

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Idade e prevalência da infecção genital por
papilomavírus humano de alto risco em mulheres
submetidas a rastreamento para o câncer cervical**

Cristina Helena Rama

**Dissertação apresentada ao Programa
de Pós Graduação em Saúde Pública
para obtenção do título de Mestre em
Saúde Pública.**

**Área de concentração: Saúde
Materno-Infantil**

**Orientador: Profº Dr. José Mendes
Aldrighi.**

**São Paulo
2006**

**Idade e prevalência da infecção genital por
papilomavírus humano de alto risco em mulheres
submetidas a rastreamento para o câncer cervical**

Cristina Helena Rama

**Dissertação apresentada ao Programa
de Pós Graduação em Saúde Pública
para obtenção do título de Mestre em
Saúde Pública.**

**Área de concentração: Saúde
Materno-Infantil**

**Orientador: Profº Dr. José Mendes
Aldrighi.**

**São Paulo
2006**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

Aos meus pais, Laudenir e Maria Antonia (in memorian), que sempre me apoiaram, com muito amor e dedicação.

Ao meu marido, Sérgio, por estar sempre ao meu lado transformando em “nossos” os meus momentos de dificuldade.

Aos meus filhos, Rafael e Letícia, por toda luz, alegria e colorido que trouxeram à minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Mendes Aldrighi, pelo exemplo a seguir, incentivo constante e dedicação na orientação desta dissertação.

À Prof^ª. Dra. Cecília Maria Roteli Martins, pelo incentivo a todo o momento, pela amizade e por todo auxílio durante a realização deste trabalho.

À Prof^ª. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain, pelo incentivo e colaboração nesta dissertação.

Dr. Temístocles Pie de Lima, Dra Fernanda C Arlindo, Profa. Dra. Laura B Martins, Cláudia Maria Wolf, Sonia Fontes Figueiredo, Janice Olivia Galvane e demais participantes do estudo LAMS do Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros.

Prof^ª. Dra Renata Clementino Gontijo, Prof Dr Luís Otávio Zanatta Sarian, Prof^ª Dra Joana Fróes Bragança Bastos e demais participantes do estudo LAMS da UNICAMP.

Aos amigos e residentes do Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros, pela ajuda e estímulo.

A todos os amigos da Supervisão de Saúde com quem compartilho o dia-a-dia no trabalho, pelo companheirismo, e por todo apoio e incentivo.

Às amigas Célia Fiorani Villa e Vanda Chigo Fiorani, pelo companheirismo e amizade que nos acompanha desde que nos conhecemos.

À amiga Prof^ª. Dra. Maisa Guadalupe Ribeiro Champi, pelos conselhos e amizade.

A Ting Ching, pela análise estatística.

Especialmente, aos meus tios José Octávio Nogueira e Aparecida Helena Nogueira.

À minha irmã Catia, Nelson Petit Madrid e Amélia Eiko Yamamoto pela disponibilidade da ajuda a qualquer momento.

Às pessoas que indiretamente me deram suporte para a realização deste trabalho ou ainda me auxiliam Maria, Dora, Aparecida e Antonia.

A todos aqueles cujos nomes deixo de citar, mas que ao lerem estas palavras incorporarão meus sinceros agradecimentos.

Rama C Idade e prevalência da infecção genital por papilomavírus humano de alto risco em mulheres submetidas a rastreamento para o câncer cervical. [Dissertação de Mestrado] São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2006.

RESUMO

Introdução: A relação causal entre infecção genital por papilomavirus humano (HPV) de alto risco e o câncer do colo uterino está bem estabelecida; porém, há controvérsias em diferentes populações quanto à prevalência e distribuição da infecção em relação à idade. **Objetivos:** Caracterizar, pela Captura Híbrida II (CHII), a prevalência da infecção genital por HPV de alto risco e sua estratificação por idade. Verificar a associação da infecção com fatores de risco, resultados da citologia oncológica (CO), da colposcopia e da biópsia cervical. **Casística e Métodos:** Em estudo transversal estudou-se 2300 mulheres (15-65 anos) que buscaram rastreamento para o câncer cervical. Aplicou-se questionário epidemiológico e foi feita a coleta da CO e da CHII, no caso de alteração em destes exames ou ambos indicou-se colposcopia e, nos casos anormais, procedeu-se à biópsia cervical. **Resultados:** A prevalência da infecção genital por HPV de alto risco em toda amostra foi de 17,8%: 27% (<25 anos), 21% (25-34 anos), 12% (35-54 anos) e de 14% (55-65 anos). Participantes com maior número de parceiros sexuais durante a vida apresentaram uma maior chance de infecção, relacionamento estável, idade entre 30 a 54 anos e ser ex-fumante foram fatores associados à proteção da infecção. Encontrou-se 204 (8,8%) CO anormais e uma relação direta entre severidade do diagnóstico citológico e infecção por HPV de alto risco, 14,3% em citologia normal, 78% em lesão escamosa de alto grau, 100% nos esfregaços compatíveis com carcinoma. Foram histologicamente confirmados: 10 casos de Neoplasia intra-cervical grau 2/3 (NIC2/3) entre as mulheres infectadas por HPV, com citologia normal; 4 NIC 2/3 e um carcinoma nas que apresentavam exclusivamente alteração citológica e 15 NIC 2/3 e 3 carcinomas em mulheres com ambos os testes positivos. **Conclusão:** A prevalência da infecção genital por HPV de alto risco foi alta, seguindo uma curva na qual se observou novo aumento da prevalência após os 55 anos.

Palavras-chave: Papilomavirus humano, Idade e Prevalência, Câncer do Colo Uterino

Rama C Idade e prevalência da infecção genital por papilomavírus humano de alto risco em mulheres submetidas a rastreamento para o câncer cervical. [Dissertação de Mestrado] São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2006.

ABSTRACT

The causal role of high risk human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer has been well documented. However HPV prevalence varies greatly across populations, as might the age distribution. **Objective:** We aimed to determine high risk HPV prevalence and its distribution by age groups. Risk factors, cytological, colposcopic and cervical biopsies results associated with high risk HPV infection in a sample of women who self referred for cervical cancer screening. **Methods:** In a cross sectional study we interviewed and obtained cervical specimens from a sample of randomized 2300 women (15-65 years). Specimens were tested for the presence of high risk HPV using Hybrid Capture II (HCII) and for cervical cytological abnormalities by Pap smears or liquid based cytology. Women, who had abnormal cytology or positive HCII, or both results, were referred to colposcopy examination. Whenever colposcopy revealed an abnormal pattern, a directed punch biopsy was taken. **Results:** Four hundred and eight (17.7%) study participants tested positive for high risk HPV types by HC2: 27% (<25 years), 21% (25-34 years), 12% (35-54 years) and 14% (55-65 years). The main risk factor for HPV infection was number of lifetime sexual partners; age at 30 to 54 years, women who live with a partner and former smokers were negative associated with high risk HPV infection. Two hundred four (8, 8%) women had cytological abnormalities. HC II positive was associated with cytology outcome (14, 3% in normal cytology, 78% in HSIL and 100% in cervical cancer). Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2/3 (CIN 2/3) were found in 10 HPV infected women with normal cytological results. Women with abnormal cytological results only had 4 CIN 2/3 and 1 carcinoma and women testing positive in both techniques had 15 CIN 2/3 and 3 carcinomas. **Conclusions:** High risk HPV prevalence was high in this sample and the prevalence age curve showed a second pick starting around 55 years old.

Key Words: Human papillomavirus; Prevalence Age Curve; Cervical Cancer

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	23
2. OBJETIVOS	37
3. CASUÍSTICA e MÉTODOS	38
3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO	38
3.2 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	39
3.3 COLETA DE INFORMAÇÕES	40
3.4 CITOLOGIA ONCOLÓGICA CERVICAL	40
3.5 TESTE PARA DETECÇÃO DO DNA HPV	42
3.6 COLPOSCOPIA	42
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	43
3.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
4. RESULTADOS	45
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	45
4.2 PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO GENITAL POR HPV DE ALTO RISCO	45
4.3 FATORES DE RISCO PARA DETECÇÃO DO HPV	46
4.4 RESULTADOS DA CITOLOGIA ONCOLÓGICA CERVICAL	50
4.5 RESULTADOS DA COLPOSCOPIA	52
5. DISCUSSÃO	57
5.1 PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO GENITAL POR HPV DE ALTO RISCO	57
5.2 FATORES DE RISCO PARA A INFECÇÃO GENITAL POR HPV DE ALTO RISCO:	64
5.3 ACHADOS CITOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS:	67
6. CONCLUSÕES	77
7. REFERÊNCIAS	79

ANEXOS

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELA 1. DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS PARTICIPANTES SEGUNDO CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS, COMPORTAMENTAIS E REPRODUTIVAS SELECIONADAS	89
FIGURA 1. PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO GENITAL POR HPV DE ALTO RISCO (%) POR FAIXA ETÁRIA (NO TOTAL DE PARTICIPANTES E ANÁLISE RESTRITA AS PARTICIPANTES COM RESULTADO DE CITOLOGIA NORMAL)	46
TABELA 2. DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DE ALGUMAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, COMPORTAMENTAIS E REPRODUTIVAS EM RELAÇÃO À INFECÇÃO POR HPV DE ALTO RISCO.	90
TABELA 3. FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO POR HPV AJUSTADOS POR IDADE	91
TABELA 4. ODDS RATIO DE FATORES INDEPENDENTES ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR HPV DE ALTO RISCO DE ACORDO COM O RESULTADO FINAL DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADO	49
TABELA 5. PERCENTAGEM DOS RESULTADOS DOS EXAMES DE CITOLOGIA EM RELAÇÃO AO TESTE DE CH2	51
TABELA 6. RESULTADOS DA CITOLOGIA ONCOLÓGICA CERVICAL EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS DA CAPTURA HÍBRIDA 2 POR GRUPOS ETÁRIOS	52
TABELA 7. COLPOSCOPIAS REALIZADAS SEGUNDO INDICAÇÃO E RESULTADOS POR FAIXA ETÁRIA	53
TABELA 8. RESULTADOS DAS BIÓPSIAS, SEGUNDO INDICAÇÃO DA COLPOSCOPIA, POR GRUPOS ETÁRIOS	56

SIGLAS UTILIZADAS

AGUS	Atypical glandular cells of undetermined significance (Atipias glandulares de origem indeterminada)
ASCUS	Atypical squamous cells of undetermined significance (Atipias de células escamosas de origem indeterminada)
CHII	Captura Híbrida II
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DST	Doença sexualmente transmissível
HPV	Papilomavírus humano
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de Confiança
LIAG	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau
LIBG	Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
OR	Odds ratio (Razão de chances)
PCR	Polimerase Chain Reaction (Reação em cadeia da Polimerase)

1. INTRODUÇÃO

Apesar de estratégias eficazes para sua prevenção, o câncer do colo do útero continua sendo um grave problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento (PARKIN e col. 1999; BOSCH e DE SANJOSÉ 2003). As mais altas taxas de incidência ocorrem na América Central (44,44/100.000), em algumas partes da Ásia (43,40/100.000) e no sul da África (40,44/100.000). Na América Latina, a incidência também é alta, variando de 31,79/100.000 no norte, e 27,69/100.000 no sul do continente (PARKIN e col. 1999; PAHO 2001).

No Brasil, o câncer cervical representa o terceiro mais freqüente entre as mulheres, sendo que mais de 70% dos diagnósticos ocorrem em fases avançadas da doença (MS 2001); espera-se para 2006, 19.260 casos novos desta doença, caracterizando um risco estimado de 20 casos por 100.000 mulheres (INCA 2005).

A relação entre o câncer cervical e a infecção por papilomavírus humano (HPV) já está bem estabelecida, pois se consegue detectar o DNA do HPV em 92,9% a 99,7% dos espécimes de câncer cervical invasivo (BOSCH e col. 1995; WALBOOMERS e col. 1999). Tal fato fez com que a *Internacional Agency for Research on Cancer* classificasse os tipos de HPV 16 e 18 como carcinogênicos e os tipos 31 e 33 como provavelmente carcinogênicos (IARC 1995). Recentemente, novos tipos foram incluídos aos carcinogênicos, como os mucosotrópicos ano-genitais: 31, 33, 35, 39, 45,

51, 52, 56, 58, 59 e 66, os que infectam a pele 5 e 8 e ainda, os tipos virais 6 e 11 foram classificados como possivelmente carcinogênicos (IARC 2005).

Porém, a infecção pelos tipos virais de alto risco é necessária, mas não é suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical (WALBOOMERS e col. 1999). Habitualmente, a infecção por HPV é um fenômeno transitório; sendo que em 90% dos casos, ela não é mais detectada após 36 meses (HO e col. 1998); entretanto, uma pequena fração de mulheres, provavelmente por falha de mecanismos imunológicos, apresentam persistência da infecção, que pode provocar alterações atípicas no epitélio cervical e evoluir para transformação maligna (MYERS e col. 2000; BOSCH e col. 2002). As mulheres que apresentam infecção persistente por HPV, constituem o verdadeiro grupo de risco para o desenvolvimento do câncer cervical, com um risco relativo de 100 a 300 vezes em relação àquelas onde a infecção não foi persistente (BORY e col. 2002; BEKKERS e col. 2006).

Desde a década de 70, quando Harald Zur Hausen fez os primeiros relatos sugerindo o papel do HPV no desenvolvimento do câncer cervical, mais de 85 tipos do HPV, que infectam células epiteliais da pele e de algumas mucosas, tiveram sua seqüência de DNA completamente identificada (ZUR HAUSEN 2000). Os tipos que infectam a mucosa podem ser ainda classificados em alto risco, encontrados predominantemente no câncer cervical e em lesões de alto grau (pré-malignas), e em baixo risco, constatados comumente nas verrugas genitais, sendo que a co-infecção pelos dois tipos virais é um achado freqüente (MYERS e col. 2000).

Cerca de 40 tipos do HPV acometem o trato genital pelo contato sexual (CARR e GYORFI 2000), caracterizando esta infecção como a doença sexualmente transmissível atualmente mais freqüente (TROTIER e FRANCO 2005); no entanto, grande é a variação de sua prevalência nas diferentes populações, oscilando desde 1,4% na Espanha a 25,6% na Nigéria, com grande variação na distribuição dos diferentes tipos virais (CLIFFORD e col. 2005). Essa diferença provavelmente decorre das distintas idades das mulheres incluídas nos estudos, bem como da sensibilidade dos diferentes métodos moleculares utilizados para identificação do HPV nas variadas populações (TROTIER e FRANCO 2005).

Entre os fatores de risco para a infecção por HPV o mais consistente é o número de parceiros sexuais durante a vida, também figuram, os hábitos dos parceiros sexuais, a idade do parceiro sexual em relação à da mulher, com o dobro do risco a cada aumento de 1,5 anos na idade do parceiro masculino. Quanto ao tabagismo e uso de contraceptivos hormonais orais os resultados dos estudos ainda são divergentes (KOUTSKY 1997; BASEMAN e KOUTSKY, 2005).

Ainda não está elucidado como a idade influencia na prevalência do HPV nas distintas populações (WACHOLDER 2003), dois padrões de prevalência, têm sido observados, com o aumento da idade. Muitos estudos notaram decréscimo linear da prevalência com o aumento da idade (FRANCO e col. 1999; ROUSSEAU e col. 2000), alcançando valores

inferiores a 5% após os 55 anos (BURK e col. 1996; JACOBS e col. 2000; GIULIANO e col. 2001; SANJOSE e col. 2003; PETO e col. 2004).

Postula-se que esta redução resultaria de mudanças nos hábitos sexuais com o evoluir da idade, tornando as mulheres menos expostas; entretanto, Burk e col. (1996) relataram queda na prevalência, independentemente do comportamento sexual, sugerindo desenvolvimento de imunidade específica à infecção. Tal fato foi confirmado por um estudo dinamarquês entre profissionais do sexo, que exibiram decréscimo significativo da prevalência com o aumento da idade, a despeito de contínua e intensa atividade sexual (KJAER e col. 2000).

Entretanto, estudos de base populacional sugerem que a prevalência da infecção genital por HPV segue uma curva bimodal, ou seja, de maior predomínio entre as jovens, declínio na terceira década e novo pico, ao redor de 55 anos ou mais, de magnitude semelhante ao observada nas jovens (HERRERO e col. 2000; MOLANO e col. 2002; LAZCANO-PONCE e col. 2001). Outros estudos também têm observado aumento da prevalência desta infecção na perimenopausa e após a menopausa (SELLORS e col. 2002; CHAN e col. 2002; FERRECCIO e col. 2004; GIULIANO e col. 2005).

No entanto, há divergências quanto ao tipo viral envolvido no surgimento do segundo pico da prevalência; para alguns, o predomínio é pelos tipos virais de baixo risco (HERRERO e col. 2000, MOLANO e col. 2002; FERRECCIO 2004) e, para outros autores, pelos tipos virais de alto risco (LAZCANO-PONCE e col. 2001; SELLORS e col. 2002; GIULIANO e col. 2005).

Entretanto, o segundo pico de prevalência desta infecção foi contestado e seu surgimento foi atribuído ao desenho do estudo utilizado nos primeiros trabalhos que o observaram (JACOBS e col. 2000); nos referidos estudos, somente mulheres com citologia normal foram incluídas, o que poderia ter causado exclusão seletiva dos tipos virais de alto risco, habitualmente associados às lesões cervicais. Haveria, portanto, uma sub-representação dos tipos virais de alto risco, explicando o segundo pico da prevalência por tipos virais de baixo risco, observado nos estudos iniciais (JACOBS e col. 2000).

Esta hipótese, no entanto, não justifica os estudos que observaram aumento absoluto dos tipos de baixo risco (FERRECCIO e col. 2004), nem a ocorrência do segundo pico por predomínio de tipos virais de alto risco (LAZCANO-PONCE e col. 2001). Tampouco, os estudos que incluíram anormalidades citológicas e que também constataram o segundo pico da infecção (GIULIANO e col. 2005).

Embora, ainda não se conheçam as razões para o segundo pico observado após a menopausa, é plausível atribuir alguns mecanismos, não mutuamente excludentes entre si: como um efeito coorte (HERRERO e col. 2000; CASTLE e col. 2005); reativação de infecção latente, por perda gradual de imunidade tipo- específica; aquisição de nova infecção (TROTIER e FRANCO 2005); e ainda, por mudanças hormonais associadas à idade, que poderiam alterar a suscetibilidade a infecção (LACZANO-PONCE e col. 2001).

Em relação ao efeito coorte, admite-se que as mudanças no comportamento sexual verificada nas últimas décadas podem ter provocado diferentes exposições ao HPV; assim, as variações da prevalência por idade, refletiriam apenas a exposição diferente ao HPV, em sucessivas coortes de nascimento. Ou ainda, coortes de mulheres com mais idade poderiam apresentar maior persistência da infecção em relação às de mulheres mais jovens. Entretanto, ainda não é possível refutar ou confirmar estas hipóteses, seja pela falta de dados históricos de prevalência do HPV, seja pela ausência de estudos prospectivos com duração suficientemente longa (CASTLE e col. 2005; TROTTIER e FRANCO 2005).

Quanto à reativação de infecção latente por mudanças na função imune, em decorrência do envelhecimento, é sustentada por estudos que mostraram persistência da infecção relacionada ao aumento da idade (HO e col. 1998; CASTLE e col. 2005). É plausível que as disfunções imunológicas relacionadas à idade, variem em diferentes populações, explicando os diferentes padrões de prevalência encontrados com o evoluir da idade (THOMAS e col. 2004).

Em relação à hipótese de aquisição de infecção recente, ela pode ser conseqüente a novo parceiro sexual, mas deve-se considerar também, o papel do comportamento sexual do parceiro masculino. Sabe-se que determinados hábitos sexuais masculinos como número elevado de parceiras, relações sexuais com profissionais do sexo e a detecção do DNA do HPV no pênis relacionam-se com risco de desenvolvimento de câncer cervical em suas parceiras (BOSCH e col. 1996).

Interessante estudo brasileiro mostrou que o DNA HPV foi detectado em 42% dos parceiros de mulheres com câncer cervical invasivo e, em 48% dos parceiros do grupo controle; mostrou ainda, que dois terços das mulheres eram monogâmicas, contra 6% a 7% dos homens, nos dois grupos estudados. Os parceiros, também nos dois grupos estudados, relataram ainda contatos sexuais com grande número de mulheres, incluindo profissionais do sexo e antecedentes de doenças sexualmente transmissíveis (ELUF-NETO 1999).

Paralelamente, mulheres de 45 a 64 anos em uma área dos Estados Unidos, considerada de hábitos sexuais conservadores e, portanto, de baixo risco para aquisição do HPV, apresentaram alta prevalência da infecção de 38%, predominantemente por tipos virais de alto risco (SMITH e col. 1997); apesar de não ter levantado dados sobre o comportamento masculino, os autores explicaram os resultados pelo mecanismo de reativação de infecção latente.

Em estudos africanos, a prevalência da infecção genital por HPV foi persistentemente alta, sem mostrar diferença estatisticamente significativa entre os grupos etários e atingindo mais de 23% naquele superior aos 55 anos (XI e col. 2003; THOMAS e col. 2004). Entre as possíveis explicações para esses achados incluem-se a dificuldade de eliminação da infecção pela presença de infecções concomitantes ou por desnutrição (THOMAS e col. 2004), bem como os múltiplos parceiros sexuais ao longo da vida (XI e col. 2003), confirmado por 53% de casamentos poligâmicos entre as participantes.

Muito ainda se questiona, sobre o papel dos hormônios femininos, endógenos e exógenos sobre o determinismo da aquisição ou reativação da infecção por HPV.

A transição menopausal e a após a menopausa caracteriza-se por significativa e progressiva redução da produção de hormônios esteróides ovarianos, redundando em inúmeras repercussões sobre o sistema urogenital, como atrofia do epitélio, a perda da elasticidade, diminuição da rugosidade e mudanças no pH vaginal, favorecendo um maior risco para a eclosão de infecções (LIMA, 2005).

Paralelamente, importantes transformações já foram historicamente descritas no colo uterino, da adolescência à menopausa, principalmente quanto à proporção de células escamosas, glandulares e metaplásicas da junção escamo-colunar (SINGER 1975). Estas alterações hormônio dependentes relacionadas à idade podem determinar uma suscetibilidade diferente à infecção por determinados tipos virais do HPV (CASTLE e col. 2006).

Mulheres submetidas à histerectomia total prévia, portanto, com remoção cirúrgica do colo uterino, apresentaram predominantemente infecção por determinados tipos virais, diferentes daqueles encontrados habitualmente em amostras cervicais de mulheres na mesma idade. Analogamente, é plausível que as mudanças fisiológicas que ocorrem com o aumento da idade determinando redução do tamanho da junção escamo-colunar e atrofia do epitélio cervical possam aumentar a afinidade de infecção por determinados tipos virais (CASTLE e col. 2004).

Além disso, postula-se que as oscilações hormonais interfiram na resposta imune sistêmica e local da mucosa cervical, principalmente na redução das imunoglobulinas Ig G e Ig A, o que pode diminuir a imunidade às infecções (BRANDTZAEG 1997; FRANKLIN e KUTTEH 1999; NARDELLI-HAEFLIGER e col. 2003).

Ainda em relação aos hormônios endógenos, SHEW e col. (2002), por sua vez, mostraram que a densidade de receptores estrogênicos do colo uterino diminui com a idade em mulheres HPV negativas, enquanto as positivas exibiram maior densidade desses receptores; para cada 10% a mais de receptores detectados, a probabilidade de infecção por HPV foi três vezes maior, tanto para mulheres jovens como nas de mais idade.

Quanto ao uso de hormônios exógenos e o risco de infecção por HPV, os resultados são divergentes para as usuárias de contraceptivos hormonais; ora mostram associação positiva (MOLANO e col. 2002), ora forte risco, apenas à infecção para os tipos virais de alto risco (ROUSSEAU e col. 2000). Entretanto, expressivos estudos não observaram qualquer associação entre uso de contraceptivo hormonal e infecção por HPV (GIULIANO e col. 2001; LAZCANO-PONCE e col. 2001; MORENO e col. 2002; GREEN e col. 2003).

No tocante ao risco da infecção pelo uso da terapia hormonal (TH), em mulheres na pós-menopausa, não se observou aumento estatisticamente significativo (FERENCZY e col. 1997; SMITH e col. 1997).

O papel do segundo pico da prevalência da infecção por HPV, na carcinogênese do câncer cervical, ainda não está estabelecido (CASTLE e

col. 2005), estudos prospectivos serão necessários, para estabelecer os fatores que determinam a prevalência, a dinâmica e a persistência do HPV nas diferentes faixas etárias (SCHIFFMAN e KJAER 2003). O câncer cervical tem sido atribuído à infecção por HPV adquirida durante a fase reprodutiva, entretanto, o entendimento da história natural desta infecção englobando as diferentes fases de vida da mulher é necessário para o desenvolvimento de estratégias de rastreamento efetivas e adequadas para todas as idades (WINER e KOUTSKY, 2005).

A associação entre HPV e câncer cervical permitiu novas formas para prevenção desta doença, incluindo a detecção das mulheres infectadas por tipos virais de alto risco e a imunização por meio da vacinação, que em breve estará disponível (TROTIER e FRANCO, 2005). A vacinação, no entanto, não eliminará a necessidade dos programas de rastreamento para o câncer cervical, pois não haverá imunização contra todos os tipos virais de alto risco e também, porque serão necessárias muitas décadas para que um grande número de mulheres de diferentes coortes de nascimento sejam imunizadas (BASEMAN e KOUTSKY, 2005).

Visto que os estudos epidemiológicos demonstram que a associação entre infecção por HPV de alto risco e câncer cervical apresenta um dos maiores riscos estatisticamente já descritos na epidemiologia do câncer, a utilização dos testes moleculares para identificação do HPV no rastreamento do câncer do colo uterino deve ser considerada (BOSCH e col. 2002).

No entanto, há inúmeras limitações para a aplicabilidade prática desse teste, como seu alto custo e a elevada prevalência desta infecção nas

mulheres em idade reprodutiva, o que tornaria impraticável o seguimento de todos os casos positivos, aliado ao fato de que principalmente nas jovens, a maioria das infecções será transitória representando um investimento desnecessário (FRANCO e col. 2001).

Em função disso, seu uso tem sido proposto, no rastreamento de mulheres com 30 ou mais anos, adjunto à citologia e realizado a cada três anos (SASLOW e col. 2002). Os casos de positividade, implicariam na necessidade de seguimento mais intenso (STOLER 2001).

Os testes do HPV exibem maior sensibilidade para lesões de alto grau do que a citologia (CUZICK e col. 2000), e seu uso deve ser considerado em locais onde programas de rastreamento de qualidade, baseados na citologia, são de difícil implementação (FRANCO e col. 2001). Seu valor preditivo negativo é alto para Lesões de Alto Grau, quando se realiza um único teste; na vigência de dois testes negativos os intervalos para rastreamento podem ser seguramente realizados com maior intervalo de tempo (FRANCO e col. 2001).

A captura híbrida II é um dos testes moleculares utilizados para identificação do DNA do HPV; baseia-se no pareamento de sondas, que contêm uma seqüência de RNA complementar à seqüência de 13 tipos de HPV de alto risco e a de 5 tipos de baixo risco, permitindo uma medida semi-quantitativa da carga viral. Freqüentemente, apenas a pesquisa para tipos virais de alto risco é realizada, reduzindo tempo e custo do teste (IFTNER e VILLA 2003).

Historicamente, o rastreamento para o câncer cervical é baseado no exame citológico do esfregaço cervical (Papanicolaou), usado há mais de 50 anos. Nos países onde há eficientes programas de screening é possível comparar as taxas de cobertura às curvas de sobrevida para o câncer cervical, pois a identificação de lesões pré-malignas reduz a incidência e previne o câncer em estádios mais agressivos (FORBES e col. 2004). No entanto, apesar da alta especificidade da citologia cervical para lesões de alto grau ou câncer, resultados de duas meta-análises mostraram grande variação na sua sensibilidade, com valores médios de 58% e de 47% (FAHEY e col. 1995; NANDA e col. 2000).

Koliopoulos e col. (2004) analisando uma população com baixa prevalência de câncer cervical, encontrou desempenho da citologia cervical pior em sensibilidade do que em especificidade, o que obviamente, não é desejável em um teste de rastreamento. Entre as principais causas dos resultados falsos negativos são apontados as amostras inadequadas, a má qualidade de fixação ou de coloração do esfregaço e os erros de interpretação das lâminas tanto por parte dos citotécnicos como dos citologistas (FERRECCIO e col. 2003).

Como muitas vezes as células com atipias não estão presentes na lâmina ou ainda podem não ter sido identificadas entre as células normais (CUZICK e col. 2000), tem se preconizado a citologia em base-líquida, que representa importante alternativa para ganho da sensibilidade do exame de Papanicolaou, pois se trata de técnica que permite transferir todo o material celular coletado para um meio líquido, resultando em menor perda do

material coletado e preservação das estruturas morfológicas celulares (CHANG 2004). As taxas médias de espécimes inadequados, que levam a convocação da mulher para a repetição do exame, variaram de 0,8 a 1,63% para a citologia em base-líquida e 7,5 a 7,64% para a citologia convencional (SASIENI e col. 2006; KARNON e col. 2004).

O câncer cervical inicia-se como neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), uma condição pré-invasiva limitada ao epitélio cervical de acordo com a classificação histológica ou como lesão intra-epitelial escamosa, através do diagnóstico citológico e evolui lentamente (DUARTE-FRANCO E FRANCO, 2004). O exame histológico, normalmente realizado em biópsia cervical obtida na colposcopia, é aceito como o procedimento definitivo para o diagnóstico do câncer cervical, pois podem ocorrer discordâncias entre ele e a citologia. Pelas limitações na sensibilidade da citologia, cerca de 30% dos diagnósticos histológicos de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC2 ou 3) são negativos nos esfregaços citológicos. Sabe-se que cerca de 10% das lesões histologicamente classificadas como NIC 1 (Neoplasia Intra-Epitelial Cervical grau 1) podem evoluir para NIC 2 ou NIC 3; estima-se que 22% dos casos não tratados de NIC 2, por sua vez, possam evoluir para NIC 3. As mulheres com NIC 3, que inclui carcinoma *in situ*, apresentam risco substancial para o câncer cervical invasivo (PAGLIUSI e AGUADO 2004).

Em uma avaliação da eficácia de programas de rastreamento para lesões cervicais comparou-se a utilização da Captura Híbrida II para tipos de alto risco do HPV com o rastreamento citológico convencional. Os resultados obtidos mostraram que a detecção viral aumentou a sensibilidade para todas

as lesões cervicais, com perda da especificidade. Todavia, com a adição da citologia como triagem realizada após teste DNA-HPV positivo, a especificidade se igualava ao rastreamento ora em uso (KOTANIEMI-TALONEN e col. 2005).

Importante ainda, é destacar o papel da prevenção primária do câncer do colo uterino, por meio de medidas educativas e da imunização. A orientação deve enfatizar mudanças no comportamento sexual de risco e dessa forma reduzir a probabilidade de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo a infecção por HPV. Além da vacinação que em breve estará disponível e que para sua introdução, o conhecimento da prevalência desta infecção nas diversas populações e em diferentes faixas etárias, permitirá estabelecer estratégias mais eficientes (FRANCO e col. 2001).

Este, portanto, é um estudo que nos propusemos a realizar pela escassez de investigações voltadas especificamente para a associação desta infecção com a idade da mulher em nosso meio, bem como pela diversidade dos dados encontrados em outras populações.

2. OBJETIVOS

OBJETIVOS GERAIS

Caracterizar a prevalência da infecção genital por HPV de alto risco e sua estratificação por idade, em mulheres submetidas a rastreamento para o câncer cervical.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Verificar a associação da infecção por HPV de alto risco com fatores de risco selecionados.

2) Verificar a associação da infecção por HPV de alto risco com os resultados da citologia oncológica cervical, da colposcopia e da biópsia cervical dirigida pela colposcopia.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo transversal, em que foram selecionadas 2300 mulheres que, randomicamente foram submetidas à pesquisa do papilomavírus humano por Captura Híbrida II (CHII), dentre 5634 participantes iniciais de um grande estudo denominado LAMS (*Latin America Study*).

O LAMS está sendo realizado em quatro clínicas, sendo três no Brasil e uma na Argentina e é financiado pelo Comitê Europeu de Pesquisa da Comunidade Econômica Européia (CEE)- INCO DEV 4-CT-2001-(10013). Os dados do presente estudo são oriundos de dois centros localizados: no ambulatório do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, em São Paulo e outro, no ambulatório de ginecologia do Centro de Atenção Integral da Saúde da Mulher (CAISM) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, na cidade de Campinas.

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Entre fevereiro de 2002 e março de 2003 foram recrutadas 5634 mulheres que procuraram espontaneamente os ambulatórios referidos, para prevenção do câncer do colo uterino.

Foram incluídas mulheres entre 15 e 65 anos de idade com útero presente; excluíram-se aquelas com história de condição suspeita ou confirmada de imunossupressão, as que estavam em tratamento de

condiloma, as com diagnóstico atual ou em tratamento de neoplasia intra-epitelial cervical ou com diagnóstico de afecção maligna do trato genital inferior e também, as portadoras de deficiências que as impediam de compreender o estudo ou responder o questionário. Para a presente análise também se excluiu as gestantes.

3.2 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Após detalhada explicação sobre o estudo para obtenção da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram revisados os critérios de inclusão e exclusão. As participantes foram entrevistadas individualmente; utilizou-se um questionário padronizado para obtenção de informações sócio-demográficas, comportamentais e reprodutivas selecionadas. A seguir, todas as participantes foram submetidas a exame pélvico que incluiu coleta de células cervicais para realizar-se a citologia oncológica, convencional ou a de base líquida (sistema DNA Citoliq-DIGENE do Brasil), e também, para o teste de CHII.

As amostras coletadas foram examinadas pelo Laboratório da Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo e pelo Laboratório de Patologia do Hospital da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. As amostras foram periodicamente submetidas a um controle de qualidade em dois laboratórios baseados na Europa (Itália e Eslovênia).

As participantes com citologia cervical anormal ou com resultado da CHII positiva ou com alteração de ambos os exames foram encaminhadas para colposcopia; nos casos em que esta revelasse anormalidade, indicava-se a biópsia.

3.3 COLETA DE INFORMAÇÕES

Todas as participantes responderam a um questionário contendo perguntas sobre informações sócio-demográficas, comportamentais e reprodutivas selecionadas. As entrevistas foram realizadas individualmente após orientação sobre a confidencialidade das respostas.

3.4 CITOLOGIA ONCOLÓGICA CERVICAL

A citologia cervical foi testada por duas formas: convencional ou citologia em base líquida. A última, foi realizada somente no centro de São Paulo, distribuída ao acaso em 1628 mulheres (do total das 3000 participantes deste centro). Para a presente análise, foram computadas somente as participantes que haviam sido submetidas à CHII.

O esfregaço citológico convencional foi constituído de duas amostras, raspado ectocervical e endocervical, colhidos com espátula de Ayre e escova endocervical. O material foi imediatamente fixado após a coleta com polietilenoglicol e corado pelo método de Papanicolaou.

A citologia em base-líquida foi realizada por DNA-Citoliq (Digene do Brasil), indicada para o rastreamento citológico e já testada em estudos anteriores (LONGATTO-FILHO e col. 2004).

No sistema DNA-Citoliq, a amostra foi coletada com escova endocervical e imersa em um tubo com o meio conservante *UCM* (*Universal Collecting Medium*, Digene do Brasil) e submetida a processos técnico-laboratoriais, conforme instruções do fabricante, como homogeneização e filtragem para retirar hemácias, debris, muco e infiltrado inflamatório. Resumidamente, as amostras foram homogeneizadas por 20 segundos em um vortex de alta velocidade; a seguir, uma alíquota de 200- μ l foi filtrada em uma membrana de polycarbonato, com 25 mm de diâmetro. As lâminas foram colocadas dentro de uma caixa de metal (Prepgene), fechada e mantida por 10 segundos com uma pressão constante. O resultado final é uma distribuição do espécime na lâmina, bastante fino e com distribuição celular homogênea. As lâminas foram fixadas em álcool absoluto e coradas pelo método de Papanicolaou.

Os esfregaços foram avaliados com base no Sistema Bethesda 2001 (SOLOMON e col. 2002). Os resultados citológicos foram classificados em: alterações inflamatórias; lesões escamosas pré-invasoras, incluindo atipias de células escamosas de origem indeterminada (ASCUS); lesões escamosas de baixo grau (NIC 1 e HPV); lesões escamosas de alto grau (NIC 2 e 3); atipias glandulares pré-invasoras, incluindo atipias glandulares de origem indeterminada (AGUS) e adenocarcinoma *in situ*; e finalmente, carcinoma invasor escamoso ou glandular .

3.5 TESTE PARA DETECÇÃO DO DNA HPV

O teste para detecção do DNA HPV por CHII foi realizado randomicamente entre as 5634 participantes. A coleta foi realizada por swab cervical. As amostras foram analisadas somente para os tipos de HPV de alto risco 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, e 68. O limite usual de 1 pg /ml do DNA HPV 16 foi usado como controle positivo. As amostras foram classificadas como HPV positivo, se a leitura do luminômetro, unidade de luz relativa (RLU), fosse igual ou superior ao valor do controle positivo, ou seja $RLU/CO \geq 1.0$ pg/ml (IFTNER e VILLA 2003; LÖRINCZ 2003).

3.6 COLPOSCOPIA

A colposcopia foi indicada sistematicamente para todas as mulheres com alterações na citologia oncológica, onde se considerou: ASCUS, AGUS, Lesão intra-epitelial de baixo grau, Lesão intra-epitelial de alto grau, e Carcinoma, ou naquelas com resultado positivo da CHII, ou com alteração em ambos os métodos. Utilizou-se técnica de rotina deste procedimento. A descrição colposcópica foi consoante à terminologia da *International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy, IFCPC*. (WALKER 2003).

Os resultados das biópsias foram classificados de acordo com os critérios definidos pela Classificação Internacional de Tumores/Organização Mundial de Saúde (SCULLY e col. 1994).

As participantes com alteração dos exames citológicos ou histológicos foram encaminhadas para seguimento ou tratamento apropriado para cada caso.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Leonor Mendes de Barros e da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Explicação detalhada do estudo foi dada às participantes para assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foi também submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para apresentação desta dissertação

3.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os prontuários foram arquivados, as questões e resultados dos exames foram codificados para criar um banco de dados digitado em um programa Excel e depois exportado para o programa SPSS 8.0 for Windows para análise estatística.

Para investigar valores improváveis-extremos, foi realizada análise descritiva das variáveis, tabelas de freqüência e medidas resumos foram

computadas. Nos casos onde houve inconsistência procedeu-se o levantamento do prontuário e correção quando aplicável.

Para investigar a associação entre fatores selecionados e a infecção por HPV (resultado da CHII) realizou-se análise univariada, utilizou-se o teste de *qui-quadrado* de Pearson e se considerou como nível de significância 5%.

Para as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com a infecção por HPV na análise univariada, procedeu-se o ajuste pela idade e o cálculo da *odds ratio*.

Aplicou-se, ainda, para as variáveis estatisticamente significantes no teste de *qui-quadrado*, modelo de regressão logística multivariada pelo método FORWARD (LR) para seleção das variáveis. O ajuste foi feito utilizando-se todas as variáveis estatisticamente significantes e a idade em dois formatos: forma contínua e também por grupos etários (abaixo de 25, 25 a 29, 30 a 34, 35 a 39, 40 a 44, 45 a 49, 50 a 54 e 55 anos ou mais).

Nos resultados de ambas as análises, foram selecionadas exatamente as mesmas variáveis e os valores dos Odds Ratios foram semelhantes, então se optou em apresentar os resultados do modelo de regressão, onde o ajuste da idade foi feito por grupos etários por facilidade no relato dos resultados.

A taxa de detecção do DNA-HPV pela CHII e as prevalências das alterações citológicas e histológicas foram descritas, conforme seus valores percentuais.

4. RESULTADOS

De um total de 5634 participantes iniciais, o presente estudo incluiu 2300 mulheres que foram randomicamente selecionadas para realização da CHII.

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

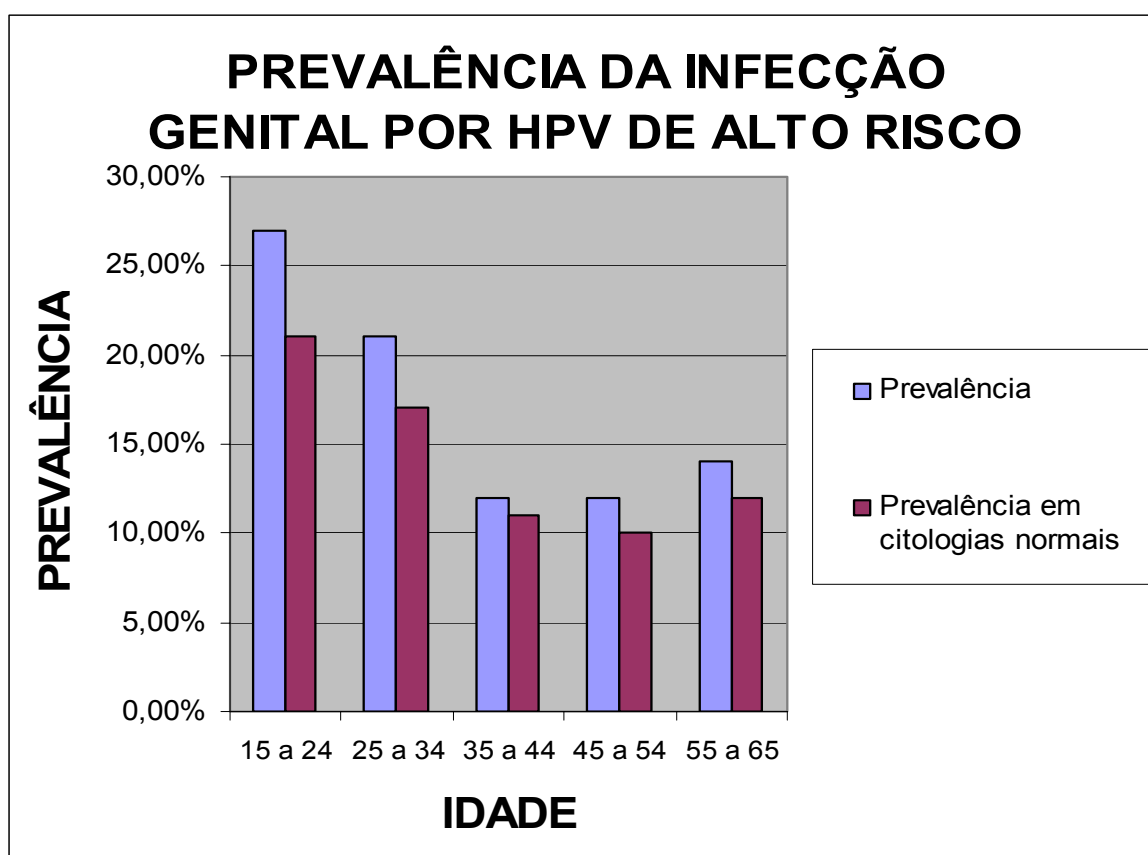
A média etária foi de 35,7 (DP± 10,6) anos, a idade das participantes variou entre 15 a 65 anos, com a seguinte distribuição por faixa etária: 19,8% (457) abaixo de 25 anos, 28,1% (647) de 25 a 34 anos, 29,6% (683) de 35 a 44 anos, 19,1% (441) de 45 a 54 anos e 3,1% (72) de 55 a 65 anos. A **Tabela 1** apresenta a distribuição das participantes de acordo com demais características demográficas, comportamentais e reprodutivas selecionadas (**ANEXO 1**).

4.2 PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO GENITAL POR HPV DE ALTO RISCO

A prevalência da infecção genital por HPV de alto risco em toda amostra foi de 17,8%. Exclusivamente nas mulheres com resultados normais de citologia foi de 14,3%. Ao se estratificar a prevalência nos diferentes grupos etários, observou-se: 27% (abaixo dos 25 anos), 21% (25-34 anos), 12% (35-54 anos) e de 14% de 55 a 65 anos. A **Figura 1** revela as curvas de distribuição da prevalência da infecção genital por HPV de alto risco por

idade: uma delas mostra a prevalência encontrada no total das participantes e a outra, a prevalência restrita às mulheres que apresentaram resultado de citologia normal.

Figura 1 – Prevalência da infecção genital por hpv de alto risco (%), por faixa etária, no total de participantes e análise restrita as participantes com resultado de citologia normal



4.3 FATORES DE RISCO PARA DETECÇÃO DO HPV

Após a análise univariada, houve associação estatisticamente significativa entre o resultado da Captura Híbrida II com as seguintes

variáveis: idade, raça, escolaridade, idade de início da atividade sexual, número de parceiros sexuais durante a vida, número de parceiros sexuais no ano anterior, condição de viver ou não com parceiro, com o uso de método contraceptivo hormonal, tempo de uso de contracepção hormonal, tabagismo, doença sexualmente transmissível do parceiro, realização de exame de Papanicolaou anterior (**Tabela 2 – ANEXO 1**). As demais variáveis: número de partos e história de doença sexualmente transmissível não apresentaram associação estatisticamente significativa com infecção genital por HPV de alto risco.

Para as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com a infecção por HPV de alto risco na análise univariada, procedeu-se o ajuste pela idade e após o cálculo da *odds ratio* constatou-se: na raça negra a chance de infecção foi de 1,6 vezes maior que na raça branca.

As mulheres com 2 a 3 e aquelas com 4 ou mais parceiros sexuais durante a vida apresentaram chance de infecção, respectivamente, de 2,2 e de 2,7 vezes em relação as que relataram um único parceiro; dobro e triplo de chance de infecção também foram encontrados respectivamente para as mulheres com 2 a 3 e naquelas com 4 ou mais parceiros sexuais no ano anterior comparado às que não tiveram parceiros sexuais, ressaltando, no entanto, que o intervalo de confiança para 4 ou mais parceiros no ano anterior foi grande, provavelmente em decorrência do pequeno número de mulheres neste grupo, e incluiu a unidade. Associação negativa com a

infecção por HPV foi encontrada naquelas que referiram um único parceiro sexual no ano anterior, entretanto não houve significância estatística.

Viver com companheiro exclusivo, relacionou-se a proteção à infecção bem como, iniciar vida sexual em idade superior ou igual aos 20 anos. As tabagistas apresentaram chance de infecção de 1,3 vezes comparada às mulheres que referiram nunca ter fumado, entretanto, tabagismo no passado mostrou associação negativa com infecção por HPV. Associação positiva foi encontrada para parceiro sexual com doença sexualmente transmissível (OR= 1,51; IC 95% 1,06– 2,14) em relação às mulheres que afirmaram não ter tido parceiros com esta condição.

Não houve associação estatisticamente significativa para escolaridade, uso de método contraceptivo hormonal, tempo de uso de contracepção hormonal e realização de Papanicolaou anterior (**Tabela 3 – ANEXO 1**).

Odds ratio também foi calculado por Modelo de Regressão Logística que foi ajustado por todas as variáveis que apresentaram, na análise univariada, associação estatisticamente significativa com a infecção por HPV (**Tabela 4**).

Para as idades de 30 a 34 anos, 35 a 39, 40 a 44 anos, 45 a 49 anos e 50 a 54 anos constatou-se associação negativa com a infecção, quando comparado às jovens com idade abaixo de 25 anos. No grupo de 25 a 29 anos e dos 55 a 65 anos ocorreu redução da proteção, porém não de forma estatisticamente significativa.

Viver com companheiro exclusivo se relacionou à proteção para a infecção. O número de parceiros, 2 a 3 e 4 ou mais durante a vida permaneceu como importante fator de risco, atingindo, respectivamente, *odds ratio* de 1,94 (IC 95% 1,48-2,55) e 2,39 (IC 95% 1,74-3,28) comparado às participantes monogâmicas.

A ex-fumante mostrou associação negativa com infecção por HPV.

Tabela 4 - Odds ratio de fatores independentes associados à infecção por hpv de alto risco, de acordo com o resultado final do modelo de regressão logística multivariado

Variável	Categoria	Odds Ratio	IC (95%)
	≤ 25	REF	
	25 a 29	0,94	0,67-1,32
	30 a 34	0,63	0,43-0,92
IDADE	35 a 39	0,44	0,30-0,66
	40 a 44	0,41	0,27-0,62
	45 a 59	0,40	0,26-0,63
	50 a 54	0,55	0,33-0,92
	55 a 65	0,55	0,27-1,14
VIVER COM PARCEIRO	Não	REF	
	Sim	0,61	0,48-0,78
	1	REF	
Nº DE PARCEIROS	2 ou 3	1,94	1,48-2,55
	4 ou mais	2,39	1,74-3,28
TABAGISMO	Nunca fumou	REF	
	Sim	1,15	0,88-1,51
	Sim, no passado	0,59	0,40-0,86

A Idade foi ajustada por grupos etários: ≤ 25, 25 a 29, 30 a 34, 35 a 39, 40 a 44, 45 a 49, 50 a 54 e 55 a 65 anos. *Odds ratio* de prevalência ajustada pelas 12 variáveis estatisticamente significantes na análise univariada .

IC de 95%= intervalo de confiança de 95%

4.4 RESULTADOS DA CITOLOGIA ONCOLÓGICA CERVICAL

Em relação à citologia oncológica cervical constatou-se que de todos os esfregaços colhidos ocorreu perda de 3 (0,13%) amostras, ficando disponíveis 2297 e destes, 13 (0,5%) foram considerados inadequados. Nesta amostra, 807 citologias foram testadas em base líquida . Os resultados citológicos revelaram-se normais em 2080 (90,5%) amostras coletadas, sendo que em 6,6% não foram encontradas células representativas do canal endocervical. Alterações citológicas foram detectadas em 204 (8,8%) dos esfregaços, sendo a mais freqüente: 5,31% ASCUS (atipias de células escamosas de origem indeterminada), seguida de 2,0% lesões escamosas de baixo grau, 1,17% lesões escamosas de alto grau e dois carcinomas (0,08%). A Tabela 5 mostra a distribuição dos resultados da citologia cervical e os achados do teste da Captura Híbrida II; o teste foi positivo em 14,3% do total de esfregaços normais e em 52,4% dos 204 esfregaços com alterações citológicas.

Tabela 5 – Resultados da citologia oncológica cervical em relação ao teste de chii

Resultado da Citologia	Captura de Híbrida II		Total de citologias
	Negativo (<1	Positivo (≥ 1	
INFLAMATÓRIA	86,0% (1782)	14,3% (298)	2080
LIBG	37,0% (17)	63,0% (29)	46
LIAG	22,0% (6)	78,0% (21)	27
ASCUS	57,0% (70)	43,0% (52)	122
AGUS	57,0% (4)	43,0% (3)	7
Carcinoma	0	100% (2)	2

LIBG = lesões escamosas de baixo grau; LIAG = lesões escamosas de alto grau; ASCUS = atipias de células escamosas de origem indeterminada; AGUS = atipias glandulares de origem indeterminada. Treze citologias foram inadequadas

A distribuição dos achados citológicos em relação ao resultado da CHII, por faixa etária, é apresentada na **Tabela 6**.

Resultados citológicos normais entre as mulheres infectadas por HPV de alto risco, foram detectados em 18,4% das participantes com menos de 35 anos, 10,6% dos 35 a 54 anos e em 11,9% aos 55 a 65 anos. O grupo mais jovem, apresentou o maior número, do total de alterações citológicas compatíveis com lesões escamosas de baixo grau 71,7% (33/46) e ASCUS 57,3% (70/122), bem como de lesões escamosas de alto grau 70,3% (19/27), dentre todas as alterações citológicas.

Para o grupo de 35 a 44 anos, as lesões escamosas de baixo grau, ASCUS e de alto grau corresponderam respectivamente a 28,2%, 40,1% e 29,6%.

Os dois esfregaços detectados com alterações citológicas sugestivas de carcinoma cervical ocorreram no grupo de etário de 55 a 65 anos, além de 3 ASCUS.

Tabela 6 – Resultados da citologia oncológica cervical em relação aos resultados da captura híbrida ii, por grupos etários

Resultado da Citologia	Menor 35 HPV+/total	35 a 54 HPV+/total	55 a 65 HPV+/total	Total de HPV+
INFLAMATÓRIA	179/970	111/1043	08/67	298
LIBG	24/33	05/13	0	29
ASCUS	41/70	11/49	0/03	52
AGUS	02/02	01/05	0	3
LIAG	15/19	06/08	0	21
CARCINOMA	0	0	02/02	02
INADEQUADO	0/8	02/05	0	02
Total CO/ idade	261/1102	136/1123	10/72	407*

LIBG = lesões escamosas de baixo grau; LIAG = lesões escamosas de alto grau; ASCUS = atipias de células escamosas de origem indeterminada; AGUS = atipias glandulares de origem indeterminada. Treze citologias foram inadequadas

* Perda de um resultado de citologia entre as participantes positivas para CHII

4.5 RESULTADOS DA COLPOSCOPIA

Foram indicadas 502 Colposcopias, 298 decorrentes do resultado positivo da CHII, 97 por alterações na citologia oncológica cervical (onde se considerou: ASCUS, ASGUS, Lesão de baixo grau, Lesão de alto grau e carcinoma), e 107 casos por alteração nestes dois exames. A colposcopia foi realizada em 458 mulheres, representando uma perda de 8,7%.

Dentre as colposcopias realizadas: 296 resultaram normais e, portanto, não se realizou biópsia e 162 (35,3%) colposcopias com alterações, onde a biópsia dirigida foi realizada. Os resultados das Colposcopias realizadas foram distribuídos segundo sua indicação, ou seja: por CHII positiva, ou alteração na citologia cervical ou alteração nos dois exames e apresentados por faixa etária (**Tabela 7**).

Tabela 7 – Resultados das colposcopias segundo indicação, por grupo etário

Grupo etário/Indicação da Colposcopia		Resultado da	
		Normal	Anormal
<35 anos	164 CH+	117 (71,3%)	47 (28,6%)
	40 CO	23 (57,5%)	17 (42,5%)
	79 ambos	27 (34,1%)	52 (65,8%)
35 a 54 anos	100 CH+	81 (81%)	19 (19%)
	41 CO	28 (68,2%)	13 (31,7%)
	22 ambos	11 (50%)	11 (50%)
55 a 65 anos	8 CH+	7 (87,5%)	1 (12,5%)
	2 CO	2 (100%)	0
	2 ambos	0	2 (100%)
TOTAL	458	296 (64,6%)	162 (35,3%)

CH+: Captura Híbrida II Positiva; CO: Citologia Oncológica

Do total das 162 biópsias realizadas foram encontrados os seguintes resultados: 90 (55%) Normal/Colpíte; 39 (24,0%) NIC 1; 29 (17,9%) NIC 2/3 e 4 (2,4%) Carcinomas. Na Tabela 8, os resultados das Biópsias estão distribuídos segundo grupos etários (< 35 anos, 35 a 54 anos e 55 a 65 anos) e também, segundo a indicação da colposcopia .

Entre as 272 Colposcopias realizadas em mulheres com citologia normal mas com CHII positiva: 10 (3,6%) resultados de biópsia foram histologicamente confirmados, como Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 ou 3 (NIC2/3). Estes 10 casos de NIC2/3 representaram a seguinte proporção entre o total de colposcopias realizadas em cada grupo etário: 3,6% (6/164), 3,0% (3/100) e 12,5% (1/8) respectivamente nas faixas de idade < 35, 35-54, e 55-65 anos.

Entre as 83 Colposcopias realizadas por alteração da citologia oncológica cervical com CH II negativa encontrou-se: 4,8% (4/83) de NIC2/3, todas no grupo abaixo dos 35 anos, o que correspondeu a 10% das colposcopias realizadas por esta indicação neste grupo etário. O único caso de carcinoma detectado 1/83 (1,2%) ocorreu no grupo de 35 a 54 anos, correspondendo a 2,4% do total de colposcopias realizadas por alteração exclusivamente da citologia nesta faixa etária.

Nenhuma lesão histológica foi confirmada, exclusivamente por alteração da citologia, no grupo acima de 55 anos. Foram indicadas 3 colposcopias por citologias compatíveis com ASCUS, realizou-se 2 colposcopias com resultados normais.

Para as participantes que apresentaram anormalidades na citologia oncológica cervical bem como CHII positiva, foram realizadas 103 Colposcopias com os seguintes resultados: em 15/103 biópsias (14,5%) detectou-se NIC2/3 e 3/103 (2,9%) Carcinomas.

Quando se considera a NIC2/3, por número de colposcopias realizadas e grupo etário: abaixo de 35 anos detectou-se 15,1% (12/79) e dos 35 aos 54 anos 13,6% (3/22).

Três carcinomas foram observados: sendo um no grupo de 35 aos 54 anos, correspondendo a 4,5% das colposcopias realizadas neste grupo, sob esta indicação; e dois dos 55 aos 65 anos (confirmando as duas citologias que apresentaram alterações sugestivas de carcinoma neste grupo) e correspondendo a 100% das colposcopias indicadas por alteração em ambos os exames.

A **Tabela 8** evidencia os resultados das Biópsias, segundo indicação da Colposcopia, por grupos etários

Tabela 8- Resultados das biópsias segundo indicação da colposcopia, por grupos etários

Grupo		Resultado da Biópsia			
Etário/Indicação da Colposcopia		Normal/Cervicites	NIC 1	NIC2/3	Carcinoma
	CH+	37	4	6	0
<35	CO	7	6	4	0
	Ambos	21	19	12	0
	CH+	11	5	3	0
35 a 54	CO	11	1	0	1
	ambos	3	4	3	1
	CH+	0	0	1	0
55 a 65	CO	0	0	0	0
	ambos	0	0	0	2
	CH+	0	0	0	0
TOTAL	162	90	39	29	4

CH+: Captura Híbrida Positiva; CO: Citologia Oncológica; NIC: Neoplasia intra-cervical

5. DISCUSSÃO

5.1 PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO GENITAL POR HPV DE ALTO RISCO

Neste estudo a prevalência da infecção genital por HPV de alto risco, avaliada pela Captura Híbrida II, em dois grandes centros do Estado de São Paulo, foi de 17,8%, superando os 17% e os 13,8% para ambos os tipos virais, encontrados em dois estudos anteriores na cidade de São Paulo, que utilizaram PCR para a detecção do DNA-HPV (ELUF-NETO e col. 1994; FRANCO e col. 1999). Superior aos resultados obtidos no sul do país, de 15% e 15,4%, também utilizando CHII para detecção apenas dos tipos de alto risco (NONNENMACHER e col. 2002; SYRJÄNEN e col. 2005). Mais elevada ainda, que a prevalência para o HPV de alto risco (13,7%), detectada por PCR, em recente estudo na Costa Rica (HERRERO e col. 2005) e exatamente o mesmo valor da prevalência para os tipos virais de alto risco, relatada em Uganda–África, também com detecção por CHII (SERWADDA e col. 1999).

A análise por idade mostrou que as mulheres abaixo de 25 anos exibiram a maior prevalência (27,1%), coincidindo com a observação de outros autores (HERRERO e col. 2000; JACOBS e col. 2000; GIULIANO e col. 2001; MATOS e col. 2003; PETO e col. 2004) que também encontraram nas jovens, o maior risco para a infecção por HPV. Isto reflete a história

natural desta doença, de aquisição logo após o início da atividade sexual (HO e col. 1998).

Entretanto, diferentemente de estudos em que se constatou queda linear da prevalência desta infecção com a idade, atingindo 5% após os 55 anos para ambos os tipos virais (JACOBS e col. 2000; GIULIANO e col. 2001; BURK e col. 1996; PETO e col. 2004; MATOS e col. 2003), nossos resultados mostraram mais do que o dobro, ou seja, 13,8% no grupo etário de 55 a 65 anos somente avaliando os tipos virais de alto risco.

Assim, a curva de prevalência aqui obtida revela os mais altos valores abaixo de 25 anos (27,1%), ligeira queda dos 25 aos 34 anos (21,3%), estabilizando-se ao redor de 12,0% na faixa entre 35 até os 54 anos e voltando a elevar-se para 13,8% após 55 anos. Obtendo-se, uma curva de prevalência por faixa etária muito semelhante, mas com valores superiores, à descrita na Costa Rica, na qual, para os tipos virais de alto risco, também se obteve maior prevalência nas jovens; mas valores ao redor de 9,7% e 10,8% , respectivamente, dos 35- 54 anos e 55-64 anos, (HERRERO e col. 2005).

A curva com padrão bimodal de prevalência da infecção genital por HPV com a idade, já havia sido previamente descrita na Costa Rica, no México e Colômbia, apresentando-se elevada nas mulheres abaixo dos 25 anos (20%), diminuindo com a idade (5%, entre 35-54 anos) e se acentuando novamente ao redor de 65 anos para valores de 13,2% a 20,0% (HERRERO e col. 2000; LAZCANO-PONCE e col. 2001; MOLANO e col. 2002). Todos esses estudos foram de base populacional, incluíram apenas

mulheres com citologia normal e a detecção do DNA HPV foi feita pelo PCR, diferindo do presente estudo, nestes aspectos.

Ainda há divergência sobre a idade de início do segundo pico da infecção; nesta análise, ocorreu no grupo entre os 55-65 anos, coincidindo com os relatados na Costa Rica e Colômbia (HERRERO e col. 2000; MOLANO e col. 2002) e diferentemente do constatado no México, onde ocorreu mais cedo, ao redor de 45 anos (LAZCANO-PONCE e col. 2001).

Quanto ao tipo viral responsável pelo segundo pico da infecção, a literatura ainda é controversa; no México predominaram os tipos de alto risco (LAZCANO-PONCE e col. 2001), enquanto que na Costa Rica e Colômbia (HERRERO e col. 2000; HERRERO e col. 2005; MOLANO e col. 2002), os de baixo risco. Embora tenhamos avaliado apenas os tipos virais de alto risco, também obtivemos a segunda elevação na curva de prevalência por idade.

Os primeiros estudos que observaram o segundo pico da infecção por HPV não incluíram mulheres com anormalidades citológicas. Para Jacobs, a exclusão das citologias com alterações, poderia diminuir a prevalência dos tipos virais de alto risco, habitualmente a elas associados, e provocar um aumento relativo dos tipos virais de baixo risco, portanto, o segundo pico seria consequência apenas do desenho de estudo utilizado pelos trabalhos iniciais (JACOBS e col. 2000).

Contestando esta hipótese, o presente estudo incluiu resultados anormais de citologia, e obteve o segundo pico da infecção com aumento da idade, avaliando apenas os tipos virais de alto risco. De acordo com os

resultados de recentes publicações, que também incluíram anormalidades citológicas e observaram o segundo pico de infecção tanto por predomínio de tipos virais de alto (GIULIANO e col. 2005) como de baixo risco (HERRERO e col. 2005).

Neste estudo, as curvas de prevalência por idade para o HPV de alto risco, foram muito semelhantes, tanto para o total das participantes como se restringindo a análise somente às mulheres com citologia normal. Quando excluimos as citologias com alterações, persistiu uma elevada prevalência para o HPV de alto risco (14,3%), comparada aos 9,9% recentemente relatados por Herrero e col. (2005).

Para as mulheres de 45 a 54 anos, com resultados de citologia normal, obtivemos o menor valor da prevalência para o HPV de alto risco (9,9%) que correspondeu ao dobro dos valores mínimos na curva de prevalência por idade, relatados em outros estudos (HERRERO e col. 2000; LAZCANO-PONCE 2001 e MOLANO 2002). Também, dos 55 aos 65 anos a prevalência do HPV entre as mulheres com citologia normal também volta a se elevar (11,9%).

Na Espanha, onde historicamente a incidência de câncer cervical é baixa (ao redor de 7,1 por 100.000), observa-se o padrão da diminuição linear da prevalência do HPV com o aumento da idade (SANJOSE e col. 2003). No presente estudo, a alta prevalência, exclusivamente por HPV de alto risco, encontrada e o novo aumento da prevalência após os 55 anos é compatível com a curva de prevalência bimodal, encontrada habitualmente em países com alta incidência de câncer cervical; conforme se observa no

Brasil, pois para 2006, o risco estimado é de 20 casos de câncer cervical a cada 100.000 mulheres (INCA 2005).

No Senegal e Nigéria – África, alta prevalência da infecção foi observada em todas as faixas etárias, indicando que populações com este perfil de prevalência estariam associadas com altas taxas de câncer cervical (XI e col. 2003; THOMAS e col. 2004).

No entanto, em Concórdia-Argentina onde também predominam altas taxas de câncer cervical (32,0 por 100.000, de 1990 a 1994) padrões semelhantes ao espanhol, de queda na prevalência do HPV com aumento da idade foi observado (MATOS e col. 2003). Uma explicação para esta curva de prevalência segundo os autores do estudo argentino, seria que a infecção por HPV se disseminou naquela população mais recentemente, evidenciada nas marcantes mudanças nos hábitos sexuais relatadas pelas jovens, as mulheres com mais idade pertenceriam a coortes menos expostas na juventude.

A prevalência da infecção genital por HPV apresenta grande variação conforme a região geográfica estudada, isto se deve ao desenho do estudo, a sensibilidade do teste empregado para detecção viral, tipos virais pesquisados e aos padrões sexuais socialmente aceitos masculinos e femininos, além da efetividade dos programas de rastreamento do câncer cervical com diagnóstico e tratamento das mulheres com lesões HPV induzidas.

Este é um estudo transversal, o que, portanto, não nos permite diferenciar infecção incidente da infecção latente por HPV. Na Costa Rica,

onde foi realizado o primeiro estudo que mostrou o padrão bimodal de prevalência com a idade (HERRERO e col. 2000), realizou-se nova avaliação da prevalência, utilizando um teste mais sensível para detecção do HPV, confirmando o segundo pico de infecção e obtendo valores da prevalência superiores aos previamente descritos, mas ainda com predomínio de tipos de baixo risco no segundo pico da infecção (HERRERO e col. 2005).

Em Guanacaste-Costa Rica, as mulheres com mais idade apresentaram menor probabilidade de ter mais que um parceiro sexual durante o ano anterior do que as jovens, sugerindo que a persistência da infecção explicaria melhor a prevalência neste grupo etário do que a aquisição de infecção recente (HERRERO e col. 2005). Nesta mesma população, em um estudo longitudinal, observou-se que a infecção recente predominou nas jovens, enquanto que a persistência da infecção tornou-se mais evidente com o aumento da idade (CASTLE e col. 2005).

No presente estudo, entre as participantes com mais de 55 anos, 64% referiu um único parceiro sexual durante o ano anterior e as demais relataram não ter tido parceiros sexuais no ano anterior, também sugerindo a possibilidade de infecção persistente.

Uma outra possibilidade seria a de nova infecção introduzida pelo parceiro sexual masculino. Na América Latina, alguns estudos para detectar a associação entre os hábitos sexuais dos parceiros sexuais masculinos e risco de câncer cervical em suas parceiras, constataram alguns comportamentos sexuais habituais entre os homens como: contato sexual

com número elevado de parceiras, relações sexuais extraconjugais e relações sexuais com profissionais do sexo (ELUF-NETO e NASCIMENTO 2001). Em estudos conduzidos na Índia e na Nigéria, as mulheres com mais idade relataram, mais freqüentemente que as jovens, que o parceiro sexual mantinha relações sexuais fora do casamento (FRANCESCHI e col. 2003; THOMAS e col. 2004). No presente estudo, foi levantada história de doença sexualmente transmissível apresentada pelo parceiro, sendo relatada por 9% do total das participantes e por 4 % das mulheres acima de 55 anos, no entanto, esta variável não apresentou associação estatisticamente significativa com a infecção por HPV.

Deve-se observar que a principal limitação deste trabalho foi o número pequeno de mulheres no grupo após os 55 anos de idade. Além de que, possivelmente teríamos encontrado uma prevalência de infecção mais elevada, nesta amostra, caso a pesquisa incluísse também os tipos de baixo risco do HPV.

O padrão até então aceito, de queda da prevalência da infecção por HPV com o aumento da idade, indicava que os programas de rastreamento para o câncer cervical em mulheres após os 50 anos poderiam ser menos freqüentes, mantendo-se acurados e custo-efetivos (CASTLE e col. 2005). No entanto, esta é uma questão ainda controversa, determinar a idade em que seguramente se possa suspender o rastreamento para o câncer cervical, considerando que mulheres na pós-menopausa, sem infecção prévia por HPV, apresentam baixo risco de desenvolver câncer cervical invasivo (DALSTEIN e col. 2006).

Baay estimou que a adição do teste do HPV à citologia poderia distinguir seguramente as mulheres com alto e baixo risco e aproximadamente 94% das mulheres com 50 anos ou mais poderiam suspender o screening (BAAY e col. 2004). Entretanto, a observação do padrão bimodal de prevalência da infecção neste grupo de mulheres, seja por aquisição recente ou infecção persistente, tornaria menos efetivo, por exemplo, o Valor Preditivo Negativo do teste do HPV como *screening*, em mulheres na meia-idade (CASTLE e col. 2005).

Serão necessários estudos prospectivos para estabelecer o Valor Preditivo Negativo dos testes para detecção do HPV, considerando o segundo pico de prevalência desta infecção (CASTLE e col. 2005). Estes estudos também permitirão que se estabeleça seguramente o período de maior risco para o desenvolvimento do câncer cervical considerando a nova elevação da prevalência com o aumento da idade, para adoção de medidas preventivas que contemplem adequadamente todas as fases de vida da mulher.

5.2 FATORES DE RISCO PARA A INFECÇÃO GENITAL POR HPV DE ALTO RISCO:

Na identificação dos fatores associados à infecção genital por HPV de alto risco (resultado positivo da CHII) observamos após a análise multivariada, que somente maior número de parceiros sexuais durante a vida persistiu como fator de risco. Por outro lado, a idade entre 30 a 54 anos,

viver com companheiro e ser ex-fumante estavam associados a uma proteção para a infecção por HPV de alto risco.

Quanto ao número de parceiros sexuais durante a vida, as mulheres com relato de 2 a 3 e as que referiram 4 ou mais parceiros apresentaram maior chance de infecção que as participantes monogâmicas. O risco relacionado ao maior número de parceiros sexuais durante a vida já foi bastante estudado, sendo concordante com a literatura e compatível com a transmissão sexual desta infecção (MUNOZ e col. 1996; GIULIANO e col. 2001; LAZCANO-PONCE e col. 2001; SANJOSE e col. 2003; MATOS e col. 2003; MOLANO e col. 2002, HERRERO e col. 2005).

Dois autores estudaram os fatores associados com a infecção genital por HPV, analisando separadamente as mulheres abaixo e com 45 anos ou mais; apenas o número de parceiros sexuais durante a vida e também, no ano anterior, foram fatores de risco para a infecção nos dois grupos etários no primeiro estudo (HERRERO e col. 2005) sendo que no segundo estudo, a associação destes fatores com a infecção ocorreu apenas para as mulheres abaixo de 45 anos (MATOS e col. 2003).

Para os grupos etários de 30 a 54 anos houve proteção à infecção comparada às jovens com idade abaixo de 25 anos. No entanto, os grupos de 25 a 29 anos e dos 55 a 65 anos, houve proteção, mas não de maneira estatisticamente significativa.

Discordante dos resultados de Rousseau que observou para os tipos virais do HPV de alto risco, diminuição do risco de infecção com o aumento da idade, (ROUSSEAU e col. 2000). E de estudos, onde além dos correlatos

epidemiológicos relacionados à atividade sexual, a idade foi o mais consistente determinante da infecção por HPV mostrando queda do risco de infecção após os 30 anos (ROUSSEAU e col. 2000; GIULIANO e col. 2001; MATOS e col. 2003; TROTTIER e FRANCO 2005).

A condição de viver com companheiro relacionou-se à proteção para a infecção, comparado às mulheres que não referiram esta condição, conforme observado em vários estudos anteriores (BURK e col. 1996; GIULIANO e col. 2001; SANJOSE e col. 2003; HERRERO e col. 2005). Uma possível explicação para este fato seria uma vida sexual mais estável, com menor exposição a diferentes parceiros sexuais, pelas mulheres que apresentam uma união estável.

Para as participantes que relataram ser ex-fumantes obteve-se associação negativa com infecção por HPV em relação às não fumantes, uma possível explicação para tal achado seria a adoção de hábitos mais saudáveis pelas mulheres que pararam de fumar, eventualmente incluindo mudanças no comportamento sexual, expondo-as a um menor risco para a infecção. Uma menor prevalência da infecção em ex-fumantes em relação às mulheres que nunca fumaram também foi encontrada por BAUER e col. (1993), discordando da observação de Ferreccio e col (2004), que relatou maior risco para a infecção por HPV tanto em fumantes como em ex-fumantes. A associação da infecção genital por HPV e tabagismo ainda apresenta resultados diversos, relatada em alguns estudos (CHAN e col. 2002; SHIN e col. 2004), porém não observada por outros (GIULIANO e col. 2001; BURK e col. 1996; MUÑOZ e col. 2004).

Entretanto, para a persistência da infecção e desenvolvimento de NIC 3 ou câncer cervical foi descrito risco relativo superior a 3 vezes em fumantes e ex-fumantes, infectadas por HPV, comparadas às mulheres que nunca fumaram (DEACON e col. 2000; CASTLE e col. 2002a; MC INTYRE-SELTMAN e col. 2005).

Outro estudo também evidenciou que a manutenção do tabagismo determinou aumento no risco de persistência do HPV em relação às mulheres que cessaram o hábito (SZAREWSKI e col. 2001). O efeito da parada do tabagismo no risco de infecção e evolução de lesões cervicais ainda merece ser investigado (MC INTYRE-SELTMAN e col. 2005).

Não houve associação, após a análise multivariada entre a infecção por HPV de alto risco com as seguintes variáveis: raça, escolaridade, idade de início da atividade sexual, número de parceiros sexuais no ano anterior, uso de método contraceptivo hormonal, tempo de uso de contracepção hormonal, doença sexualmente transmissível do parceiro, realização de exame de Papanicolaou anterior.

5.3 ACHADOS CITOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS:

Foram detectadas alterações citológicas em 8,8% dos esfregaços cervicais, semelhante aos 9,3% encontrados em um estudo realizado na fronteira do México com os EUA (GIULIANO e col. 2001). Superior aos 3,6% e 5,7% observados, respectivamente, no Chile e na Espanha (FERRECCIO e col. 2004; SANJOSE e col. 2003), provavelmente refletindo

os resultados dos programas de rastreamento para o câncer cervical, há anos implantado nestes países, que permitiram a identificação e tratamento de mulheres com anormalidades cervicais com conseqüente diminuição do número de alterações citológicas.

A alteração citológica mais freqüentemente observada foi ASCUS (5,31%), seguida de Lesão intra-epitelial de baixo grau (2,0%), concordante com dados da literatura que mostram que ASCUS e as lesões intra-epiteliais escamosas cervicais de baixo grau respondem por cerca de 10% de todos os resultados processados nos laboratórios de citologia (TROTTIER e FRANCO, 2005). O diagnóstico, manejo e seguimento destas anormalidades citológicas cervicais, HPV induzidas, resulta em importante problema em Saúde Pública pois, as mulheres que apresentam estas alterações citológicas necessitam de acompanhamento, merecendo destacada atenção dos serviços de saúde (TROTTIER e FRANCO 2005).

A CHII foi positiva em 52,4% dos esfregaços com alterações citológicas. Para as mulheres com resultados citológicos de ASCUS e Lesão intra-epitelial de baixo grau, a positividade da CH2 atingiu respectivamente, 43% e 63%. Estes valores foram inferiores aos observados no estudo ALTS (The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study), que também utilizou CHII e onde, a presença de infecção por tipos de alto risco em citologias diagnosticadas como ASCUS foi de 53,1% e de 82,9% em Lesões intra-epiteliais de baixo grau (THE ASCUS-LSIL TRIAGE STUDY GROUP, 2000). Em um outro, com a detecção do HPV por PCR apenas para tipos virais de

alto risco, obteve-se 26,1% de positividade do HPV em ASCUS e 68,6% em Lesão intra-epitelial de baixo grau (HERRERO e col. 2005).

Encontramos uma relação direta entre severidade do diagnóstico citológico e porcentagem de mulheres infectadas por tipos do HPV de alto risco, variando de 14,3% em mulheres com citologia normal, 78% em citologias com alterações compatíveis com Lesões de Alto Grau, a até 100% nos esfregaços compatíveis com carcinoma. Conforme estudos prévios, existe uma grande associação entre as alterações da citologia e a detecção do HPV, embora cerca de 11% das mulheres com citologia normal apresentam HPV detectável, esta proporção pode atingir mais de 70% entre aquelas com exames alterados (WOLF e col. 2003).

Houve, neste estudo, associação entre infecção por HPV de alto risco e resultados da citologia para todos os grupos etários observados: abaixo de 35 anos ($p < 0,0001$), 34 a 44 anos ($p < 0,004$), 45 a 54 anos ($p < 0,0001$) e 55 a 65 anos ($p < 0,002$). Giuliano, que também observou o segundo pico de infecção por HPV, encontrou associação entre a infecção com os resultados da citologia, no entanto, não observou esta associação com o aumento da idade (GIULIANO e col. 2005). A associação entre as alterações citológicas e o segundo pico da prevalência da infecção por HPV com a idade é importante para que se estabeleça o risco para desenvolvimento do câncer cervical associado ao novo aumento da prevalência.

No presente estudo, os dois esfregaços que apresentaram alterações citológicas compatíveis com carcinoma cervical ocorreram no grupo etário de 55 a 65 anos, foram positivos para infecção por HPV de alto risco, e

posteriormente, histologicamente confirmados. Refletindo infecção persistente que determinou alterações cervicais com progressão para neoplasia.

Neste estudo, o maior número de alterações citológicas tanto de baixo, como de alto grau dentre todas as alterações citológicas encontradas, ocorreu no grupo com idade inferior a 35 anos. Embora muitas destas lesões possam regredir, já que as lesões de baixo grau apresentam 50% a 80% de regressão em mulheres adultas e 90% , nas jovens e adolescentes (SASLOW e col. 2002). Se não diagnosticadas e acompanhadas, a progressão destas lesões de baixo grau também pode ocorrer.

Dos 1,17% (27) resultados citológicos compatíveis com Lesão intra-epitelial de alto grau detectados no total das anormalidades citológicas, 70% ocorreram em mulheres < 35 anos e o restante entre 35 e 54 anos. Quanto à positividade da CHII, por grupo etário, nas mulheres com achado citológico de Lesão intra-epitelial de alto grau, foi de 79% (<35 anos) e 75% (35 aos 54 anos). Do total das Lesões de Alto grau detectadas pela citologia, 6 delas (22,2%) apresentaram CHII negativa, a Colposcopia foi realizada em todos estes casos confirmando um caso de NIC2 e um Carcinoma (ambos no grupo de 35-54 anos). Nestes casos houve falha da CHII, embora se observe maior sensibilidade dos testes do HPV para lesões de alto grau do que a citologia (CUZICK e col. 2000).

Uma possível explicação, para a não detecção do HPV pela CHII nestes casos de Lesão intra-epitelial de alto grau poderia dever-se à flutuação da carga viral, habitualmente altos valores de carga viral são

detectados em lesões histologicamente confirmadas, entretanto os valores variam grandemente conforme o grau da neoplasia intra-epitelial cervical e não aumentam com a severidade da doença (SHERMAN e col. 2002).

Uma segunda possibilidade seria de a infecção dever-se a tipos virais de alto risco diferentes dos aqui pesquisados pela CHII. Segundo uma recente meta-análise da IARC, na América do Sul predominam além de conhecidos tipos virais de alto risco (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 56, 58), mais 13% de outros tipos virais de alto risco. Os nove tipos virais acima descritos foram testados pela CHII (incluindo também os tipos: HPV 39, 51, 59 e 68), entretanto, além destes, mais dois tipos virais não incluídos na CHII, foram testados no estudo da IARC, são eles o HPV 73 e 82 (CLIFFORD e col. 2005).

Encontrou-se elevada prevalência da infecção por HPV de alto risco (14,3%) na amostra de mulheres com resultados de citologia normal, variando entre os grupos etários: 18,4% (<35 anos), decrescendo para 10,6% (35-54 anos) e com leve ascensão para 11,9% (55-65 anos).

A prevalência elevada da infecção (18,4%) em mulheres com citologia normal, abaixo dos 35 anos, pode refletir a história natural desta infecção com aumento da prevalência nas mulheres jovens, mas que provavelmente regredirá sem causar lesões citológicas.

Entre o total de colposcopias indicadas por positividade da CHII, em mulheres com citologia normal, encontramos a maior parte dos resultados colposcópicos normais em todos os grupos etários: 71,3% (<35 anos), 81% (35-54 anos) e 87,5% (55-65 anos). Conforme dados da literatura que

mostram que a especificidade exclusivamente para o teste do HPV (91,5-92,1%) é muito menor do que pela triagem citológica (99,2-99,6%), associando-se ambos os testes a especificidade dos testes para detecção do HPV atingem a da citologia (KOTANIEMI-TALONEN e col. 2005).

Conforme esperado, a associação de anormalidade citológica e da positividade da CHII, para a indicação da colposcopia, atingiu o maior número de colposcopias anormais, com a seguinte distribuição por grupo etário: 65,8% (<35 anos), 50% (35 aos 54 anos) e 100% (55 a 65 anos). Por outro lado, diferentes estudos mostram que o valor preditivo negativo (VPN) para a combinação dos dois testes negativos, é muito alto em torno de 80 a 90%. Isto indica que as mulheres com os dois exames negativos, apresentam risco muito baixo para NIC2/3 ou câncer, permitindo espaçamento maior dos intervalos de *screening* (DALSTEIN e col. 2006).

Conforme esperado, o maior número de NIC 2/3 e câncer, foram detectados em mulheres com CH II positiva e alteração da citologia (15 NIC 2/3 e 3 carcinomas). Nas mulheres que apresentavam exclusivamente alteração citológica, foram histologicamente confirmados: 4 NIC 2/3 e um carcinoma. O maior número (75,8%) de NIC 2 e NIC 3, ocorreram no grupo etário abaixo de 35 anos.

Entre as colposcopias realizadas em mulheres com citologia normal mas com CHII positiva foram detectadas: 10 NIC 2/3, sendo 6 (<35 anos), 3 (35-54 anos) e 1 caso (\geq 55 anos). Correspondendo respectivamente a 3,6% (6/164), 3,0% (3/100) e 12,5% (1/8) do total de colposcopias indicadas, por grupo etário, exclusivamente pela infecção por HPV de alto risco. Merece ser

destacado que estas mulheres não teriam sido submetidas à colposcopia, portanto estas alterações histológicas não seriam detectadas, caso não houvesse a positividade ao teste do HPV.

Apesar de todos os cuidados tomados neste estudo: treinamento dos profissionais envolvidos com a coleta do material, processamento e leitura das lâminas em 2 centros respeitados do Brasil e das amostras serem periodicamente submetidas a um controle de qualidade em 2 laboratórios baseados na Europa (Itália e Eslovênia), deve-se considerar a possibilidade de que resultados falso-negativos da citologia cervical tenham ocorrido, nestes casos, onde a indicação da colposcopia foi pela positividade ao HPV e se confirmou NIC2 ou NIC3.

De fato, a literatura mostra pior desempenho da citologia cervical em sensibilidade do que em especificidade, o que não é desejável em um teste de rastreamento, porque as mulheres com resultado citológico falso negativo serão perdidas e permanecerão com risco de desenvolver câncer cervical (STOLER 2001; KOLIOPOULOS e col. 2004).

O risco para o desenvolvimento de uma anormalidade citológica, em mulheres infectadas por HPV de alto risco e com resultado de citologia normal tem sido investigado. Jovens (≤ 22 anos) infectadas por HPV de alto risco, com citologia normal apresentam risco de 20% de apresentar Lesão intra-epitelial de baixo grau em um período de quatro anos (MOSCICKI e col. 2001). Outro estudo, verificou que cerca de 17% das mulheres infectadas por HPV de alto risco, detectado por CHII, desenvolveriam anormalidades

cervicais (\geq ASCUS) em aproximadamente cinco anos (CASTLE e col. 2002b).

Portanto, 12,5% (288/2300; $n= 298$, excluiu-se os 10 casos detectados de NIC2/3) das mulheres nesta amostra, infectadas por HPV de alto risco com citologia normal, teoricamente ainda apresentam chance de persistência de infecção e uma fração delas, risco de desenvolvimento de futuras lesões cervicais.

Quando avaliamos os resultados da CHII em relação aos achados histológicos, obtivemos 86,2% de positividade da CHII para NIC2/3. Valores semelhantes aos observados, para os tipos virais de alto risco, por Herrero e col. (2005) sendo de 74,6% nos casos de NIC2 e 89,0% para NIC3 utilizando PCR.

Neste estudo, o número de mulheres assintomáticas, infectadas por HPV de alto risco e citologicamente normais que apresentaram lesões cervicais de alto grau histologicamente confirmadas foi considerável (3,3%), indicando que a detecção do HPV poderá ser um aliado da citologia no rastreamento do câncer cervical, quando o teste for economicamente viável.

Um outro ponto, a ser considerado neste estudo, é a história de realização de rastreamento para o câncer cervical referida pelas participantes e as alterações cervicais aqui identificadas. Uma fração muito grande das mulheres (92,2%), referiu ter realizado exame preventivo anterior o que é muito alto para o nosso meio. Recentemente, um inquérito domiciliar no Brasil revelou que a cobertura estimada do exame citológico variou entre 74% e 93% entretanto, o percentual de realização deste exame no SUS,

oscilou entre 33% e 64% (INCA 2004), sendo que outro estudo encontrou cobertura de 68,9% na cidade de São Paulo (NASCIMENTO e col., 1996).

Todas as mulheres que aqui apresentaram resultado citológico de Lesão intra-epitelial de alto grau (27) e carcinoma (2) referiram ter realizado exame citológico anterior, 54% no último ano, 33% nos últimos três anos e apenas 12,5% há mais de três anos. Todas elas, para serem incluídas no estudo, não deveriam apresentar diagnóstico atual ou estar em tratamento para NIC ou afecção maligna do trato genital inferior. Portanto, estes relatos poderiam refletir uma má qualidade do exame citológico anteriormente realizado.

Embora aqui, estamos considerando somente o que foi referido pelas participantes, o que pode estar sujeito a vieses: como não distinção, pela mulher, entre a coleta do exame citológico e simplesmente a realização do exame ginecológico. Ou ainda, a possibilidade de a mulher superestimar a realização de seus exames preventivos, por haver pressão social para que o faça, ou seja, para que se adotem determinadas práticas em saúde (NASCIMENTO e col. 1996). Outra limitação foi o fato de as próprias mulheres espontaneamente buscarem o rastreamento para o câncer do colo uterino, o que eventualmente, pode não representar a população que não teve acesso aos Hospitais. Limitando a possibilidade de generalização destes resultados para o restante da população.

O entendimento da epidemiologia da infecção genital por HPV é um importante passo para o desenvolvimento de estratégias para ações preventivas desta infecção e conseqüentemente do câncer cervical

(FRANCO e col. 1999). Maior conhecimento, especialmente através de estudos longitudinais em diferentes áreas geográficas e em diferentes grupos etários poderá implementar os programas de rastreamento do câncer cervical e da futura imunização contra a infecção por HPV.

6. CONCLUSÕES

Neste estudo, a prevalência da infecção genital por HPV de alto risco foi alta (17,8%), seguindo uma curva na qual se observou predomínio abaixo dos 25 anos (27,1%), queda gradual após este período, estabilizando-se ao redor de 12,0% dos 35 aos 54 anos, com um novo aumento dos 55 anos aos 65 anos (13,8%).

A infecção por HPV de alto risco foi associada a fatores do comportamento sexual da mulher. As participantes com maior número de parceiros sexuais durante a vida apresentaram uma maior chance de infecção, em relação a aquelas que relataram ter um único parceiro. Entretanto, relacionamento estável (viver com parceiro), ter idade entre 30 a 54 anos e ter cessado o hábito do tabagismo foram fatores associados à proteção da infecção.

Encontramos uma relação direta entre severidade do diagnóstico citológico e porcentagem de mulheres infectadas por tipos do HPV de alto risco, variando de 14,3% em mulheres com citologia normal, 78% em citologias com alterações compatíveis com Lesões de Alto Grau, a até 100% nos esfregaços compatíveis com carcinoma.

Em relação aos resultados colposcópicos, encontramos a maior parte dos resultados normais, em todos os grupos etários, nas indicações por positividade da CHII, em mulheres com citologia normal. Enquanto a

associação de anormalidade citológica e da positividade da CHII, para a indicação da colposcopia, atingiu o maior número de colposcopias anormais, com a seguinte distribuição por grupo etário: 65,8% (<35 anos), 50% (35 aos 54 anos) e 100% (55 a 65 anos).

A CHII foi positiva em 86,2% das NIC 2/3 e em 75% dos carcinomas. Entre as biópsias realizadas em mulheres com citologia normal mas com CHII positiva foram detectadas: 10 NIC 2/3, sendo 6 (<35 anos), 3 (35-54 anos) e 1 caso (\geq 55 anos).

7. REFERÊNCIAS

Baay MF, Smits E, Tjalma WA, Lardon F, Weyler J, Van Royen P, et al. Can cervical cancer screening be stopped at 50? The prevalence of HPV in elderly women. *Int J Cancer* 2004; 108: 258-61

Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32: 16-24.

Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis* 1993; 20:274-8

Bekkers RL, Meijer CJ, Massuger LF, Snijders PJ, Melchers WJ. Effects of HPV detection in population-based screening programmes for cervical cancer; a Dutch moment. *Gynecol Oncol* 2006; 100:451-4

Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796-802.

Bosch F X, Castellsague X, Munhoz N, de Sanjose S, Ghaffari AM, Gonzalez L C, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA : key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1060-67.

Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.

Bosch FX, de Sanjosé S .Human Papillomavirus and Cervical Câncer – Burden and Assessment of Causality. *J National Cancer Inst Monogr* 2003;31: 3-13.

Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002; 102: 519-25

Brandtzaeg P. Mucosal immunity in the female genital tract. *J Reprod Immunol.* 1997;36:23-50.

Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, Dehovtz JA. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis* 1996 ;23:333-41.

Carr J, Gyorfi T. Human papillomavirus Epidemiology, transmission and Pathogenesis. *Clin Lab Med* 2000; 20:235-55.

Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high –grade cervical neoplasia risk among human papillomaviruses infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002a; 94:1406-14

Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, Lorincz AT, Glass AG, Scott DR, et al. Absolute risk of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer* 2002b; 95: 2145-51

Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Herrero R, Hutchinson ML, et al. A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *J Infect Dis* 2004; 190: 458-67

Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005; 19: 1808-16.

Castle PE, Jeronimo J , Schiffman M, Herrero R, , Rodriguez AC, Bratti MC, et al. Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Res* 2006; 66:1218-24.

Chan PK, Chang AR, Cheung JL, Chan DP, Xu LY, Tang NL, et al. Determinants of cervical human papillomavirus infection: differences between high- and low-oncogenic risk types. *J Infect Dis* 2002; 185:28-35

Chang AR. The pivotal role of the pathology laboratory in the context of a Singapore cervical cancer screening programme.Review. *Singap Med J* 2004; 45:257-66.

Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella. Worldwide distribution of Human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366: 991-8.

Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella. Worldwide distribution of Human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366: 991-8.

Cuzick J, Sasiene P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papilloma virus (HPV) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions. *Br J Cancer* 2000; 83: 561-5.

Dalstein V, Bory JP, Graesslin O, Quereux C, Birembaut P, Clavel C. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Monsonogo J. Emerging Issues on HPV Infections: From Science to Practice*. Basel: Karger; 2006

Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer*. 2000; 83:1565-72.

Duarte-Franco E, Franco EL. Cancer of the uterine cervix. *BMC Women's Health* 2004; 4: S13

Eluf-Neto J, Booth M, Munhoz N, Bosch FX, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Human Papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer* 1994; 69:114-9.

Eluf-Neto J. Risco de Câncer Cervical – Estudo do Parceiro Masculino em Área com Alta incidência da Doença. São Paulo; 1999.[Tese de Livre Docência – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

Eluf-Neto J, Nascimento CM. Cervical cancer in Latin America. *Semin Oncol* 2001; 28:188-97.

Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995; 14: 680-9.

Ferenczy A, Gelfand MM, Franco E, Mansour N.. Human papillomavirus infection in postmenopausal women with and without hormone therapy. *Obstet Gynecol* 1997; 90:7-11.

Ferreccio C, Bratti MC, Sherman ME, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, et al. A comparison of single and combined visual, cytologic and virologic tests and screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 2003; 12: 815-23.

Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 2004; 13: 2271-6.

Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions target at women to encourage the uptake of cervical screening (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Available from URL: <http://cochrane.bireme.br/cochrane/main.php?lang=> [2005 Feb 24]

Franceschi S, Hajkumar T, Vaccarella S, Gajalakshmi V, Sharmila A, Snijders PJF, et al. Human papillomavirus and risk factors for cervical cancer in Chennai, India: a case-control study. *Int J Cancer* 2003; 107:127-33.

Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180:1415-23.

Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164: 1017-25.

Franklin RD, Kutteh WH. Characterization of immunoglobulins and cytokines in human cervical mucus: influence of exogenous and endogenous hormones. *J Reprod Immunol* 1999; 42: 93-106.

Giuliano AR, Papenfuss M, Abrahamsen M, Denman C, Zapien JG, Henze JLN, et al. Human papillomavirus infection at the United States-Mexico border. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 2001; 10:1129-36.

Giuliano AR, Papenfuss MR, Denman CA, Guernsey de Zapien J, Abrahamsen M, Hunter JB. Human papillomavirus prevalence at the USA – Mexico Border among women 40 years of age and older. *Int J STD & AIDS* 2005; 16: 247–51.

Green J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M, et al. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer* 2003 Jun 2;88(11):1713-20.

Herrero R., Hildesheim A., Bratty C., Sherman M., Hutchinson M., Morales J., et al. Population based study of hpv infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 464-74.

Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005; 191: 1796-807.

Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-7.

[IARC]. International Agency for Research on Cancer monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans Human papillomaviruses. Vol 64. Lyon: 1995.

[IARC]. International Agency for Research on Cancer monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans Human papillomaviruses. Vol 90. Lyon: 2005.

Available from URL: <http://www.cie.iarc.fr/htdocs/announcements/vol90.htm>

Iftner T, Villa LL. Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 80-8.

[INCA]. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Inquérito domiciliar sobre comportamento de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002 – 2003. Rio de Janeiro; 2004.

[INCA]. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2005

http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5

Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Franssen-Daalmeijer N, et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000 Jul 15; 87; 221-7.

Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-78

Kjaer SK, Svare EI, Worm AM, Walboomers JMM, Meijer CJLM, Van den Brule AJ, et al. Human papillomavirus infection in Danish female sex workers: decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity. *Sex Transm Dis* 2000; 27:438-45.

Koliopoulos G, Martin-Hirsh P, Paraskevidis E, Arbyn M. HPV testing versus cervical cytology for screening for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Library* [on line] 2004;(2)
Available from URL: <http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=protocol&s&mf=15&id=&lang=pt&dbl=2005 Febr 24>

Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997, 102: 3-8.

Kotaniemi-Talonen L.; Nieminen P, Anttila A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting *Br J Cancer* 2005; 93: 862-7.

Lazcano-Ponce E, Herrero R, Munoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001 Feb 1;91(3):412-20.

Lima SMRR. Menopausa. São Paulo: Atheneu; 2005. Aldrighi JM, Buchalla CM, Cardoso MRA. *Epidemiologia dos agravos à Saúde da Mulher*.

Longatto Filho A, Utagawa ML, Miranda Pereira SM, Pittoli JE, Aguiari LS, Maeda MYS, et al. Low- and high-risk HPV types detected with Hybrid Capture II in liquid-based cytology (DNA CITOLIQ[®]) system: Experience from the LAMS (Latin American Screening) study. *J Bras Doencas Sex Transm* 2004; 16:17-20.

Lorincz AT. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. *Salud Publica Mex* 2003; 45: 376-87.

McIntyre-Seltman K, Castle PE, Guido R, Schiffman M, Wheeler CM; ALTS Group. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1165-70.

[Ministério da Saúde]. Secretaria Executiva. Controle do Câncer do Colo do Útero: Programa Nacional Controle do Câncer do Colo Uterino. Brasília (DF); 2001.

Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J et al; Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study. *Sex Trasm Dis.*2003 30(8): 593-9.

Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, et al. HPV Study Group HPV Study. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer* 2002 Jul 29; 87: 324-33.

Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in

women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085-92.

Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285: 2995-3002

Muñoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Neto J, de SanJose S, Ascunce N, et al. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sex Trans Dis* 1996; 23:504-10.

Muñoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Instituto Nacional de Cancerologia HPV Study Group. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004; 190: 2077-87

Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1158-71.

Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000 May 16; 132: 810-9.

Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Schiller JT, Lowy DR, Hildesheim A, Ponci F, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1128-37.

Nascimento CM, Eluf-Neto J, Rego RA. Pap test coverage in Sao Paulo municipality and characteristics of the women tested. *Bull Pan Am Health Organ* 1996; 30: 302-12.

Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Genital human papillomavirus infection identification by molecular biology among asymptomatic women. *Rev Saude Publica* 2002; 36(1): 95-100.

Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23:569-78.

Pan American Health Organization. Cervical cancer in Latin America and the Caribbean: fact sheet 2001. [on line]. Washington (DC); 2001. Available from URL:<http://www.paho.org/English/AD/DPC/NC/ccbriefsnapshot.pff> [2005/Feb/22]

Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 1999; 49:33-64.

Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2004 Aug 31; 91(5):942-53.

Rousseau MC, Franco EL, Villa LL, Sobrinho J P, Termini L, Prado J M, et al. A cumulative case control study of risk factor profiles for oncogenic and nononcogenic cervical hpv infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 2000; 9: 469-76.

Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Munoz N, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis* 2003; 30:788-93.

Sasieni P, Fielder H, Rose B. Liquid-based versus conventional cervical cytology. *Lancet* 2006; 367: 1481; 1482-3.

Saslow D; Runowicz C; Solomon D; e col. American Cancer Society Guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *Cancer J Clin* 2002, 52: 342-62.

Schiffman M, Kjaer S K. Natural history of anogenital human papillomavirus and neoplasia. *J Natl Cancer Inst. Monogr* 2003; 31:14-9.

Scully RE, Bonfiguio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkins EJ. Histological typing of female genital tract tumors. World Health Organization: International Histological Classification of Tumors. 2nd ed. Berlin: Spring Verlag; 1994.

Sellers JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski JA, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, et al. Survey of HPV in Older Ontario Women (SHOOW) Group. Prevalence of infection with carcinogenic human papillomavirus among older women *CMAJ* 2002; 167:871-3.

Serwadda D, Wawer MJ, Shah KV, Sewankambo NK, Daniel R, Li C, et al. Use of a Hybrid Capture Assay of Self-Collected Vaginal Swabs in Rural Uganda for Detection of Human Papillomavirus. *J Infect Dis* 1999; 180:1316-19.

Sherman ME, Schiffman M, Cox JT; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study Group. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 102-7.

Shew ML, McGlennen R, Zaidi N, Westerheim M, Ireland M, Anderson S. Oestrogen receptor transcripts associated with cervical human papillomavirus infection. *Sex Transm Infect* 2002; 78:210-4

Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, et al. Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis* 2004; 190: 468-76

Singer A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82:81-99.

Smith EM, Johnson SR, Figuerres EJ, Mendoza M, Feddersen D, Haugen TH, et al. LP. The frequency of human papillomavirus detection in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 441-6.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. Forum Group The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. Review. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.

Stoler MH. HPV for cervical cancer screening: is the era of the molecular pap smear upon us? *J Histochemistry & Cytochemistry* 2001; 49; 1197-8.

Syrjanen K, Naud P, Derchain S, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Comparing Pap smear cytology, aided visual inspection, screening colposcopy, cervicography and HPV testing as optional screening tools in Latin America. Study design and baseline data of the LAMS study. *Anticancer Res* 2005; 25: 3469-80.

Szarewski A, Maddox P, Royston P, Jarvis M, Anderson M, Guillebaud J, et al. The effect of stopping smoking on cervical Langerhans' cells and lymphocytes. *BJOG* 2001;108:295-303

The ASCUS-LSIL Triage Study Group. Human papillomavirus testing for triage of womenh cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*; 2000; 90(5):397-402.

Thomas JO, Herrero R, Omigbodun AA, Ojemakinde K, Ajayi IO, Fawole A, et al. Prevalence of papillomavirus infection in women in Ibadan, Nigeria: a population-based study. *Br J Cancer* 2004;90:638-45.

Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2005 Dec 13; [Epub ahead of print]

Wacholder S. Statistical issues in the design and analysis of studies of human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 125-30.

Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosh FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.

Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, et al. Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003; 101:175-7.

Winer RL, Koutsky LA. Human papillomavirus through the ages. *J Infect Dis* 2005; 191: 1787-9.

Wolf JK, Franco EL, Arbeit JM, Shroyer KR, Wu TC, Runowicz CD et al. Innovations in understanding the biology of cervical cancer. *Cancer* 2003; 98: 2064-9

Xi LF, Toure P, Critchlow CW, Hawes SE, Dembele B, Sow PS, et al. Prevalence of specific types of human papillomavirus and cervical squamous intraepithelial lesions in consecutive, previously unscreened, West-African women over 35 years of age. *Int J Cancer* 2003 Mar 1; 103: 803-9.

Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 690-8.

ANEXO 1: TABELAS

Tabela 1: Distribuição percentual das participantes segundo características sócio-demográficas, comportamentais e reprodutivas selecionadas.

Características	Categoria	Número de Mulheres	%
Raça	Branca	1527	66,4
	Negra	207	9,0
	Mestiça	522	22,7
	Outros	34	1,5
Escolaridade	≤ 4 anos	573	24,9
	5 a 8 anos	749	32,6
	9 a 11 anos	607	26,4
	≥ 12 anos	367	16,0
Vive com parceiro	Sim	1584	68,9
	Não	713	31,0
Idade da 1ª relação sexual	≤ 15 anos	508	22,1
	16 a 17 anos	577	25,1
	18 a 19 anos	533	23,2
	≥ 20 anos	678	29,5
Nº. de Parceiros	1	1034	45,0
	2 ou 3	813	35,3
	4 ou mais	452	19,7
Nº. de Parceiros no ano anterior	zero	186	8,1
	1	2005	87,2
	2 ou 3	97	4,2
	4 ou mais	12	0,5
Contraceção	Não	427	18,6
	Hormonal	640	27,8
	Outros	1229	53,5
Contraceção hormonal / anos	≤ 5 anos	393	17,1
	5 a 9 anos	139	6,0
	≥ 10 anos	106	4,6
Nº. de Partos	0	997	43,3
	1	446	19,4
	2 ou 3	601	26,1
	4 ou 5	164	7,1
	6 ou mais	90	3,9
História de DST anterior	Não	2070	90,0
	Sim	208	9,0
	Ignorado	21	0,9
Parceiros com história de DST	Não	1989	86,5
	Sim	208	9,0
	Ignorado	103	4,5
Exame de Papanicolaou	Sim	2121	92,2
	Não	178	7,7
Tabagismo	Nunca	1464	63,7
	Atual	478	20,8
	Ex- fumante	352	15,3

- Houve variação do *n* de cada variável (conforme disponibilidade dos dados)

Tabela 2: Distribuição porcentual de algumas características demográficas, comportamentais e reprodutivas em relação à infecção por HPV de alto RISCO.

Variável	Categoria	% HPV+	Nº. de HPV+/Total de participantes	Valor de p
Idade	≤ 25 anos	27,1	(124/457)	0,001
	25 – 34 anos	21,3	(138/647)	
	35 – 44 anos	12,1	(83/683)	
	45 – 54 anos	12,0	(53/441)	
	55 – 65 anos	13,8	(10/72)	
Raça	Branca	16,5	(252/1527)	0,05
	Negra	23,1	(48/207)	
	Mestiça	19,3	(101/522)	
	Outros	11,7	(4/34)	
Escolaridade	≤ 4 anos	13,4	(77/ 573)	0,005
	5 a 8	17,6	(132/749)	
	9 a 11	19,6	(119/607)	
	≥ 12 anos	21,7	(80/367)	
Viver com parceiro	Não	26,2	(187/ 713)	0,001
	Sim	13,9	(221/ 1584)	
Início atividade sexual	≤ 15 anos	22,6	(115/ 508)	0,001
	16 a 17 anos	21,4	(124/577)	
	18 a 19 anos	15,7	(84/ 533)	
	≥ 20 anos	12,5	(85/ 678)	
Nº. Parceiros Sexuais (total)	1	10,6	(110 /1034)	0,001
	2 a 3	22,0	(179/ 813)	
	≥ 4	26,3	(119/ 452)	
Nº. de parceiros ano anterior	Zero	15,5	(29/186)	0,001
	1	16,7	(336/2005)	
	2 a 3	38,1	(37/97)	
	≥ 4	50,0	(6/12)	
Contracepção hormonal	Não	15,22	65/427	0,0001
	Sim	22,8	146/640	
	Outros	15,9	196/1229	
Tempo Contracepção hormonal	< 5 anos	23,6	(93/393)	0,001
	5 a 9 anos	25,8	(36/139)	
	≥ 10 anos	14,1	(15/106)	
Papanicolaou	Sim	17,06	(362/2121)	0,006
	Não	25,28	(45/178)	
Tabagismo	Nunca	18,16	(266/1464)	0,001
	Atual	21,75	(104/478)	
	Passado	10,79	(38/352)	
História de DST Parceiro	Não	16,8	(336/1989)	0,025
	Sim	22,5	(47/208)	
	Ignorado	24,2	(25/103)	

p valores são associados ao teste qui-quadrado de Pearson;

Houve variação do n de cada variável (conforme disponibilidade dos dados)

Tabela 3: Fatores de risco para infecção por hpv ajustados por idade

Variável	Categoria	Frequência	Odds ratio	IC (95%)
Raça	branca	1527	Ref.	
	negra	207	1,65	1,15-2,35
	mestiça	522	1,20	0,93-1,56
	outros	34	0,80	0,27-2,31
Vive com	não	713	Ref.	
	sim	1584	0,49	0,39-0,61
Nº. de Parceiros	1	1034	Ref.	
	2 ou 3	813	2,20	1,70-2,86
	≥ 4	452	2,79	2,09-3,73
Nº. de parceiros/12	0	186	Ref.	
	1	2005	0,78	0,50-1,20
	2 ou 3	97	2,02	1,11-3,66
	≥ 4	12	3,06	0,90-10,41
Fumante	Nunca	1464	Ref.	
	Sim	478	1,34	1,03-1,73
	Ex-fumante	352	0,64	0,44-0,92
DST no parceiro	não	1989	Ref.	
	sim	208	1,51	1,06-2,14
	ignorado	103	1,36	0,85-2,18
Idade 1ª relação sexual	≤ 15	508	Ref.	
	16 a 17	577	0,98	0,73-1,32
	18 a 19	533	0,74	0,54-1,03
	≥ 20	678	0,66	0,48-0,92

• A idade foi ajustada de forma contínua. • Houve variação do n de cada variável (conforme disponibilidade dos dados)

IC de 95%= intervalo de confiança de 95%; DST= doença sexualmente transmissível

**ANEXO 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros**

Melhoria da qualidade dos programas de controle do câncer de colo de útero na América Latina.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezada senhora

Esta pesquisa visa comparar diferentes métodos para o diagnóstico de câncer de colo do útero e das alterações que podem ocorrer antes dele. Também tem o objetivo de detectar a infecção por um vírus chamado Papilomavírus humano (HPV), em grande parte das vezes, causador do câncer de colo uterino. Os métodos que serão utilizados são os mesmos da prática clínica do dia-a-dia e a senhora não será submetida a nenhum novo tipo de exame que possa causar algum dano.

Caso à senhora queira participar deste estudo, na primeira consulta será feita uma entrevista e será coletado o material para o exame preventivo do câncer de colo uterino (Papanicolaou) e para o exame para investigar a presença do Papilomavírus humano. Na consulta, será realizado o exame de inspeção (que procura detectar alterações visíveis no colo uterino) e a senhora receberá o resultado dos seus exames. Se qualquer destes exames estiver alterado, a senhora terá acompanhamento para tratamento adequado.

Todos os dados obtidos a seu respeito serão mantidos em segredo pelos pesquisadores.

É dada à liberdade para a senhora deixar de participar deste estudo a qualquer momento, pois não haverá nenhuma alteração ou prejuízo no seu atendimento neste Hospital. Caso à senhora decida participar, por favor, assine este documento e entregue ao médico ou enfermeira, no momento da consulta. Se a senhora tiver alguma dúvida, sinta-se à vontade para perguntar.

Sendo assim, assine abaixo, afirmando que a senhora leu e compreendeu o que foi exposto e aceita participar do estudo.

Nome e assinatura da paciente

data

Nome e assinatura do investigador

data

ANEXO 3: Questionário

Número de identificação:.....|_|_|

Data da entrevista:.....|_|_| |_|_| |_|_|_|_|

dia mês ano

1. Qual a data de seu nascimento?.....|_| |_| |_|_|

dia mês ano

2. Idade (em anos).....|_|

3. Qual a sua raça?.....|_|

(1) Branca

(2) Negra

(3) Mestiça

(4) Outros: _____

4. A senhora já foi à escola? (1) sim (2) não.....|_|

5. Anos de escolaridade (não incluir repetência):.....|_|_|

6. Atualmente a senhora é:.....|_|

(1) casada/ vive com parceiro*

(3) separada/divorciada/viúva/ solteira (não vive com parceiro)

* por pelo menos seis meses, sem contrato legal

7. Qual a data da sua última menstruação:.....|_| |_| |_|_|

dia mês ano

8. Que idade a senhora tinha quando teve a primeira relação sexual?

.....|_|

9. Quantos parceiros sexuais a senhora teve em toda sua vida?.....|_|

10. Quantos parceiros sexuais a senhora teve durante os últimos 12

meses?.....|_|

11. A senhora já usou algum método anticoncepcional? (1) sim (2)

não.....|_|

12. Quais a senhora usou|_|

(1) pílula, injeção

(4) laqueadura tubária

(2) preservativo

(5) outros

(3) DIU

13. Se usou pílula ou injeção por quantos anos?|_|

14. A senhora já esteve grávida?|_|

(1) Sim (2) Não

15. Quantos partos a senhora teve?.....|_|

16. A senhora já teve alguma doença sexualmente transmissível, como por

exemplo, verrugas genitais, infecção por HPV, herpes genital, sífilis,

gonorréia ou feridas nos órgãos genitais? (1) sim (2) não (3) não

sabe..... |_|

17. O seu marido (parceiro sexual atual) já teve alguma doença sexualmente transmissível, como por exemplo, verrugas genitais, infecção por HPV, herpes genital, sífilis, gonorréia ou feridas nos órgãos genitais?
(1) sim (2) não (3) não sabe..... |_|

18. A senhora alguma vez já fez exame de Papanicolaou?
(1) sim (2) não (3) não sabe..... |_|

19. Quantos exames de Papanicolaou a senhora já fez até hoje?..... |_|_|

20. Há quanto tempo (em meses) a senhora fez seu ultimo exame de Papanicolaou?
|_|_|_|

21. A senhora é fumante ou já fumou?
..... |_|

- (1) sempre foi não-fumante
- (2) fumante atual (pelo menos um cigarro por dia durante pelo menos um ano)
- (3) ex-fumante (fumante anterior que interrompeu o hábito há pelo menos um ano antes da entrevista)

* Se interrompeu há menos de um ano (fumante atual)

OBRIGADA POR SUA ATENÇÃO