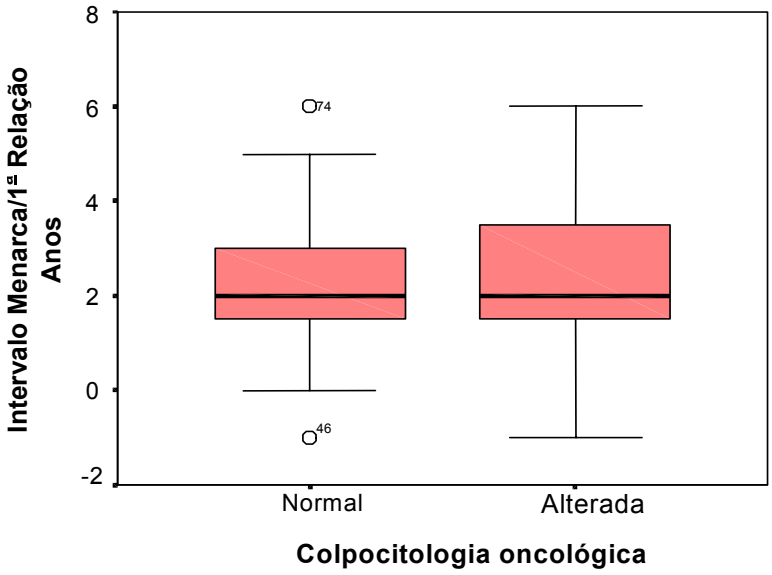
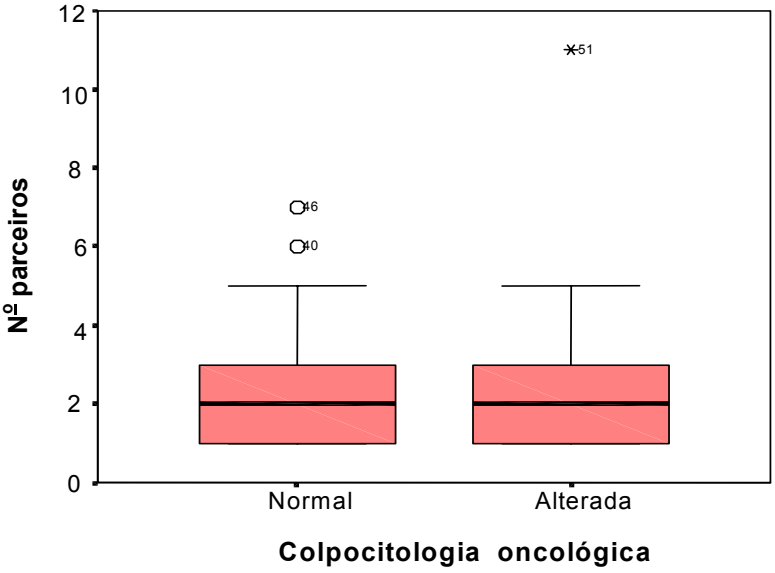


GRÁFICO 8 - REPRESENTAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DO NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS DE ACORDO COM RESULTADO DA COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003



A associação do tabagismo com o desenvolvimento de colpocitologia oncológica alterada foi avaliada através da aplicação do teste exato de Fisher. Os resultados indicaram que não houve diferença estatisticamente significante (Tabela 3).

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DAS ADOLESCENTES QUANTO AO TABAGISMO E COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

Tabagismo	Colpocitologia oncológica		Total
	Normal	Alterada	
Não	40 (85,1%)	26 (74,3%)	66 (81,5%)
Sim	7 (14,9%)	9 (25,7%)	15 (18,5%)
Total	47 (100%)	35 (100%)	82 (100%)

p = 0,390 (teste exato de Fisher)

Em relação ao método contraceptivo, o presente estudo analisou: ACO, condom, injetável e nenhum método contraceptivo. Os resultados indicaram o ACO como método de eleição correspondendo a 39% dos casos, seguido do condom em 34,1%. Entretanto, a análise dos dados demonstrou que nenhum dos métodos interfere no resultado da colpocitologia oncológica (Tabela 4).

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DAS ADOLESCENTES QUANTO AO MÉTODO ANTICONCEPCIONAL (MAC) UTILIZADO E COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

	Colpocitologia oncológica		
	Normal	**Alterada**	
Nenhum	11 (23,4%)	7 (20,0%)	18 (22,0%)
ACO	22 (46,8%)	10 (28,6%)	32 (39,0%)
Injetável	2 (4,3%)	2 (5,7%)	4 (4,9%)

p = 0,218 (teste exato de Fisher)

Quanto a prática de sexo oral e anal e o desenvolvimento de colpocitologia oncológica alterada, verificou-se que não houve associação entre os parâmetros estudados quando aplicado o teste exato de Fisher (Tabelas 5 e 6).

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DAS ADOLESCENTES QUANTO À PRÁTICA DE SEXO ORAL E COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

Sexo Oral	Colpocitologia oncológica		Total
	Normal	Alterada	
Não	35 (74,5%)	21 (60%)	56 (68,3%)
Sim	12 (25,5%)	14 (40%)	26 (31,7%)
Total	47 (100%)	35 (100%)	82 (100%)

p = 0,230 (teste exato de Fisher)

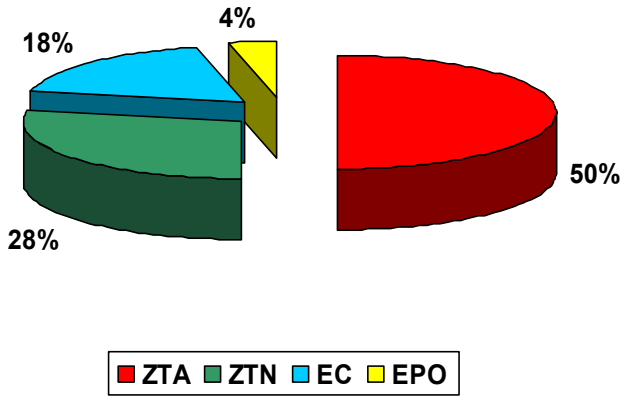
TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DAS ADOLESCENTES QUANTO À PRÁTICA DE SEXO ANAL E COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

Sexo Anal	Colpocitologia oncológica		Total
	Normal	Alterada	
Não	37 (78,7%)	27 (77,1%)	64 (88,9%)
Sim	10 (21,3%)	8 (22,9%)	18 (11,1%)
Total	47 (100%)	35 (100%)	82 (100%)

p = 0,999 (teste exato de Fisher)

A colposcopia foi satisfatória nos 82 casos. Os achados colposcópicos normais e anormais foram visibilizados igualmente em 50% dos casos. Entre os achados normais, observou-se a zona de transformação normal em 28%, seguido do epitélio cilíndrico em 18% e epitélio pavimentoso original em 4% (Gráfico 9).

GRÁFICO 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS E ANORMAIS EM 82 ADOLESCENTES – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003



EC: epitélio cilíndrico; **EPO:** epitélio pavimentoso original; **ZTN:** zona de transformação normal; **ZTA**: zona de transformação anormal.

A correlação entre os achados colposcópicos normais e anormais e o resultado da colpocitologia oncológica está representada na Tabela 7.

TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS COLPOSCÓPICOS DE ACORDO COM A COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

Colpocitologia Oncológica	Achados colposcópicos		Total
	Normal	Anormal	
Normal	2 (4,9%)	3 (7,3%)	5 (6,1%)
Inflamatória	24 (58,5%)	18 (43,9%)	42 (51,2%)
LIE-BG	13 (31,7%)	18 (43,9%)	31 (37,8%)
ASC-US	1 (2,4%)	0 (0%)	1 (1,2%)
LIE-AG	1 (2,4%)	2 (4,9%)	3 (3,7%)
Total	41 (100%)	41 (100%)	82 (100%)

ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; **LIE-AG:** lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; **LIE-BG:** lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau.

As alterações citológicas compatíveis com lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau estavam associadas a presença de epitélio cilíndrico em 5 casos e a zona de transformação normal em 6 (Tabela 8).

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS DE ACORDO COM A COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

	Achados colposcópicos normais		
Normal	1	0	1
LIE-BG	2	5	6
LIE-AG	0	0	1

ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; **LIE-AG:** lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; **LIE-BG:** lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau; **ZTN:** zona de transformação normal.

A associação entre epitélio cilíndrico, zona de transformação normal e epitélio pavimentoso original com o desenvolvimento de colpocitologia oncológica alterada foi avaliada através da aplicação do teste exato de Fisher. Verificou-se que não houve diferença estatisticamente significante entre as variáveis estudadas (Tabela 9, 10 e 11).

TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DAS ADOLESCENTES QUANTO AO EPITÉLIO CILÍNDRICO (Ep. Cilíndrico) E COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

Ep.cilíndrico	Colpocitologia oncológica		Total
	Normal	Alterada	
Não	16 (61,5%)	10 (66,7)	26 (63,4%)
Sim	10 (38,5%)	5 (33,3)	15 (36,6%)
Total	26 (100%)	15 (100%)	41 (100%)

* p = 0,251 (teste exato de Fisher)

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DAS ADOLESCENTES QUANTO A ZONA DE TRANSFORMAÇÃO NORMAL (ZTN) E COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

ZTN	Colpocitologia oncológica		Total
	Normal	Alterada	
Não	11 (42,3%)	7 (46,7%)	18 (44%)
Sim	15 (57,7%)	8 (53,3%)	23 (56%)
Total	26 (100%)	15 (100%)	41 (100%)

* p = 0,246 (teste exato de Fisher)

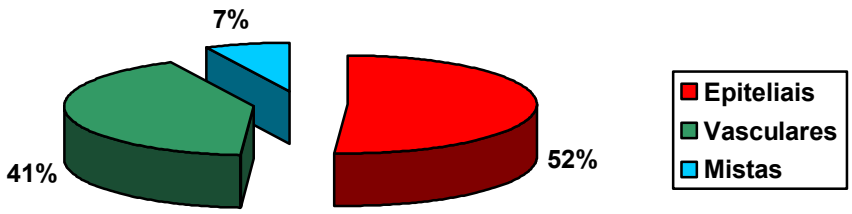
TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DAS ADOLESCENTES QUANTO AO EPITÉLIO PAVIMENTOSO ORIGINAL (EPO) E COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

EPO	Colpocitologia oncológica		Total
	Normal	Alterada	
Não	25 (96,2%)	13 (86,7%)	38 (92,7%)
Sim	1 (3,8%)	2 (13,3%)	3 (7,3%)
Total	26 (100%)	15 (100%)	41 (100%)

* p = 0,256 (teste exato de Fisher)

A avaliação dos achados colposcópicos anormais demonstrou que as alterações epiteliais foram as mais freqüentes, sendo observadas em 52% dos casos, seguida das vasculares em 41% e mistas em 7% (Gráfico 10).

GRÁFICO 10 - DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS (n=41) – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003



A correlação da colpocitologia oncológica com os achados colposcópicos anormais revelou que as alterações citológicas compatíveis com LIE-BG estão associadas a alterações epiteliais em nove casos, vasculares em seis e mistas em três, conforme demonstrado na Tabela 12.

TABELA 12 - DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS DE ACORDO COM A COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

Colpocitologia oncológica	Achados colposcópicos anormais		
	Epiteliais	Vasculares	Mistas
Normal	3	0	0
Inflamatória	7	11	0
LIE-BG	9	6	3
ASC-US	0	0	0
LIE-AG	2	0	0
Total	21	17	3

ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; **LIE-AG:** lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; **LIE-BG:** lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau.

Quanto à associação entre achados colposcópicos anormais e desenvolvimento de colpocitologia oncológica alterada, não foi observada diferença estatisticamente significante (Tabela 13).

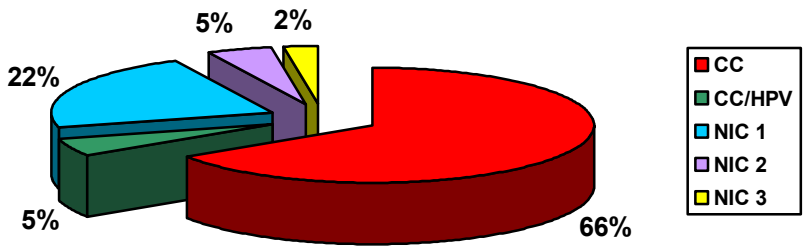
TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DAS ADOLESCENTES QUANTO AOS ACHADOS CITOLÓGICOS ANORMAIS E A COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

ZTA	Colpocitologia oncológica		Total
	Normal	Alterada	
Epitelial	10 (47,6%)	11 (55,0%)	21 (51,2%)
Vascular	11 (52,4%)	6 (30,0%)	17 (41,5%)
Misto	0 (0%)	3 (15,0%)	3 (7,3%)
Total	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)

p = 0,132 (Teste exato de Fisher)

Os resultados do exame anatomopatólogico de material de biópsia de colo uterino em 41 adolescentes que apresentaram zona de transformação anormal podem ser observados no Gráfico 11.

GRÁFICO 11 – DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DO EXAME HISTOLÓGICO DE MATERIAL DE BIÓPSIA DE COLO UTERINO (N=41) – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO DE 2003.



CC: cervicite crônica; **CC/HPV**: cervicite crônica associada à infecção pelo HPV; **NIC 1:** neoplasia intra-epitelial cervical grau 1; **NIC 2:** neoplasia intra-epitelial cervical grau 2; **NIC 3:** neoplasia intra-epitelial cervical grau 3.

A correlação entre exame histológico de material de biópsia de colo uterino e achados colposcópicos anormais pode ser avaliada na Tabela 14.

TABELA 14 - CORRELAÇÃO ENTRE RESULTADO DO EXAME HISTOLÓGICO DE MATERIAL DE BIÓPSIA DE COLO UTERINO E ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

Achados normais	Histologia de material de biópsia de colo uterino					Total
	CC	CC/HPV	NIC 1	NIC 2	NIC 3	
Epitelial	12	1	6	2	0	21
Vascular	14	0	3	0	0	17
Mista	1	1	0	0	1	3
Total	27	2	9	2	1	41

CC: cervicite crônica; **CC/HPV**: cervicite crônica associada à infecção pelo HPV; **NIC 1:** neoplasia intra-epitelial cervical grau 1; **NIC 2:** neoplasia intra-epitelial cervical grau 2; **NIC 3:** neoplasia intra-epitelial cervical grau 3.

O exame anatomopatólogico de material de biópsia de colo uterino revelou nove casos de NIC 1 que estavam associados predominantemente a alterações epiteliais (seis). Na neoplasia intra-epitelial grau 3, observou-se a presença concomitante de alterações epiteliais e vasculares.

Em nosso estudo, foram avaliadas 82 adolescentes. O exame histológico revelou cervicite crônica em 33%, cervicite crônica associada à infecção pelo HPV em 2,4%, NIC 1 em 11%, NIC 2 em 2,4% e NIC 3 em 1,2%.

A correlação do exame anatomopatológico de material de biópsia de colo uterino e colpocitologia oncológica estão demonstrados na Tabela 15.

TABELA 15 - CORRELAÇÃO ENTRE RESULTADO DE EXAME HISTOLÓGICO DE MATERIAL DE BIÓPSIA DE COLO UTERINO E COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA – HCFMUSP – JUNHO 2001 A SETEMBRO 2003

Colpocitologia oncológica	Histologia de material de biópsia de colo uterino					Total
	CC	CC/HPV	NIC 1	NIC 2	NIC 3	
Normal	1	0	1	1	0	3
Inflamatória	15	0	3	0	0	18
LIE-BG	10	2	5	0	1	18
AS-CUS	0	0	0	0	0	0
LIE-AG	1	0	0	1	0	2
Total	27	2	9	2	1	41

CC: cervicite crônica; **CC/HPV**: cervicite crônica associada à infecção pelo HPV; **NIC 1:** neoplasia intra-epitelial cervical grau 1; **NIC 2:** neoplasia intra-epitelial cervical grau 2; **NIC 3:** neoplasia intra-epitelial cervical grau 3; **ASC-US:** células escamosas atípicas de significado indeterminado; **LIE-AG:** lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; **LIE-BG:** lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau.

Concluída a análise descritiva dos dados, foi realizada a análise conjunta das variáveis independentes (idade, menarca, início da atividade sexual, intervalo entre menarca e primeira relação sexual, número de parceiros, tabagismo e método contraceptivo) através do método de regressão logística. Após estudo preliminar de todas as variáveis, os resultados obtidos ao final da análise estão representados na tabela abaixo (Tabela 16).

TABELA 16 - RESULTADOS DA ANÁLISE CONJUNTA DOS DADOS

Parâmetro	Nível descritivo	Odds-ratio	*Intervalo de confiança*	
Idade	0,065	0,695	0,473	1,023
Menarca	0,044	0,662	0,444	0,989
Número de parceiros sexuais	0,342	1,222	0,808	1,847
Anticoncepcional (ACO ou injetável)	0,004	19,214	2,537	145,54
Interação do número de parceiros- anticoncepcional	0,047	0,481	0,234	0,99

Os resultados obtidos a partir da análise conjunta dos diferentes parâmetros indicaram a idade, menarca e uso de método anticoncepcional hormonal como fatores de risco relevantes.

6. Discussão

A infecção genital pelo HPV é considerada a doença sexualmente transmissível mais comum em adolescentes e jovens, com prevalência que varia de 30% a 50% (HO *et al.*, 1998; MOSCICKI *et al.*, 1999; MOSCICKI *et al.*, 1998).

Os estudos epidemiológicos demonstram que a incidência é mais elevada entre 16 e 25 anos, sugerindo que a infecção ocorre freqüentemente logo após o início da atividade sexual. Destacam também, o declínio após os 30 anos, como conseqüência da provável imunidade adquirida a diferentes tipos de HPV, assim como a menor exposição a novos parceiros (SCHIFFMAN; BRINTON, 1995).

Dados divulgados pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos confirmam a importância da colpocitologia oncológica no rastreamento das lesões precursoras e do câncer de colo uterino em mulheres com menos de 30 anos. Os resultados da análise de 31.569 amostras revelam presença de 8,0% de ASCUS, 9,4% de LIE-BG, 2,1% de LIE-AG e menos de 0,1% de alterações compatíveis com carcinoma de células escamosas (Centers for Disease Control and Prevention, 1994 apud KAHN *et al.*, 1999).

Os conhecimentos sobre a história natural da infecção pelo HPV adquiridos até o momento indicam que aproximadamente 70% da população sexualmente ativa tiveram contato com o vírus no decorrer da vida (SYRJANEN *et al.*, 1990). Apesar da alta prevalência, a evolução para o câncer de colo uterino é rara, sugerindo o caráter transitório da infecção pelo HPV e a necessidade de outros co-fatores que auxiliem na carcinogênese cervical (HILDESHEIM *et al.*, 1994; FRANCO *et al.*, 1999).

Na adolescência, a maioria das infecções pelo HPV regride espontaneamente (HILDESHEIM *et al.* 1993, MOSCICKI *et al.*, 1998). No entanto, estudos na literatura têm demonstrado que adolescentes sexualmente ativas apresentam risco aumentado para aquisição do vírus e desenvolvimento de alterações citológicas, que podem eventualmente progredir para carcinoma *in situ* e câncer invasivo (KOUTSKY *et al.*, 1992; HO *et al.*, 1998). Acredita-se que o início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros, antecedentes de DST (doença sexualmente transmissível), tabagismo e a vulnerabilidade biológica do colo uterino das adolescentes contribua para o aumento da suscetibilidade a infecções sexualmente transmissíveis, incluindo o HPV (MOSCICKI *et al.*, 1989; SHEW *et al.*, 1994).

A importância da coleta periódica da colpocitologia oncológica em adolescentes sexualmente ativas pauta-se em diversos relatos na literatura que demonstram taxa elevada de alterações citológicas compatíveis com lesão intra-epitelial escamosa nas adolescentes e, por vezes, superior a observada em mulheres adultas (BJÖRGE *et al.*, 1994; MOUNT; PAPILLO,

1999). Postula-se que muitas das lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau diagnosticadas na fase adulta, possivelmente, advêm de alterações de menor gravidade adquiridas e não detectadas na adolescência (KAHN *et al.*, 2001).

O presente estudo avaliou casuística de 82 adolescentes entre 13 e 19 anos, com média etária de 17,7 anos.

A presença de alterações citológicas sugestivas de malignidade na adolescência foi descrita pela primeira vez na literatura por FERGUSON no início dos anos 60. Desde então, numerosos estudos foram realizados com o intuito de avaliar a prevalência das alterações citológicas em adolescentes sexualmente ativas. Os resultados revelam taxas de alterações citológicas variáveis, todavia sempre indicando valores significativos (WALLACE; SLANKARD, 1972; SNYDER *et al.,* 1975; FELDMAN *et al.*, 1976; HEIN *et al.*, 1977; SADEGHI *et al.*,1984; ECONOMOS *et al.*, 1994; HASSAN *et al.*, 1997; EDELMAN *et al.*, 1999; MOUNT; PAPILLO, 1999; TACLA *et al.*, 2000).

No presente estudo, segundo o Sistema de Bethesda para classificação citológica, verificou-se colpocitologia oncológica normal em 57% e alterada em 43% (LIE-BG em 38%, LIE-AG em 4% e ASC-US em 1%) (SOLOMON *et al.*, 2002). Esses resultados demonstraram que a taxa de citologia alterada observada foi mais elevada em comparação a outros estudos publicados na literatura.

SADEGHI *et al.* (1984) realizam amplo estudo prospectivo com o intuito de avaliar a importância do rastreamento de lesões precursoras do

câncer de colo uterino através da colpocitologia oncológica de rotina. Analisando casuística de 194.069 adolescentes entre 15 e 19 anos, demonstram presença de colpocitologia oncológica anormal em 1,9%, distribuídas em displasia leve e moderada em 1,8% e displasia severa em 0,1%. Verificam, também, que a prevalência de displasia e carcinoma *in situ* aumenta com a idade e observam interessante associação com a idade da primeira relação e número de parceiros. Relatam que a maioria das adolescentes com colpocitologia oncológica alterada iniciaram-se sexualmente antes dos 15 anos e tiveram mais que um parceiro.

Em outro estudo enfocando adolescentes, MOUNT; PAPILLO (1999) analisam 10.296 colpocitologias oncológicas de pacientes entre 10 e 19 anos. O resultados demonstram citologia normal em 70,01%, alterações celulares benignas em 16,6%, ASCUS em 9,75%, AGUS em 0,06% e lesão intra-epitelial escamosa em 3,77%. Quando os resultados citológicos compatíveis com lesão intra-epitelial escamosa são estratificados segundo faixa etária para análise, ou seja, entre 10 e 19 anos e 20 e 29 anos, verificam que a taxa em adolescentes é mais elevada do que em mulheres adultas.

Já SIMSIR *et al.* (2002) relatam prevalência de alterações citológicas compatíveis com lesão intra-epitelial escamosa de 29%. Demonstram LIE-BG em 13%, LIE-AG em 0,2% e ASCUS em 16%. A propósito da incidência mais elevada de alterações citológicas em adolescentes, o grau de severidade das lesões é menor.

As taxas de prevalência mais elevadas sugerem que o motivo determinante pela busca por avaliação médica também pode ser considerado um parâmetro de interferência, conforme relata ACLADIOUS; MANDAL (2000). Analisando duas populações de adolescentes atendidas em serviço distintos, de clínica médica e de ginecológica, verificam que as alterações citológicas correspondem a 4,1% nas clínicas ginecológicas e 1,7% em serviços de clínica geral. Em nossa casuística, todas as pacientes foram encaminhadas ao Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia por apresentarem indicação clínica para realização de investigação mais detalhada e acompanhamento.

Quanto à distribuição dos achados citológicos alterados, foram diagnosticados, em nosso estudo, presença de LIE-BG em 38%, LIE-AG em 4% e ASC-US em 1%. Esses dados demonstraram o predomínio da LIE-BG em adolescentes, estando em acordo com outros relatos na literatura, como o de ECONOMOS *et al.* (1994) que avaliando 315 adolescentes com colpocitologia oncológica alterada, relatam LIE-BG em 62% e LIE-AG em 38%. Em nosso meio, TACLA *et al.*, em 2000, constatam presença de LIE-BG em 93% e LIE-AG em 7% dos casos.

A despeito da alta prevalência de colpocitologia oncológica alterada nas adolescentes, nota-se que o grau de severidade das alterações é menor com relação de 68 LIE-BG:1 LIE-AG, conforme conclui ACLADIOUS; MANDAL (2000).

Quanto à proposta de se analisar os achados colposcópicos normais e correlacioná-los à colpocitologia oncológica, ela fundamenta-se na

hipótese da vulnerabilidade da zona de transformação. Acredita-se que a presença de epitélio glandular e o processo de metaplasia favoreçam a ação de patógenos sexualmente transmissíveis, incluindo o HPV (SINGER, 1975).

Desde os estudos de SINGER, em 1975, tem-se conhecimento do predomínio de epitélio colunar na ectocérvice das adolescentes. As significativas alterações hormonais relacionadas à puberdade promovem mudanças no pH vaginal que desencadeiam o processo de metaplasia escamosa, originando a zona de transformação, tradicionalmente reconhecida como área onde se iniciam os processos neoplásicos (SINGER, 1975).

Nossos resultados, quando analisados pelo teste exato de Fisher, não demonstraram associação entre a presença de epitélio cilíndrico ou zona de transformação normal com a presença de colpocitologia oncológica alterada, conforme descritos nas tabelas 9 e 10. No entanto, na vigência de colpocitologia oncológica compatível com LIE-BG, o epitélio cilíndrico foi visibilizado à colposcopia em 38,5% e a ZTN em 46,1%.

Com o intuito de averiguar esta particularidade, MOSCICKI *et al.* (1989) comparam adolescentes com neoplasia intra-epitelial cervical a grupo controle. Constatam que 80% das adolescentes com diagnóstico de NIC apresentam 20% ou mais da ectocérvice recoberta por epitélio colunar comparado a somente 42% do grupo controle.

Outro estudo realizado por MOSCICKI *et al.* (1999) revela que o aumento em 10% na área referente à zona de transformação, eleva em três

vezes o risco de desenvolvimento de LIE-BG. Essa observação sugere que a imaturidade do epitélio metaplásico contribui de forma significativa no aumento do risco de infecção pelo HPV, refletindo o reconhecido tropismo do HPV por células metabolicamente ativas, normalmente presentes na zona de transformação.

Em relação aos achados colposcópicos anormais, os resultados deste estudo demonstraram a presença de alterações epiteliais em 52%, seguida das alterações vasculares em 41% e alterações mistas em 7%. A correlação entre achados anormais e resultados do exame anatomopatológico de material de biópsia de colo uterino revelaram que as alterações epiteliais estavam associadas à neoplasia intra-epitelial cervical em 38,1%, alterações vasculares em 17,6% e alterações mistas em 33,3%. Estes valores foram inferiores aos observados por TUBAKI *et al.* (2002) que, avaliando adolescentes com diagnóstico de neoplasia intra-epitelial cervical, demonstraram alterações epiteliais em 60% e vasculares em 40% dos casos.

É válida a lembrança de que a experiência do colposcopista é fundamental para identificar as áreas com alterações mais expressivas a serem biopsiadas (HERBST, 1997).

Além dos aspectos citológicos e colposcópicos, mereceu enfoque o exame anatomopatológico do material obtido da biópsia de colo uterino. Em nossa casuística de 82 adolescentes, o exame histológico de material de biópsia de colo uterino demonstrou presença de NIC 1 em 11 %, NIC 2 em 2,4%, NIC 3 em 1,2% e cervicite crônica associada à infecção pelo HPV em

2,4%. Considerando-se a presença de zona de transformação anormal em 41 pacientes, o exame histológico revelou cervicite crônica em 66%, cervicite crônica associada à infecção pelo HPV em 5%, NIC 1 em 22%, NIC 2 em 5% e NIC 3 em 2,4%.

HASSAN *et al.* (2001) constatam que a maioria das adolescentes submetidas à biópsia de colo uterino apresentou diagnósticos histológicos de menor gravidade. Relatam HPV em 27,4%, NIC 1 em 29,4%, NIC 2 em 25,5% e NIC 3 em 2,0%.

Estudo realizado por JONES *et al.* (1984), avaliando 311 adolescentes com colpocitologia oncológica alterada, confirmam o predomínio do diagnóstico de NIC 1 em adolescentes, perfazendo 42% da amostra. Demonstram também, aumento da taxa de NIC 3 que atinge índice de 22%. Esta observação é reforçada pelo relato de ECONOMOS *et al.* (1994) que verificam, no exame anatomopatológico de material de biópsia de colo uterino, presença de HPV em 57%, NIC 1 em 40% e NIC 3 em 13% dos casos.

Em nossa casuística, verificou-se o diagnóstico citológico de ASC-US em somente um caso. Contudo, estudos realizados em mulheres adultas demonstram sua elevada associação com a LIE-AG histológico (KINNEY *et al.*, 1998). MONTZ *et al.* (1992) relatam que na presença de ASCUS, aproximadamente 6% a 8% confirmam o diagnóstico de lesão intra-epitelial de alto grau na análise histológica. Em adolescentes, KELLY *et al.* (1999) realizam estudo envolvendo 36 pacientes com diagnóstico citológico de ASCUS, com o intuito de verificar os possíveis diagnósticos histológicos

associados à colpocitologia oncológica. Do total da amostra, 56% apresentam lesão intra-epitelial escamosa, distribuídas respectivamente em 39% e 17% de lesão intra-epitelial escamosa de baixo e alto grau histológico.

Ainda com relação ao diagnóstico anatomopatológico, PERLMAN *et al.* (2003) relatam as características histológicas de material cirúrgico de colo uterino de 35 adolescentes submetidas à cirurgia de alta freqüência devido a presença de lesão intra-epitelial de alto e baixo grau histológico. Os resultados confirmam a presença de alterações de maior gravidade entre adolescentes. A lesão intra-epitelial escamosa de alto grau histológico representa 80% dos diagnósticos pré-operatórios, sendo que a lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau histológico correspondeu a 17,1% da amostra. No primeiro grupo, houve concordância dos resultados pré e pós-operatórios de LIE-AG em 57%. Considerando-se os casos inicialmente diagnosticados como LIE-BG histológico, o exame histológico do espécime cirúrgico demonstrou presença de lesões de maior gravidade, representada pela LIE-AG histológico, em 50% dos casos.

Quanto à influência de co-fatores no risco de infecção pelo HPV e desenvolvimento de lesões precursoras e câncer de colo uterino, a análise das variáveis independentes (idade, menarca, idade de início da atividade sexual, número de parceiros, intervalo menarca e primeira relação sexual, tabagismo, método anticoncepcional) não influenciou isoladamente o resultado da colpocitologia oncológica da população em estudo. Assim, uma vez de posse desses resultados, procedeu-se a análise conjunta dessas

variáveis com o objetivo de investigar a influência dos diferentes fatores de forma associada. Nessa composição, diversos fatores de risco foram incluídos, restando para análise final: idade, menarca, número de parceiros sexuais, método anticoncepcional (ACO ou injetável) e interação entre o número de parceiros e o uso de anticoncepcional. A interpretação dos dados conduziu-nos a destacar a influência de três fatores: idade, menarca e uso de anticoncepcional (ACO ou injetável).

Em relação à idade da paciente, sua influência fez-se notar através da diminuição da probabilidade de resultado de colpocitologia oncológica alterada em aproximadamente 30%, à medida que se acrescentou um ano à idade da mesma. Quanto à menarca, os resultados permitem afirmar que o atraso em um ano propicia redução na probabilidade de resultado citológico alterado em aproximadamente 35%.

Por sua vez, a influência do anticoncepcional oral foi notadamente expressiva, aumentando a chance de uma adolescente vir a apresentar alteração na colpocitologia oncológica em aproximadamene 20 vezes, quando comparada à outra que utiliza condom ou nenhum método contraceptivo.

Desde os estudos de SINGER (1975), que remontam a década de 70, têm-se conhecimento das características morfológicas do colo uterino em suas diferentes fases evolutivas. Particularmente, a cérvice uterina das adolescentes mereceu enfoque especial devido ao início cada vez mais precoce da atividade sexual e seu possível impacto no desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas na população jovem. Verificou-se que o colo uterino,

nesta etapa da vida, diferenciava-se pela presença predominante de epitélio colunar na ectocérvice.

A puberdade é reconhecida como período em que se encerram numerosas transformações físicas e funcionais. No início desta etapa, as alterações dos níveis de estrogênio reativam o processo de metaplasia escamosa, que consiste na substituição do epitélio colunar, originando a zona de transformação. Além da influência direta sobre os epitélios cervicais, as alterações hormonais decorrentes da menarca determinam mudanças no ambiente vaginal que resultam na diminuição do pH, reconhecido estímulo para o processo da metaplasia escamosa. Tradicionalmente, a zona de transformação é considerada como região onde se iniciam as lesões pré-neoplásicas e o carcinoma de colo uterino. Outrossim, a hipótese da vulnerabilidade aos agentes infecciosos, incluindo o HPV, pauta-se não somente nas particularidades do colo uterino das adolescentes, mas também nas evidências que sugerem diminuição da imunidade celular local, representada pela depleção dos linfócitos T (CD4 e CD8) e macrófagos nas áreas de ectopia (DE LUCA BRUNORI *et al.*, 1994).

Outra característica freqüentemente observada na adolescente após a menarca são os ciclos anovulatórios. Na ausência de secreção cíclica de progesterona, o muco cervical não se torna espesso e não atua como barreira mecânica à infecção por agentes sexualmente transmissíveis (KAHN *et al.*, 2002).

Segundo os resultados do presente estudo, observou-se que o aumento da idade da paciente atuou de modo positivo, diminuindo o risco de resultado citológico alterado.

Poder-se-ia argumentar que, com o passar dos anos, a imaturidade biológica do colo uterino das adolescentes, que determina maior suscetibilidade à infecção por agentes sexualmente transmissíveis, sofre processo de maturação caracterizada pela substituição das extensas áreas de epitélio colunar por epitélio metaplásico maduro (SINGER, 1975; MOSCICKI *et al.*, 2001). Acrescenta-se a esse fato, o implemento na resposta imunológica demonstrada pela presença de elementos da imunidade celular no epitélio estratificado escamoso e metaplásico (DE LUCA BRUNORI *et al.*, 1994). Já, sob outra ótica, a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, observada com o aumento da idade, traz benefícios que resultam na regularização dos ciclos menstruais com conseqüente produção de progesterona.

A influência da idade no risco de infecção pelo HPV encontrou respaldo em outros estudos na literatura que mencionam o mesmo fato. Entre eles, BURK *et al.* (1996) demonstram através da análise de regressão logística que o risco de infecção pelo HPV está correlacionado à idade da paciente. Estratificando-se a amostra segundo faixa etária, ao se fazer a comparação a jovens com idade inferior a 20 anos, verifica-se que o risco foi 2,41 vezes maior (95% CI 1,32 – 4,40) em pacientes entre 21 e 23 anos, reduzindo-se para 1,76 vezes (95% CI 0,82 – 3,79) nas mulheres com mais de 23 anos.

Por sua vez, estudo prospectivo realizado por HO *et al.*, em 1998, abrangendo população de universitárias americanas, constata que um dos fatores considerados relevantes para o risco de infecção pelo HPV foi a idade da paciente. Verifica-se que o aumento da idade reduz o risco de contração da infecção.

Em relação a menarca, ao contrário dos relatos publicados na literatura, os resultados do presente estudo demonstram que o atraso na idade da menarca contribui reduzindo o risco de alteração na colpocitologia oncológica. Especula-se que a produção e a secreção dos hormônios ovarianos, responsáveis pelo processo de metaplasia escamosa e conseqüente formação da zona de transformação, sofra interferência quando a menarca ocorre mais tardiamente (KAHN *et al.*, 2002).

As razões que justificam o atraso na menarca como fator de risco para infecção pelo HPV fundamentam-se na hipótese da vulnerablidade biológica do colo uterino das adolescentes. Diante desses pressupostos, postula-se que a menarca mais tardia interfere no processo de maturação do colo uterino, ou seja, as áreas de ectopia e de metaplasia imatura que caracterizam o colo uterino nessa faixa etária, não sofrem ação do estrogênio e da progesterona, responsáveis pela proliferação e maturação do epitélio estratificado escamoso, proporcionando condições favoráveis à infecção pelo HPV.

Todavia, foi o uso de anticoncepcional (ACO ou injetável) que demonstrou interferência mais expressiva no que concerne ao risco de resultado citológico alterado. A análise de regressão logística indicou

probabilidade 20 vezes maior de uma adolescente vir a apresentar alteração na colpocitologia oncológica comparada à outra que utilizou condom ou nenhum método contraceptivo.

Os hormônios estrogênio e progesterona atuam sobre as estruturas que compõem o colo uterino e os diferentes epitélios que o revestem. Estimulam o aumento da fibromusculatura do colo uterino, a hiperplasia do epitélio colunar e o edema estromal durante a fase final do desenvolvimento intra-uterino, puberdade, gestação e uso de anticoncepcional oral (SINGER, 1975; CRITCHLOW *et al.*, 1995). Sob visão mais detalhada, o estrogênio promove a proliferação e maturação completa de todas as camadas do epitélio estratificado escamoso, enquanto a progesterona induz espessamento da camada intermediária do epitélio escamoso e maturação incompleta da mesma (FERENCZY; WRIGHT, 1994).

Em estudo enfocando o impacto do uso de anticoncepcional e de progesterona injetável (acetato de medroxiprogesterona de depósito) nas medidas da ectopia cervical e zona de transformação, JACOBSON *et al.* (1999), abordando 91 adolescentes, verificam que o uso atual ou pregresso de ambos os métodos contraceptivos não apresentam interferência nas medidas da ectopia. Entretanto, estão intimamente relacionados à extensão da zona de transformação. A comparação das médias da zona de transformação demonstrou que as maiores dimensões estão associadas ao uso de anticoncepcional oral, seguido da utilização de progesterona injetável. Além disso, concluem que extensas áreas de zona de transformação estão associadas a intervalos entre menarca e exame

colposcópico mais prolongados. Acredita-se que este achado seja resultado da extensa exposição aos hormônios ovarianos, estimuladores do processo de metaplasia.

Baseado na conjunção das evidências, caracterizadas pela influência positiva do método hormonal na formação da zona de transformação e por sua reconhecida vulnerabilidade aos patógenos sexualmente transmissíveis, pode-se justificar o aumento no risco de colpocitologia oncológica alterada, observada nesta casuística.

Os últimos 20 anos presenciaram o aumento da prevalência da infecção pelo HPV e das lesões precursoras do câncer de colo uterino em adolescentes. Estudos epidemiológicos indicam que esse aumento está diretamente relacionado aos fatores de comportamento sexual como o início precoce da atividade sexual, presença de múltiplos parceiros, antecedente de doenças sexualmente transmissíveis e uso de determinados métodos contraceptivos.

A evolução das lesões precursoras para outras de maior gravidade em adolescentes é fato raro. Entretanto, dados da literatura revelam aumento da prevalência de câncer invasivo em jovens. Conforme observado no presente estudo e em outros publicados na literatura, adolescentes com colpocitologia oncológica alterada podem apresentar neoplasia intra-epitelial cervical confirmada pela histologia, incluindo a NIC 3, que é reconhecida como lesão que antecede o processo de invasão.

Tendo o conhecimento de que adolescentes sexualmente ativas apresentam maior risco de infecção pelo HPV e, eventualmente, progressão para lesões precursoras, faz-se necessária a participação dessa parcela da população nos programas de rastreamento do câncer de colo uterino. A primeira etapa consiste em informação, esclarecimento e conscientização das adolescentes quanto a importância da coleta da colpocitologia oncológica. Segundo DELL *et al.* (2000), aproximadamente 87% dos alunos do ensino médio de uma escola no Canadá não tinham conhecimento sobre o HPV. Diversamente, KAHN *et al.* (1999), avaliando pacientes atendidas em clínicas destinada à saúde da adolescente nos Estados Unidos, relatam que a importância da colpocitologia oncológica na prevenção e diagnóstico precoce das lesões precursoras do câncer de colo uterino é reconhecida como de importância ímpar. No entanto, citam a presença de alguns obstáculos como dor, desconforto, vergonha, medo de detectar alguma anormalidade, características do profissional da saúde, como fontes de resistência ao procedimento.

Por essas razões, o desenvolvimento de programas de assistência à saúde da adolescente, incluindo o aprimoramento dos profissionais envolvidos e a educação através da informação clara e objetiva, é fundamental para superar tais barreiras.

7. Conclusões

O presente estudo permite as seguintes conclusões:

1. A análise conjunta dos diferentes fatores de risco demonstrou a influência dos seguintes parâmetros:

   a. Idade: o aumento em um ano na idade da paciente diminui a probabilidade (30%) de resultado alterado da colpocitologia oncológica.

   b. Menarca: o atraso em um ano na idade da menarca reduz a probabilidade (35%) de colpocitologia oncológica alterada.

   c. Método anticoncepcional: o uso de método anticoncepcional hormonal aumenta a probabilidade de resultado alterado da colpocitologia oncológica.

2. a. Os achados citológicos normais foram observados na maioria das pacientes (57%).

   b. Os resultados alterados da colpocitologia oncológica distribuíram-se em lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau em 38%, lesão

intra-epitelial escamosa de alto grau em 4% e células escamosas atípicas de significado indeterminado em 1%.

c. Quanto aos achados colposcópicos normais predominaram a zona de transformação normal (28%), seguido do epitélio cilíndrico (18%) e epitélio pavimentoso original (4%).

d. As alterações colposcópicas mais freqüentes na zona de transformação anormal foram as epiteliais (52%), vasculares (41%) e mistas (7%).

e. O exame histológico do material de biópsia de colo uterino revelou presença de cervicite crônica associada à infecção pelo HPV (2,4%) e neoplasia intra-epitelial cervical (14,6%).

3. A análise estatística univariada dos fatores de risco não constatou a correlação com o resultado da colpocitologia oncológica.

8. Anexos

ANEXO A

FIGURA 1 – Extensa área de epitélio cilíndrico na ectocérvice (aumento 16 x)

FIGURA 2 – Zona de transformação anormal com presença de epitélio acetobranco em lábio posterior (aumento 16 x)

FIGURA 3 – Zona de transformação anormal com presença de epitélio acetobranco em lábio posterior (aumento 25 x)

FIGURA 4 – Zona de transformação anormal caracterizada por epitélio acetobranco de superfície micropapilar (aumento 25 x)

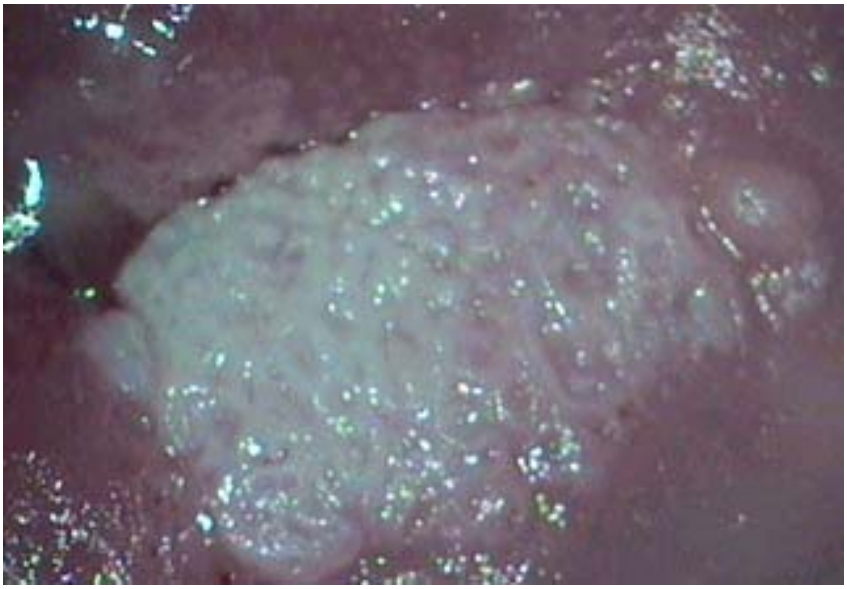


FIGURA 5 – Zona de transformação anormal caracterizada por epitélio acetobranco de superfície micropapilar (aumento 40 x)

ANEXO B

CARACTERIZAÇÃO DAS 82 ADOLESCENTES

CASO	INICIAIS	REGISTRO	IDADE	MENARCA	A.SEXUAL (anos)	I.M./R.S. (meses)
1	ADG	2873610I	19	12	14	24
2	AMS	13496204F	19	13	15	24
3	ANS	13495839F	15	13	14	12
4	ASR	3351556K	16	13	15	24
5	ACHS	13450152G	19	11	15	48
6	ACS	13476287B	17	14	17	36
7	AGMF	134452242I	15	11	13	12
8	APGS	4079409J	19	14	18	48
9	AVFR	3365482F	19	13	15	24
10	AP	13523806H	18	14	14	0
11	ALS	13494564H	17	13	15	24
12	ARV	3373786F	19	15	19	48
13	BSS	13445884D	17	13	16	36
14	CAF	13453212K	18	14	15	12
15	CCR	3301387F	17	10	13	36
16	CSP	13444416K	15	12	11	-12
17	CLV	3314887I	19	12	15	36
18	DFO	3367649D	18	12	14	24
19	DDB	3375838D	19	12	14	24
20	EMR	13499857D	17	11	13	24
21	EJM	13533418B	17	13	15	24
22	EFS	3266382A	18	11	14	24
23	EWS	3207002B	18	14	16	24
24	EBA	13510739I	17	10	14	48
25	SEM	3513833H	19	15	17	24
26	ERMN	2227078D	18	12	16	48
27	ECO	2385029G	15	11	14	36
28	GTE	2699636B	17	14	15	12
29	GAS	3512245J	19	11	13	24
30	GMO	3320905A	14	12	13	12
31	IAS	3361091G	15	12	13	12
33	JMB	2421687E	19	17	17	0
35	JSC	3378050A	17	11	12	12
37	JAS	13454978I	13	9	12	36
39	KSBS	13562933A	19	12	17	60
41	LBMS	2873610I	18	12	14	24

Continua

A.SEXUAL = Idade da primeira relação sexual; **I.M./R.S.** = Intervalo entre menarca e primeira relação sexual

CONTINUAÇÃO

CASO	INICIAIS	REGISTRO	IDADE	MENARCA	A.SEXUAL (anos)	I.M./R.S. (meses)
42	MMS	7033329E	18	12	13	12
43	MAT	13585220H	14	12	12	0
44	NBB	2661861D	17	13	15	24
45	NAF	3253023G	19	12	15	36
46	PCV	6068647I	17	14	13	-12
47	PAAB	3085659I	19	13	16	36
48	PSO	13495817C	18	13	15	24
49	PJM	5020118J	18	10	15	60
50	RAS	2558429B	18	12	16	48
51	RFFS	13450170C	16	12	14	24
52	RFP	6035692J	18	12	16	48
53	RS	3248220E	18	11	15	48
54	SSD	13446477D	17	11	15	48
55	SVS	6038152E	18	11	13	24
56	SRS	13444072B	19	12	15	36
57	SFA	2865993J	19	11	16	60
58	SHP	3300385B	18	14	15	12
59	TM	13448942J	17	10	15	60
60	TANR	3255039J	18	11	14	36
61	TAC	13444867A	19	12	14	24
62	TLS	13438279F	19	14	17	36
63	VSD	3368282J	18	11	15	48
64	VS	3323454C	18	12	13	12
65	VFF	2456871G	19	14	17	36
66	LLPA	9889314B	19	15	17	24
67	CMF	13489748E	18	10	11	12
68	JASS	2657746G	16	10	15	48
69	VMC	13588692I	19	11	16	60
70	ALDH	9894177H	17	14	17	5
71	NAM	3259822A	19	11	14	36
72	MVJ	9759461K	19	11	13	24
73	AYRS	9898172D	19	16	18	24
74	NUM	13590944K	18	12	18	72
75	MAS	2372200B	18	15	16	12
76	FSO	4045532I	19	13	14	12
77	VCS	13449483A	18	13	15	24
78	SBR	6055746E	19	11	16	60
79	LJS	13529170B	17	12	14	24
80	MCVR	3196935K	17	12	15	36
81	PDRM	13602528K	16	12	15	36
82	SAB	13470406E	19	11	14	36

A.SEXUAL = Idade da primeira relação sexual; **I.M./R.S.** = Intervalo entre menarca e primeira relação sexual

ANEXO C

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 3671
SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.02.01, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 820/00 intitulado: **"H.P.V. na adolescência"**, apresentado pelo(a) pesquisador(a) **Dra. Márcia Emy Tubaki**, do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, bem como Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CAPPesq, 15 de fevereiro de 2001.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão de Ética Para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: *Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").*

ANEXO D

RELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DE COMPORTAMENTO SEXUAL E TABAGISMO

CASO	Nº. PARCEIROS	Rel. Vaginal	Rel. Anal	Rel. Oral	MAC	TABAGISMO
1	5	S	N	N	N	N
2	3	S	N	N	ACO	N
3	3	S	N	N	condom	N
4	2	S	N	N	ACO	N
5	2	S	N	N	N	N
6	2	S	N	N	N	S
7	1	S	N	N	ACO	S
8	1	S	S	N	condom	N
9	1	S	S	S	Injet.	N
10	4	S	N	S	ACO	N
11	1	S	N	N	Injet.	N
12	1	S	N	S	ACO	N
13	2	S	N	S	ACO	N
14	3	S		S	ACO	
15	3	S	N	N	ACO	N
	20		N	N		S
17	1	S	N	N	ACO	S
18		S	N		condom	N
19	2	S	N	N	condom	S
20	2	S		S	ACO	
21	2	S	S	S	condom	N
	3		N	N	N	N
23	1	S	N	N	condom	N
24	1	S	S	S	condom	N
25	1	S	N	N	condom	N
26	1	S	N	N	ACO	N
27	2	S	N	N	ACO	N
28	4	S	S	S	condom	N
29	3	S	N	N	condom	N
30		S	N	N		N
31	3	S	N	N	condom	N
32		S	N	N		N
33	2	S	S	N	ACO	N
34		S	N	N		N
35	1	S	N	N	condom	S
36		S	N	N		N
37	1	S	N	N	condom	N
38	2	S	N	N	condom	N
39	3	S	N	N	condom	S
	6	S		S	condom	S
41	5	S	N	S	ACO	N

continua

ACO = Anticoncepcional oral; **Injet.** = Injetável; **MAC** = Método anticoncepcional; **N** = Não; **Rel. Anal** = Relação anal; **Rel. Oral** = Relação oral; **Rel. Vaginal** = Relação vaginal; **S** = Sim.

CONTINUAÇÃO

CASO	PARCEIROS	Rel. Vaginal	Rel. Anal		MAC	TABAGISMO
42	3	S	S	N	condom	N
43	4	S	N		condom	N
44	1	S	N	N	condom	S
45	1	S	N		ACO	N
46	7	S	S	S	condom	N
47	3	S	N	S	ACO	N
48	4	S	N	N	ACO	N
49	1	S	N	N	ACO	N
50	20	S	N	N	condom	N
51	11	S	S	S	ACO	N
52	3	S	N	N	N	N
53	4	S	N	N	condom	S
54	2	S	N	N	N	N
55	3	S	N	N	ACO	N
56	2	S	N	N	Injet.	S
57	3	S	N	N	ACO	N
58	1	S	N	N	condom	N
59	2	S	N	N	N	N
60	1	S	N	N	N	S
61	4	S	S	S	condom	N
62	2	S	N	N	N	N
63	1	S	N	N	condom	N
64	2	S	N	N	ACO	N
65	1	S	S	S	ACO	N
66	2	S	N	N	N	N
67	3	S	N	S	condom	N
68	3	S	S	S	ACO	S
69	1	S	S	S	N	N
70	1	S	N	S	condom	N
71	3	S	N	N	ACO	N
72	5	S	N	S	N	S
73	3	S	N	S	condom	S
74	1	S	S	N	N	S
75	1	S	N	N	N	N
76	1	S	N	N	ACO	N
77	1	S	N	S	ACO	N
78	3	S	N	N	N	N
79	1	S	N	N	ACO	N
80	2	S	N	N	ACO	N
81	2	S	N	S	ACO	N
82	1	S	S	S	ACO	N

ACO = Anticoncepcional oral; **Injet.** = Injetável; **MAC** = Método anticoncepcional; **N** = Não; **Rel. Anal** = Relação anal; **Rel. Oral** = Relação oral; **Rel. Vaginal** = Relação vaginal; **S** = Sim.

ANEXO E

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE .:..... .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1.TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : H.P.V. na Adolescência

PESQUISADOR: Elsa Aida Gay de Pereyra

CARGO/FUNÇÃO: .Médica Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 31.960

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Ginecologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO X RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; **2**. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; **3**. desconfortos e riscos esperados; **4**. benefícios que poderão ser obtidos; **5**. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

A infecção pelo Papilomavírus humano (H.P.V.) está relacionada ao aparecimento do câncer de colo do útero e pode ser diagnosticada através da realização de exames, como o Papanicolaou, a Colposcopia com biópsia de colo e/ou vagina. O exame de Papanicolaou pode mostrar a presença de alterações sugestivas da infecção pelo H.P.V. ou lesões pré-cancerosas. O exame da colposcopia com biópsia da área alterada (retirada de pequeno fragmento) tem como objetivo confirmar a presença de alguma alteração. Após a realização da biópsia pode ocorrer pequeno sangramento vaginal e cólica. A vantagem da realização desses exames preventivos é a detecção precoce de alguma alteração nas adolescentes, evitando a progressão da doença .

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

P.S. de Ginecologia do H.C.F.M.U.S.P. – Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – Tel.: 3069-6000 . Entrar em contato com Dra. Elsa, no Ambulatório de Ginecologia – ramal 6218.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 19 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO F

H.P.V. na Adolescência

Nome:.....R.G.: .....
Idade:..... Data de nasc.: ...../..... / ..... Estado civil.....
Escolaridade: A ( ) 1o. GI ( ) 1o. GC ( ) 2o. GI ( ) 2o. GC ( ) U ( )
Endereço: ..... Bairro: .....
CEP :..... Telefone: .....
Profissão:..... Data da 1o. atendimento: ...../...../.....

ANAMNESE

Q.D.: .....
H.P.M.A.: .....

Antecedentes Pessoais e Hábitos

Tabagismo : N ( ) S ( ) Quantidade : .....Duração: .....
Etilismo : N ( ) S ( ) Quantidade : .....Duração: .....
Uso de drogas: N ( ) S ( )
Outras patologias : .....
Hábitos alimentares: .....

Antecedentes Ginecológicos:

Menarca: ..... C.M.: ..... dias/ ..... dias R ( ) I ( ) Dismenorréia S ( ) N ( )
Início da atividade sexual: ..... anos No. de parceiros: .....
Atividade sexual: Vag ( ) Anal ( ) Oral ( )
Parceiro fixo: N ( ) S ( ) Duração:..... Freq. Ativ. Sexual: .....
Idade do parceiro: .....
M.A.C.: Nenhum ( ) Condon ( ) P.Feminino ( ) Diafragma ( ) D.I.U. ( ) C.interrompido ( ) Injetável ( ) .....A.C.O.: ( ) .....
D.S.T.: N ( ) S ( )
M.I.P.A.: N ( ) S ( )
Corrimento: N ( ) S ( )
No. de C.O. colhida anteriormente: .....

Antecedentes Obstétricos

.....G ..... P ..... A

Exame Ginecológico

Colposcopia : .....

♣ Biópsia de colo: N ( ) S ( ) **♣ Biópsia de vagina: N ( ) S ( )**

Vulvoscopia: .....
♣ Biópsia de vulva: N ( ) S ( )

Condutas

♣ Perfil vaginal: N ( ) S ( )
♣ Outros : .....
♣ Retorno: ...../ ...../ .....

<u>Resultados:</u>

♣ C.O.: (...../ ...../ .....): .....

♣Bicol: (...../ ...../ .....): .....

♣Bivag:(...../ ...../ .....): .....

♣Bivulva:(...../...../.....): .....

ANEXO G

RELAÇÃO DOS RESULTADOS DA COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA, COLPOSCOPIA E ANATOLOPATOLÓGICO DE MATERIAL DE BIÓPSIA DE COLO UTERINO

CASO	CITOLOGIA	COLPOSCOPIA	A.PATOLÓGICO
1	LIE-BG	EAB	CC
2	Inflamátoria	ZTN	NR
3	Inflamátoria	MOr	NIC 1
4	Inflamátoria	EC	NR
5	Inflamátoria	ZTN	NR
6	Inflamátoria	ZTN	NR
7	Inflamátoria	EC	NR
8	Inflamátoria	EMP	NIC 1
9	LIE-AG	EAB	CC
10	Inflamátoria	EC	NR
11	ASC-US	ZTN	NR
12	Inflamátoria	MOr	CC
13	Inflamátoria	ZTN	NR
14	Inflamátoria	EC	NR
15	LIE-BG	EC	NR
16	LIE-BG	EAB	CC
17	Inflamátoria	EC	NR
18	Normal	EAB	CC
19	LIE-BG	POr/EABm	NIC 3
20	LIE-BG	POr	CC
21	Inflamátoria	ZTN	NR
22	Inflamátoria	ZTN	NR
23	LIE-BG	ZTN	NR
24	LIE-BG	EAB	CC
25	LIE-BG	EAB	CC
26	LIE-BG	EAB	NIC 1
27	Inflamátoria	ZTN	NR
28	LIE-BG	ZTN	NR
29	Inflamátoria	EMP	CC
30	LIE-BG	MOr/EABm	CC
31	LIE-BG	EPO	NR
32	Normal	EPO	NR
33	Inflamátoria	ZTN	NR
34	LIE-BG	EC	NR
35	LIE-BG	EAB	CC
36	Inflamátoria	POr	CC
37	LIE-BG	MOr	CC
38	LIE-BG	EABt	NIC 1
39	Inflamátoria	EC	NR
40	Inflamátoria	EAB	NIC 1
41	Normal	EAB	NIC 2

continua

ASCUS = Células escamosas atípicas de significado indeterminado; **EAB** = Epitélio acetobranco; **EABm** = Epitélio acetobranco micropapilar; **EAPt** = Epitélio acetobranco tênue; **EC** = Epitélio cilíndrico; **EPO** = Epitélio pavimentoso original; **CC/HPV** = Cervicite crônica associada à infecção pelo HPV; **LIE-AG** = Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; **LIE-BG** = Lesão intra-epitelial de baixo grau; **MOr** = Mosaico regular; **POr** = Pontilhado regular; **NIC 1** = Neoplasia intra-epitelial cervical grau 1; **NIC 2** = Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2; **NIC 3** = Neoplasia intra-epitelial cervical grau 3; **NR** = Não realizado; **ZTN** = Zona de transformação normal.

CONTINUAÇÃO

CASO	CITOLOGIA	COLPOSCOPIA	A.PATOLÓGICO
42	Inflamátoria	ZTN	NR
43	LIE-BG	ZTN	NR
44	LIE-BG	POr	NIC 1
45	Inflamátoria	POr	CC
46	Normal	EAB	NIC 1
47	LIE-AG	ZTN	NR
48	Inflamátoria	EC	NR
49	LIE-BG	ZTN	NR
50	Inflamátoria	EABt	CC
51	LIE-BG	MOr/POr	CC
52	LIE-BG	EC	NR
53	Inflamátoria	MOr	CC
54	Inflamátoria	EAB	CC
55	LIE-BG	EABt	NIC 1
56	Normal	ZTN	NR
57	Inflamátoria	ZTN	NR
58	Inflamátoria	EAB	CC
59	LIE-BG	ZTN	NR
60	LIE-BG	MOr	NIC 1
61	LIE-BG	ZTN	NR
62	Inflamátoria	ZTN	NR
63	LIE-BG	POr	CC
64	Inflamátoria	MOr	CC
65	Inflamátoria	POr	CC
66	Inflamátoria	ZTN	NR
67	LIE-BG	EAB	CC/HPV
68	LIE-BG	EPO	NR
69	LIE-BG	EC	NR
70	LIE-BG	EC	NR
71	Inflamátoria	POr	CC
72	Inflamátoria	ZTN	NR
73	LIE-AG	EAB	NIC 2
74	Inflamátoria	EC	NR
75	Inflamátoria	EAB	CC
76	Inflamátoria	ZTN	NR
77	Inflamátoria	POr	CC
78	Inflamátoria	POr	CC
79	Inflamátoria	POr	CC
80	Inflamátoria	EC	NR
81	LIE-BG	POr/EABm	CC/HPV
82	Inflamátoria	EC	NR

ASC-US = Células escamosas atípicas de significado indeterminado; **EAB** = Epitélio acetobranco; **EABm** = Epitélio acetobranco micropapilar; **EAPt** = Epitélio acetobranco tênue; **EC** = Epitélio cilíndrico; **EPO** = Epitélio pavimentoso original; **CC/HPV** = Cervicite crônica associada à infecção pelo HPV; **LIE-AG** = Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; **LIE-BG** = Lesão intra-epitelial de baixo grau; **MOr** = Mosaico regular; **POr** = Pontilhado regular; **NIC 1** = Neoplasia intra-epitelial cervical grau 1; **NIC 2** = Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2; **NIC 3** = Neoplasia intra-epitelial cervical grau 3; **NR** = Não realizado; **ZTN** = Zona de transformação normal.

9. Referências bibliográficas

ACLADIOUS, N.N.; MANDAL, D. Cervical cytology screening for sexually-active teenagers. **Int. J. STD AIDS**, v.11, p.648-50, 2000.

ACOG TECHNICAL BULLETTIN NUMBER 145 – The adolescent obstetric-gynecologic patient. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, v.36, p.247, 1991.

AGRESTI, A. **Categorical data analysis**. 2nd ed. New York, Wiley-Interscience, 2002. p.710.

BEATO, M.; CHAVEZ, S.; TRUSS, M. Transcripcional regulation by steroid hormones. **Steroids**, v.61, p.240-51, 1996.

BERAL, V.; HANNAFORD, P.; KAY, C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract: results from The Royal College of General Practioners Oral Contraceptive Study. **Lancet**, v.2, p.1331-5, 1988.

BJÖRGE, T.; BUNBORUD, A.B.; LANGMARK, F. Cervical mass screening in Norway – 510,000 smears a year. **Cancer Detect. Prev.**, v.18, p.463-70, 1994.

BOSCH, F.X.; MANOS, M.M.; MUÑOZ, N.; SHERMAN, M.; JANSEN, A.M.; PETO, J.; SCHIFFMAN, M.H.; MORENO, V.; KURMAN, R.; SHAH, K.V.; INTERNATIONAL BIOLOGICAL STUDY ON CERVICAL CANCER GROUP. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.87, p.796-802, 1995.

BOSCH, F.X.; MUÑOZ, N. The viral etiology of cervical cancer. **Virus Res.**, v.89, p.183-190, 2002.

BOYCE, J.G.; LU, T.; NELSON, J.H.; FRUCHTER, R.G. Oral contraceptives and cervical carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.128, p.761-6, 1977.

BRINTON, L.A.; SCHAIRER, C.; HAENSZEL, W.; STOLLEY, P.; LEHMAN, H.F.; LEVINE, R.; SAVITZ, D.A. Cigarette smoking and invasive cervical cancer. **JAMA**, v.255, p.3265-9, 1986.

BURGHARDT, E.; OSTOR, A.G. Site and origin of squamous cervical cancer: A histomorphologic study. **Obstet. Gynecol.**, v.62, p.117, 1983.

BURK, R.D.; HO, G.Y.F.; BEARDSLEY, L.; LEMPA, M.; PETERS, M.; BIERMAN, R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. **J. Infect. Dis.**, v.174, p.679-89, 1996.

BURKETT, B.J.; PETERSON, C.M.; BIRCH, L.M.; BRENNAN, C.; NUCKOLS, M.L.; WARD, B.E.; CRUM, C.P. The relationship between contraceptives, sexual practices, and cervical human papillomavirus infection among a college population. **J. Clin. Epidemiol.**, v.45, p.1295-1302, 1992.

CAMPION, M.J.; FERRIS, D.G.; GUIJÓN, F.B.; PAOLA, F.M.; REID, R.; MILLER, M.D. **Colposcopía moderna**. Primera Edición en Español American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, 1995. p.11-28.

CARTIER, R. In: **Colposcopia prática**. São Paulo, Rocca, 1994. p.15-26.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Chlamydia trachomatis genital infections – United States, 1995.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep., v.46 p.193-8, 1997 apud MANGIONE-SMITH, R.; McGLYNN, E.A.; HIATT, L. Screening for Chlamydia in adolescents and young women. Arch. Pediatr. Adolesc. Med., v.154, p.1108-1113, 2000.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Recommendations for prevention and management of Chlamydia trachomatis infections, 1993.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep., v.42, p.1-39, 1993 apud MANGIONE-SMITH, R.; McGLYNN, E.A.; HIATT, L. Screening for Chlamydia in adolescents and young women. Arch. Pediatr. Adolesc. Med., v.154, p.1108-1113, 2000.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Results from the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, October 1, 1991 to September 30, 1993.** MMWR Morb Mortal Wklt Rep., v.43, p.530-4, 1994 apud KAHN, J.A.; CHIOU, V.; ALLEN, J.D.; GOODMAN, E.; PERLMAN, S.E.; EMANS, S.J. Arch. Pediatr. Adolesc. Med., v.153, p.1046-54, 1999.

CHENOY, R.; BILLINGHAM, L.; IRANI, S.; ROLLASON, T.P.; LUESLEY, D.M.; JORDAN, J.A. The effect of direct biopsy on the atypical cervical transformation zone: assessed by digital imaging colposcopy. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, v.103, p.457-62, 1996.

COPPLESON, M.; PIXLEY, E.; REID, B., ed. **Colposcopia**. 1.ed. Springfield, Illinois, 1974. p.65-100.

CRITCHLOW, C.W.; WÖLNER-HANSSEN, P.; ESCHENBACH, D.A.; KIVIAT, N.B.; KOUSTKY, L.A.; STEVENS, C.E.; HOLMES, K.K. Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: age, oral contraception, specific cervical infection, smoking, and douching**. Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.173, p.534-43, 1995.

DALING, J.R.; MADELEINE, M.M.; McKNIGHT, B. The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. **Cancer Epidemiol. Biomakers Prev.**, v.5, p.541-8, 1996.

DE LUCA BRUNORI, I.D.L.; FACCHINI, V.; FILIPPESCHI, M.; BATTINI, L.; GIUSTI, G.; ROMANI, L.; SCIDA, P.; URBANO, M. Cell-mediated immunity in the course of cervical ectropion. **Clin. Exp. Obstet. Gynecol.**, v.21, p.105-7, 1994.

DE PALO, G. Colposcopic terminology. **CME J. Gynecol. Oncol.**, v.5, p.48-50, 2000.

DELL, D.L.; CHEN, H.; AHMAD, F.; STEWART, D.E. Knowledge about human papillomavirus among adolescents. **Obstet. Gynecol.**, v.96, p.653-6, 2000.

DIAKOMANOLIS, E. Indication for referral for colposcopy. **CME J. Gynecol. Oncol.**, v.5, p.45-7, 2000.

DRAKE, M. Nomenclature of precancerous lesions of uterine cervix. **Acta Cytol.,** v.28, p.527-34, 1984.

DUNCAN, M.E.; TIBAUX, G.; PELZER, A.; REIMANN, K.; PEUTHERER, J.F.; SIMMONDS, P.; YOUNG, H.; JAMIL, Y.; DAROUGHAR, S. First coitus before menarche and risk of sexually transmitted disease. **Lancet**, v.335, p.338-40, 1990.

DYSON, N.; HOWLEY, P.M.; MUNGER, K. The human papillomavirus-16 E7 oncoprotein is able to bind to retinoblastoma gene product. **Science**, v.243, p.934-7, 1989.

ECONOMOS, K.; PEREZ-VERIDIANO, N.; MANN, M.; DELKE, I.; TANCER, M.L. Abnormal cervical cytology in adolescents. **J. Reprod. Med.**, v.39, p.973-6, 1994.

EDEBIRI, A. Cervical intraepithelial neoplasia. **J. Reprod. Med.**, v.35, p.256-9, 1990.

EDELMAN, M.; FOX, A.S.; ALDERMAN, E.M.; NEAL, W.; SHAPIRO, A.; SILVER, E.J.; SPIGLAND, I.; SURHAND, M. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in inner City Bronx adolescents. **Cancer**, v.87, p.184-9, 1999.

EVANDER, M.; EDLUND, K.; GUSTAFSSON, A.; JONSSON, M.; KARLSSON, R.; RYLANDER, E.; WADELL, G. Human papillomavirus infection is transient in young women: A population-based cohort study. **J. Infect. Dis.**, v.171, p.1026-30, 1995.

FALLS, R.K. Spontaneous resolution rate of grade 1 cervical intraepithelial neoplasia in a private practice population. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.181, p.278-82, 1999.

FELDMAN, M.J.; LINZEY, E.M.; SREBNIK, E.; KENT, D.R.; GOLDSTEIN, A.I.; NELSON, M. Abnormal cervical cytology in the teen-ager: A continuing problem. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.126, p.418-21, 1976.

FERENCZY, A.; WRIGHT, T.C. Anatomy and histology of the cervix. In: KURMAN, R., ed., **Blaustein's pathology of the female genital tract.** New York, Springer-Verlag, 1994. p.185-201.

FERGUSON, J.H. Positive cancer smears in teenage girls. **JAMA**, v.178, p.91-4, 1961.

FRANCO, E.L.; DUARTE-FRANCO, E.; FERENCZY, A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. **CMAJ**, v.164, p.1017-32, 2001.

FRANCO, E.L.; VILLA, L.L.; SOBRINHO, J.P.; PRADO, J.M.; ROUSSEAU, M.C.; DÉSY, M.; ROHAN, T.E. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. **J. Infect. Dis.**, v.180, p.1415-23, 1999.

GALVIN, G.A.; JONES, H.W.Jr.; TeLINDE, R.W. Clinical relationship of carcinoma in situ and invasive carcinoma of the cervix. **JAMA**, v.149, p.744-7, 1952.

GOTTARDI, G.; GRITTI, P.; MARZI, M.M.; SIDERI, M. Colposcopic findings in virgin and sexually active teenagers. **Obstet. Gynecol.**, v.63, p.613-15, 1984.

HANDSFIELD, H.H. Clinical presentation and natural course of anogenital warts. **Am. J. Med.**, v.102, p.16-20, 1997.

HASSAN, E.A.; CREATSAS, G.K.; DIAKOMANOLIS, E.S.; SAKELLAROPOULOS, G.G.; RODOLAKIS, A.J.; KONIDARIS, S.D.; MICHALAS, S.P. Colposcopically directed biopsy findings in the young female. **J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.**, v.13, p.35-8, 2001.

HASSAN, E.A.; RELAKIS, C.; MATALLIOTAKIS, I.; KALOGERAKI, A.; KOFFA, M.; DELIDES, G.; KOUMANTAKIS, E. Cervical cytology in adolescence. **Clin. Exp. Obstet. Gynecol.**, v.24, p.28-30, 1997.

HEIN, K.; SCHREIBER, K.; COHEN, M.I.; KOSS, L.G. Cervical cytology: The need for routine screening in the sexually active adolescent. **J. Pediatr.**, v.91, p.123-6, 1977.

HERBST, A.L. Intraepithelial neoplasia of the cervix. In: MISHELL, D.R., ed. **Comprehensive colposcopy**. St. Louis, Mosby-Yearbook, 1997. p.801-34.

HILDESHEIM, A.; GRAVITT, P.; SCHIFFMAN, M.H. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. **Sex. Transm. Dis.**, v.20, p.279-85, 1993.

HILDESHEIM, A.; SCHIFFMAN, M.H.; GRAVITT, P.E. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. **J. Infect. Dis.**, v.169, p.235-40, 1994.

HILDESHEIM, A.; HERRERO, R.; CASTLE, P.E.; WACHOLDER, S.; BRATTI, M.C.; SHERMAN, M.; LORINCZ, A.T.; BURK, R.D.; MORALES, J.; RODRIGUEZ, A.C.; HELGESEN, K.; ALFARO, M.; HUTCHINSON, M.; BALMACEA, I.; GREENBERG, M.; SCHIFFMAN, M. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. **Br. J. Cancer**, v.84, p.1219-26, 2001.

HO, G.Y.F.; BIERMAN, R.; BEARDSLEY, L.; CHANG, C.J.; BURK, R.D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. **N. Engl. J. Med.**, v.338, p.423-8, 1998.

HOPPMAN, E.H.; VOORHOST, F.J.; KENEMANS, P.; MEYER, C.J.L.M.; HELMERMOST, T.J.M. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. **Gynecol. Oncol.**, v.58, p.206-9, 1995.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil – 2003. Disponível em: www.inca.org.br. Acesso Jun., 2003.

JACOBSON, D.L.; PERALTA, L.; FARMER, M.; GRAHAM, N.; WRIGHT, T.C.; ZENILMAN, J. Cervical ectopy and the transformation zone measured by computerized planimetry in adolescents. **Int. J. Obstet. Gynecol.**, v.66, p.7-17, 1999.

JAMISON, J.H.; KAPLAN, D.W.; HAMMAN, R.; EAGAR, R.; BEACH, R.; DOUGLAS, J.M.,Jr. Spectrum of genital human papillomavirus infection in female adolescent population. **Sex. Transm. Dis.**, v.22, p.236-43, 1995.

JONES, D.E.D.; RUSSO, J.F.; DOMBROSKI, R.A.; LENTZ, S.S. Cervical intraepithelial neoplasia in adolescents. **J. Adolesc. Health Care**, v.5, p.243-7, 1984.

JONES, E.G.; MacDONALD, I.; BRESLOW, L. A study of epidemiologic factors in carcinoma of the uterine cervix. Am. J. Obstet. Gynecol., v.76, p.1-10, 1958 apud SCHIFFMAN, M.H.; BRINTON, L.A. The epidemiology of Cervical Carcinogenesis. **Cancer**, v.76, p.1888-901, 1995.

JONES, R.B.; ARDERY, B.R.; HUI, S.L.; CLEARY, R.E. Correlation between serum antichlamydial antibodies and tubal factor as a cause of infertility. **Fertil. Steril.**, v.38, p.553-558, 1982.

JORDAN, J.; SINGER, S.; eds. **The Cervix**. London: WB Saunders Co., 1976 apud JACOBSON, D.; PERALTA, L.; GRAHAM, N.; ZENILMAN, J. Histologic development of cervical ectopy: relationship to reproductive hormones. **Sex. Trans. Dis.**, v.27, p,252-8, 2000.

KAHN, J.A.; CHIOU, V.; ALLEN, J.D.; GOODMAN, E.; PERLMAN, S.E.; EMANS, S.J. Beliefs about Papanicolaou smears and compliance with Papanicolaou smear follow-up in adolescents. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v.153, p.1046-1054, 1999.

KAHN, J.A.; GOODMAN, E.; SLAP, G.B.; HUANG, B.; EMANS, S.J. Intention to return for Papanicolaou smears in adolescent girls and young women. **Pediatrics**, v.108, p.333-41, 2001.

KAHN, J.A.; ROSENTHAL, S.L.; SUCCOP, P.A.; HO, G.Y.F.; BURK, R.D. The interval between menarche and age of first sexual intercourse as a risk factor for subsequent HPV infection in adolescent and young adult women. **J. Pediatr.**, v.141, p.718-23, 2002.

KAUFMAN, R.H.; BURMEISTER, R.E.; SPJUT, H.J. Cervical cytology in the teen-age patient. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.108, p.515-9, 1970.

KELLY, L.; BLEISTEIN, A.; STEVENS-SIMON, C. Should gynecologic maturity change the management of cervical cytologic atypia during adolescence? **J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.**, v.12, p.203-7, 1999.

KINNEY, W.; MANOS, M.; HURLEY, L.; RANSLEY, J. Where's the high-grade cervical neoplasia ? The importance of minimally abnormal papanicolaou diagnoses. **Obstet. Gynecol.**, v.91, p.973-6, 1998.

KLEINBAUM, D.G.; KLEIN, M.; PRYOR, E.D. **Logistic regression**. 2nd ed., New York, Springer-Verlag, 2002. p.536.

KOSS, L.G. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. **JAMA**, 261, p.737-43, 1989.

KOSS, L.G.; DURFEE, G.R. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v.63, p.1245-61, 1956.

KOUSTKY, L.; HOLMES, K.; CRITCHLOW, C. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. **N. Engl. J. Med.**, v.327, p.1272-8, 1992.

LEY, C.; BAUER, H.M.; REINGOLD, A.; SCHIFFMAN, M.H.; CHAMBERS, J.C.; TASHIRO, C.J.; MANOS, M.M. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.83, p.997-1003, 1991.

LIMBURG, H. Comparison between cytology and colposcopy in the diagnosis of early cervical carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.75, p.1298-301, 1958.

LÜDICKE, F.; STALBERG, A.; VASSILAKOS, P.; MAJOR, A.L.; CAMPANA, A. High- and intermediate-risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females. **J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.**, v.14, p.171-4, 2001.

MANOS, M.M.; KINNEY, W.K.; HURLEY, L.B.; SHERMAN, M.E.; SHIEH-NGAI, J.; KURMAN, R.J.; RANSLEY, J.E.; FETTERMAN, B.J.; HARTINGER, J.S.; McINTOSH, K.M.; PAWLICK, G.F.; HIATT, R.A. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. **JAMA**, v.281, p.1605-10, 1999.

MARTINEZ, J.; SMITH, R.; FARMER, M.; RESAU, J.; ALGER, L.; DANIEL, R.; GUPTA, J.; SHAH, K.; NAGHASHFAR, Z. High prevalence of genital tract papillomavirus infection in female adolescents. **Pediatrics**, v.82, p.604-8, 1988.

MEISELS, A.; FORTIN, R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina: I. Cytologic patterns. **Acta Cytol.**, v.20, p.505-9, 1976.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde do jovem e adolescente. Disponível em: www.saude.gov.br. Acesso Dez., 2003.

MONTZ, R.J.; MONK, B.J.; FOWLER, J.M.; NGUYEN, L. Natural history of minimally abnormal Papanicolaou smear. **Obstet. Gynecol.**, v.80, p.385-8, 1992.

MOSCICKI, A.B.; WINKLER, B.; IRWIN, C.E.; SCHACHTER, J. Differences in biologic maturation, sexual behaviour, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. **J. Pediatr.**, v.115, p.487-93, 1989.

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

MOSCICKI, A.B.; SHIBOSKI, S.; BROERING, J.; POWELL, K.; CLAYTON, L.; JAY, N.; DARRAGH, T.M.; BRESCIA, R.; KANOWITZ, S.; MILLER, S.B.; STONE, J.; HANSON, E.; PALEFSKY, J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. **J. Pediatr.**, v.132, 277-84, 1998.

MOSCICKI, A.B.; BURT, V.G.; KANOWITZ, S.; DARRAGH, T.; SHIBOSKI, S. The significance of squamous metaplasia in the development of low grade squamous intraepithelial lesions in young women. **Cancer**, v.85, p.1139-44, 1999.

MOSCICKI, A.B.; ELLENBERG, J.H.; VERMUND, S.H.; HOLLAND, C.A.; DARRAGH, T.; CROWLEY-NOWICK, P.A.; LEVIN, L.; WILSON, C.M. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v.154, p.127-34, 2000.

MOSCICKI, A.B.; HILLS, N.; SHIBOSKI, S.; POWELL, K.; JAY, N.; HANSON, E.; MILLER, S.; CLAYTON, L.; FARHAT, S.; BROERING, J.; DARRAGH, T.; PALEFSKY, J. Risks for incidence human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. **JAMA**, v.285, p.2995-3002, 2001.

MOSSETTI, C; DE PALO, G. A colposcopia ontem e hoje. In: **Colposcopia e patologia do trato genital inferior**. Rio de Janeiro, MEDSI, 1996. p.31-61.

MOUNT, S.L.; PAPILLO, J.L. A study of 10 296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in Northern New England. **Pediatrics**, v.103, p.539-45, 1999.

MUÑOZ, N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. **J. Clin. Virol.**, v.19, p.1-5, 2000.

NASIELL, K.; ROGER, V.; NASIELL, M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. **Obstet. Gynecol.**, v.67, p.665-9, 1986.

National Cancer Institute Workshop. The 1998 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. **JAMA**, v.262, p.931-4, 1989.

NAVRATIL, E.; BURGHARDT, E.; BAJARDI, F.; NASH, W. Simultaneous colposcopy and cytology used in screening for the carcinoma of the cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.75, p.1292-7, 1958.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Vaccine research: human papillomavirus infection and cervical cancer. Disponível em: www.who.int. Acesso Set., 2003.

ÖSTOR, A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. **Int. J. Gynecol. Pathol.**, v.12, p.186-92, 1993.

PAÁL, M.A.F. **Contribuição para o estudo das relações entre imagens colposcópicas e atividade sexual em jovens com idade até 18 anos.** São Paulo, 1974. 74p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Escola Paulista de Medicina.

PAPANICOLAOU, G.N.; TRAUT, H.F. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York: Commonwealth Fund, 1943 apud KOSS, L.G.; GOMPEL, C**. Introduction to gynecologic cytopathology with histologic and clinical correlations.** Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

PERLMAN, S.E.; LUBIANCA, J.N.; KAHN, J.A. Characteristics of a group of adolescents undergoing loop electrical excision procedure (LEEP). **J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.**, v.16, p.15-20, 2003.

PROKOPCZYK, B.; COX, J.E.; HOFFMANN, D. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.89, p.868-73, 1997.

PUROLA, E.; SAVIA, E. Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. **Acta Cytol.**, v.21, p.26-31, 1977.

RADER, A.E.; LAZEBNIK, R.; ARORA, C.D.; FRANKLIN, J.; ABDUL-KARIM, F.W. Atypical squamous cells of undetermined significance in the pediatric population. **Acta Cytol.**, v.41, p.1073-78, 1997.

REAGAN, J.; PATTEN, S. Annals of the New York Academy of Sciences, v.97, p.662, 1962 apud SINGER, A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, v.82, p.81-99, 1975.

REATO, L.F.N. Desenvolvimento da sexualidade na adolescência. In: GEJER, D.; REATO, L.F.N.R., ed. **Sexualidade e saúde reprodutiva na adolescência.** São Paulo, Atheneu, 2001. p.1-10.

RICHART, R.M.; BARRON, B.A. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.105, p386-93, 1969.

ROSENFELD, W.D.; VERMUND, S.H.; WENTZ, S.J.; BURK, R.D. High prevalence rate of human papillomavirus infection and association with abnormal Papanicolaou smears in sexually active adolescents. **AJDC**, v.143, p.1443-7, 1989.

SADEGHI, S.B.; HSIEH, E.W.; GUNN, S.W. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.148, p.726-9, 1984.

SALVATORE, C.A.; FONSECA, A.M.; SOUEN, J.S.; SCHIVARTCHE, P.L.; BASTOS, A.C. Carcinoma pré-invasivo do colo do útero (Estudo de 600 casos). **Ginec. Obstet. Bras.**, v.1, p.359-79, 1978.

SASSON, I.M.; HALEY, N.J.; HOFFMAN, E.L. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucous. **N. Engl. J. Med.**, p.312-15, 1985.

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

SCHIFFMAN, M.H.; BAUER, H.M.; HOOVER, R.N.; GLASS, A.G.; CADELL, D.M.; RUSH, B.B.; SCOTT, D.R.; SHERMAN, M.E.; KURMAN, R.J.; WACHOLDER, S.; STANTON, C.K.; MANOS, M.M. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.85, p.958-64, 1993.

SCHIFFMAN, M.H.; BRINTON, L.A. The epidemiology of cervical carcinogenesis. **Cancer**, v.76, p.1888-901, 1995.

SHERMAN, M.E.; SCHIFFMAN, M.H.; LORINCZ, A.T. Toward objective quality assurance in cervical cytopathologic diagnoses with detection of high-risk human papillomavirus types. **Am. J. Clin. Pathol.**, v.102, p.102-87, 1994.

SHEW, M.L.; FORTENBERRY, J.D.; MILES, P.; AMORTEGUI, A.J. Interval between menarche and first sexual intercourse, related to risk of human papillomavirus infection. **J. Pediatr.**, v.125, p.661-6, 1994.

SIERRA-TORRES, C.H.; TYRING, S.K.; AU, W.W. Risk contribution of sexual behavior and cigarette smoking to cervical neoplasia. **Int. J. Gynecol. Cancer**, v.13, p.617-25, 2003.

SIMSIR, A.; BROOKS, S.; COCHRAN, L.; BOURQUIN, P.; IOFFE, O.B. Cervicovaginal smear abnormalities in sexually active adolescents. **Acta Cytol.**, v.46, p.271-6, 2002.

SINGER, A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, v.82, p.81-99, 1975.

SNYDER, R.N.; ORTIZ, Y.; WILLIE, S.; COVE, J.K.J. Dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix: Prevalence in very young women (under age 22) A one-year study in a health plan population. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.124, p.751-6, 1975.

SOLOMON, D.; DAVEY, D.; KURMAN, R.; MORIARTY, A.; O'CONNOR, D.; PREY, M.; RAAB, S.; SHERMAN, M.; WILBUR, D.; WRIGHT, T.C.; YOUNG, N. The 2001 Bethesda System. Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. **JAMA**, v.287, p.2114-9, 2002.

SOUTER, W.P.; FLETCH, A. Invasive cancer of the cervix in women with mild dyskaryosis followed up cytologically. **Br. Med. J.**, v.308, p.1421-23, 1994.

STAFL, A. New nomenclature for colposcopy. Report of the Committee on Terminology. **Obstet. Gynecol.**, v.48, p.123-4, 1976.

STAMM, W.E.; GUINAN, M.E.; JOHNSON, C.; STARCHER, T.; HOLMES, K.K.; McCormack, W.M. Effect of treatment regimens for *Neisseria gonorrhoeae* on simultaneous infection with *Chlamydia trachomatis***. N. Engl. J**. **Med**., v.310, p.545-49, 1984.

STERN, E., FORSYTHE, A.B.; YOUKELES, L. Steroid contraceptive use and cervical dysplasia: Increase risk progression. **Science**, v.196, p.1460-2, 1977.

SVENSSON, L.; MARDH, P-A.; AHLGREN, M.; NORDENSKJOLD, F. Ectopic pregnancy and antibodies to *Chlamydia trachomatis*. **Fertil. Steril.**, v.44, p.313-317, 1985.

SYRJANEN, K.; HAKAMA, M.; SAARIKOSKI, S.; VARYNEM, M.; YLISKOSKI, M.; SYRJANEN, S. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. **Sex. Transm. Dis.**, v.17, p.15-9, 1990.

SZAREWSKI, A.; CUZICK, J. Smoking and cervical neoplasia: a review of the evidence. **J. Epidemiol. Bioestat.**, v.3, p.229-56, 1998.

TACLA, M.; TUBAKI, M.E.; SCHWARZSCHILD, M.M.S.; LUCA, P.D.; MENICONI, M.C.; BARRUECO, A.K.; LOPES, E.A.; DUARTE, M.I. Abnormal pap smear in adolescence. In: XVI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Washington D.C., 2000. **Proceedings**. Washington D.C., 2000. p. 80.

THOMAS, D.B. Relationship of oral contraceptives to cervical carcinogenesis. **Obstet. Gynecol.**, v.40, p.508, 1972.

TUBAKI, M.E.; TACLA, M.; SCHWARZSCHILD, M.M.S.; LUCA, P.D.; MENICONI, M.C.; TORATA NAKANO, Y.; LOPES, E.A.; DUARTE, M.I. Colposcopic assessment of cervical intraepithelial neoplasia in adolescence. In: XI International Congress of Cervical Pathology and Colposcopy, Barcelona, 2002. **Proceedings**. Barcelona, 2002. p.338-9.

VESSEY, M.P.; LAWLESS, M.; McPHERSON, K.; YEATES, D. Oral contraceptives and cervical cancer. **Lancet**, v.2, p.1358-9, 1983.

WAHL, R.W. Chlamydia, repair and intraepithelial neoplasia (Letter). **Acta Cytol.**, v.28, p.89, 1984.

WALBOOMERS, J.M.M.; JACOBS, M.V.; MANOS, M.M.; BOSCH, F.X.; KUMMER, J.A.; SHAH, K.V.; SNIJDERS, P.J.F.; PETO, J.; MEIJER, C.J.L.M., MUÑOZ, N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J. Pathol.**, v.189, p.12-9, 1999.

WALKER, P.; DEXEUS, S.; DE PALO, G.; BARRASSO, R.; CAMPION, M.; GIRARDI, F.; JAKOB, C.; ROY, M. International Terminology of Colposcopy: An Updated Report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstet. Gynecol.**, v.101, p.175-7, 2003.

WALLACE, D.L.; SLANKARD, E. Teenage cervical carcinoma in situ. **Obstet. Gynecol.**, v.41, p.697-700, 1972.

WASHINGTON, A.E.; JOHNSON, R.E.; SANDERS, L.L. *Chlamydia trachomatis* infections in the United States: what are they costing us? **JAMA**, v.257, p.2070-2, 1987.

WERNESS, B.A.; LEVINE, A.J.; HOWLEY, P.M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. **Science**, v.248, p.76-9, 1990.

WILKELSTEIN, W. Smoking and cervical cancer – current status: a review. **Am. J. Epidemiol.**, v.131, p.945-57, 1990.

WILLIAMS, D.R. Cervical cytology. In: LUESLEY, D., ed. **Handbook of colposcopy**. London, Chapman & Hall, 1996. p.11-20.

YANG, M.; ZACHERIAH, S. ASCUS on cervical cytological smears: clinical significance. **J. Reprod. Med.**, v.42, p.329-31, 1997.

ZONDERVAN, K.T.; CARPENTER, L.M.; PAINTER, R.; VESSEY, M.P. Oral contraceptives and cervical cancer – further findings from the Oxford Family Planning Association contraceptive study. **Br. J. Cancer**, v.73, p.1291-7, 1996.

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

Apêndices

APÊNDICE 1

SISTEMA DE BETHESDA 2001

TIPO DE ESPÉCIME: indicar se a amostra foi obtida por método convencional ou em meio líquido

ADEQUAÇÃO DO ESPÉCIME

- Satisfatória para efeitos de avaliação (descreve a presença ou ausência do componente endocervical/ zona de transformação/endocervical ou qualquer outro fator que limite a qualidade)
- Insatisfatório para avaliação (especificar a razão)
  - Espécime rejeitado/não processado (especificar a razão)
  - Espécime processado e examinado, mas insatisfatório para avaliação da anormalidade epitelial devido à (especificar a razão)

CLASSIFICAÇÃO GERAL (opcional)

- Negativo para lesões intra-epiteliais ou malignidade
- Anormalidade de célula epitelial: ver interpretação/resultado (especificando se escamosas ou glandulares)
- Outra: ver interpretação/resultado (por exemplo, células endometriais em mulheres com mais de 40 anos de idade)

INTERPRETAÇÃO/RESULTADO

Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade
Microorganismos:

- *Trichomonas vaginalis*
- Microorganismos fúngicos morfologicamente sugestivos de *Candida* spp
- Alterações na flora sugestivas de vaginose bacteriana
- Bactérias morfologicamente de *Actinomyces* spp
- Alterações celulares consistentes com Herpes simplex virus

Outros resultados não-neoplásicos *(Opcional)*:

- Mudanças celulares reativas associadas com inflamação (incluindo reparo típico), radiação, dispositivo intra-uterino, células glandulares pós-histerectomia, atrofia

OUTROS: Células endometriais (em mulheres > 40 anos de idade)

ANORMALIDADES CÉLULAS EPITELIAIS

CÉLULA ESCAMOSA

- Células escamosas atípicas - de significado indeterminado (ASC-US)
  - não se pode excluir HSIL (ASC-H)
- Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (inclui HPV/displasia leve/NIC 1)
- Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (inclui displasia moderada e severa, carcinoma *in situ*/NIC 2 e NIC 3)
  - com características suspeitas de invasão (se houver suspeita de invasão)
- Carcinoma escamoso

CÉLULA GLANDULAR

- Atípica - células endocervicais (SOE ou especificar nas observações)
  - células endometriais (SOE ou especificar nas observações)
  - células glandulares (SOE ou especificar nas observações)
- Atípica - células endocervicais ou glandulares, favorecendo neoplasia
- Adenocarcinoma endocervical *in situ*
- Adenocarcinoma - endocervical
  - endometrial
  - extra-uterino
  - SOE

OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS: (especificar)

APÊNDICE 2

CLASSIFICAÇÃO COLPOSCÓPICA INTERNACIONAL

(IFCPC, Roma, 1990)

A. ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS

Epitélio pavimentoso original

Epitélio cilíndrico

Zona de Transformação Normal

B. ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS

1. Dentro da zona de transformação

Epitélio acetobranco *

Epitélio plano

Epitélio micropapilar ou microconvoluto

Pontilhado *

Mosaico *

Leucoplasia *

Área iodonegativa

Vasos atípicos

2. Fora da zona de transformação (ectocérvice, vagina)

Epitélio acetobranco *

Epitélio plano

Epitélio micropapilar ou microconvoluto

Pontilhado *

Mosaico *

Leucoplasia *

Área iodonegativa

Vasos atípicos

C. SUSPEITA DE CARCINOMA INVASOR

D. COLPOSCOPIA INSATISFATÓRIA

Junção escamocolunar não visualizada

Inflamação grave ou atrofia grave

Colo não visível

E. ACHADOS VÁRIOS

Micropapilas não-acetorreativas

Condiloma exofítico

Inflamação

Atrofia

Ulceração

Outros

* Indicar alterações maiores ou menores

Alterações menores

- Epitélio acetobranco fino
- Mosaico regular
- Pontilhado regular
- Leucoplasia tênue

Alterações maiores

- Epitélio acetobranco denso
- Mosaico irregular
- Pontilhado irregular
- Leucoplasia espessa
- Vasos atípicos