

FRANCIS DE ASSIS MORAES GOMES

**FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO CLÍNICA E
SUBCLÍNICA DO TRATO GENITAL FEMININO
PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Medicina, área de
Tocoginecologia da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção
do Título de Mestre em
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO
CO-ORIENTADORES: Prof. Dr. JOSÉ ANTONIO SIMÕES

F. M. DERCHAIN

1.1.1.1.1.1 Profª. Dra. SOPHIE

UNICAMP
1999

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: FRANCIS DE ASSIS MORAES GOMES

1.1.1.1.1.1.1.1 Orientador: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO

Co-Orientadores: Prof. Dr. JOSÉ ANTONIO SIMÕES

1.1.1.1.1.1.1.2 Profa. Dra. SOPHIE F. M. DERCHAIN

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 10/11/99



*Nada seria possível,
se as nossas mãos não se multiplicassem, se as nossas forças não se
superassem,
se nossos neurônios não se somassem a milhões de tantos outros.*

*Nada seria possível,
se a compreensão não existisse,
se a solidão de dias e noites não fosse por vezes companhia.*

*Nada seria possível,
se o olhar não pudesse alcançar o futuro, crédulo nas esperanças;
se as quedas não se transformassem em momentos de pausa,
para que novo fôlego e novas idéias, nos fizesse no caminho certo.*

Nada seria possível, se eu não tivesse vocês.

Obrigado a você Regina, esposa, amiga e fã;

*a você Chris, minha filha, que espelhando em seu pai,
trilhou também os caminhos da medicina e a*

*você Geraldo, por representar tudo o que quis ser e não fui
e que certamente ainda o será.*

Francis

Dedico também este trabalho à minha saudosa mãe,
Dona Choni, que talvez tenha sido a grande responsável
por até aqui chegar e por acreditar que,
mesmo dentro das dificuldades sociais e financeiras,
ter seu filho médico não era um sonho impossível

Aos amigos Prof. Dr. José Júlio Tedesco e Prof. Dr. Sérgio Roucourt que,
durante a minha passagem pela Santa Casa de São Paulo,
fizeram renascer e crescer o interesse pela pesquisa e vida acadêmica.

À Profa. Dra. Sophie F. M. Derchain,
que muito mais que colega e co-orientadora,
foi a idealizadora do desenho científico inicial deste trabalho,
pelo carinho, amizade e ajuda inestimável.

Ao Prof. Dr. José Antonio Simões, companheiro de tantas horas,
de inúmeras tardes no Ambulatório de Infecções,
co-orientador incansável, batalhador de grandes batalhas,
sempre presente nos momentos mais difíceis desta jornada,
o meu obrigado por tudo, mas muitos mais por permitir ser seu amigo.

Ao Prof. Dr. Paulo César Giraldo, meu orientador.
Sempre incentivando e principalmente acreditando na minha pessoa
e na capacidade do trabalho científico. Por crer que isto seria possível,
ao convidar-me para realizar a Pós-graduação nesta Universidade.
Pelo acompanhar ativamente ao longo destes anos,
na elaboração de mais esta obra entre tantas outras
que já fez e por certo ainda fará.

Agradecimentos

Às pacientes que permitiram que as informações de seus prontuários se transformassem nos resultados desta obra.

Aos acadêmicos, sextanistas de Medicina, Luís Otávio Zanatta Sarian e Leonardo Fator Gouvea Bonilha, que incansavelmente dedicaram horas importantes de suas vidas, levantando os dados que permitiram este trabalho.

Aos amigos e colegas do curso de Pós-graduação que, mais que amigos, foram parte da minha família, engrandecendo sobremaneira esta trajetória.

Aos professores:
Profa. Dra. Ellen Hardy
Prof. Dr. José Guilherme Cecatti
Prof. Dr. Juan Diaz
Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes
Profa. Dra. Eliana Amaral
e demais mestres do Curso de Pós-graduação,
pelos ensinamentos que permitiram mais este grande passo na minha vida.

À Profa. Dra. Liliana A. L. D'Angelo Andrade,
pela cessão das lâminas da Anatomia Patológica e
ensinamento proporcionado sobre o desvendar do mundo microscópico.

À citologista Jamira Catharino,
pelo apoio na área de citologia oncológica.

Ao acadêmico de medicina, Mario Moraes Lima Neto,
pelas idas e vindas à BIREME, na busca pelos originais da bibliografia.

Ao amigo Da Lua,
grande na sua simplicidade que com carinho e dedicação
vasculhou os arquivos do SAME do CAISM, na busca pelos prontuários.

Ao Edson Zangiacomi Martinez, estatístico do CAISM,
que conseguiu transformar um amontoado de números em uma poesia científica.

Ao prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto,
que em determinado momento foi pessoa decisiva
por incentivar a busca por este sonho possível.

A todos os funcionários da ASTEC do CAISM,
William, Cylene, Maria do Rosário, Neder, Sueli Regina, Fernanda Atibaia e Marisa
pela colaboração inestimável.

À Margarete Donadon,
pela presteza, preocupação e disponibilidade em sempre ajudar
ao longo da pós-graduação

À Sueli Chaves, chefe da ASTEC,
uma amiga, uma irmã, pelo carinho, incentivo,
companheirismo e ajuda ao longo destes anos da pós-graduação.

E a todos que, direta ou indiretamente,
contribuíram para transformar tudo em realidade e
principalmente participaram de mais este capítulo em prol da saúde da mulher.

O meu muito OBRIGADO...

A Deus,

princípio, meio e fim...

Perdido, em um céu colorido,
onde as nuvens existem para os olhos do poeta,
Você pode encontrá-Lo,
Se puder encontrá-Lo.
Lá, numa praia distante,
Com as asas dos sonhos,
Por uma porta aberta,
Poderá conhecê-Lo,
Se puder ser como uma página em branco,
à espera de palavras eternas
escritas por Deus para você.
Cante, como uma canção em busca
da voz silenciosa e do sol que Deus
Fará para o seu caminho.
E então, dançamos
Para uma voz sussurrada ouvida na alma,
Recebida no coração
Você poderá conhecê-La.
Se puder conhecê-La enquanto a areia
Tornou-se a pedra que gerou a centelha,
Que se transformou em vida sagrada,
Sanctus, Sanctus, Sanctus...

Sou apenas uma gaivota,
Aprendemos o que tínhamos de aprender juntos,
Que o caminho para a perfeição e amor
Está dentro de nós.
Olhe através da compreensão,
Descubra o que já sabe.
Use isso, ensine, mostre a todos
E aprenderá a voar...

(Fernão Capelo Gaivota)

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

& “e” - comercial

ACO 1.1.1.1.2 Anticoncepcionais orais

ACOG *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AIG Ambulatório de Infecções Genitais

CAISM 1.1.1.1.3 Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CDC *Center for Disease Control*

CPF Cadastro de Pessoa Física

CRM-SP Conselho Regional de Medicina de São Paulo

DIU 1.1.1.1.4 Dispositivo intra-uterino

DNA *Desoxiribonuclei Acid*

DST Doença Sexualmente Transmissível

ECA Estatuto da Criança e do Adolescente

FCM Faculdade de Ciências Médicas

HC Hospital das Clínicas

HIV *Immunodeficiency virus*

HPV *Human Papillomavirus*

LCR *Long control region*

LIE-AG Lesão epitelial de alto grau

LIE-BG Lesão epitelial de baixo grau

| | |
|----------------------|--|
| NIC | Neoplasia intra-epitelial cervical |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| p | “p” – estatístico |
| PCR | <i>Polymerase Chain Reaction</i> |
| RG | Registro Geral |
| SAME | Serviço de Arquivo Médico e Estatística |
| SSP/SP | Secretaria de Segurança Pública de São Paulo |
| UNICAMP | Universidade Estadual de Campinas |
| URR | <i>Upstream regulatory region</i> |
| VB | Vaginose Bacteriana |
| ?² | Qui-quadrado |
| ? | Marca Registrada – propriedade Industrial |

Resumo

As causas que levam uma paciente a manifestar diferentes formas de infecção genital pelo HPV, ainda não são claras. A fim de estudar possíveis fatores, incluindo as vulvovaginites, que pudessem estar associados à ocorrência das diferentes formas de lesões genitais determinadas pelo HPV, foram analisados os dados de 290 mulheres com diagnóstico histológico desta doença e que apresentaram exclusivamente lesões clínicas (206 casos) ou subclínicas (84 casos) que freqüentavam o Ambulatório de Infecções Genitais do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas. Foi realizado estudo de corte transversal, retrospectivo e observacional, para identificação de quais das seguintes variáveis: idade, união conjugal, escolaridade, cor de pele, número de gestações, partos e abortos anteriores, métodos anticonceptivos, número de parceiros, início da atividade sexual e freqüência de relações sexuais semanais pudessem estar associadas à forma clínica ou subclínica da doença, bem como, verificar a prevalência das vulvovaginites, isoladas ou não, e suas associações com as formas de lesão determinadas pelo HPV. Identificaram-se, também as alterações da flora vaginal e suas possíveis associações ao condiloma acuminado (HPV-clínico) ou lesão plana (HPV-subclínico). Tanto a análise bivariada, quanto a

multivariada mostraram que as vulvovaginites não se associaram diferentemente às formas clínica e subclínica da infecção genital feminina pelo HPV. Mesmo assim, ficou claro a alta freqüência em que estas ocorrem na presença da lesão determinada pelo Papilomavírus humano (clínico 50,5% e subclínico 54,8%). Por outro lado, a análise estatística bivariada apontou a lesão subclínica mais freqüentemente associada à união conjugal não estável, uso de anticoncepcivo hormonal injetável trimestral e finalização de partos anteriores (via vaginal). A análise múltipla com regressão identificou, ainda, que a menor idade, a união conjugal não estável, escolaridade superior e gestações anteriores, associaram-se significativamente às infecções na forma subclínica. A ausência de gestação anterior e finalização de parto anterior via alta (cesárea), associaram-se à forma clínica da infecção. Em nenhuma das análises pôde-se observar influências marcantes do comportamento sexual na expressão das lesões genitais HPV induzidas. Concluiu-se que, paralelamente aos tipos virais do HPV infectantes da genitália feminina, outros fatores estão associados aos diferentes tipos de expressão clínica da doença.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

Resumo

| | |
|---|----|
| 1. Introdução..... | 1 |
| 2. Objetivos..... | 19 |
| 2.1. Objetivo Geral | 19 |
| 2.2. Objetivos Específicos..... | 19 |
| 3. Casuística e Métodos | 21 |
| 3.1. Desenho de estudo..... | 21 |
| 3.2. Seleção de sujeitos..... | 21 |
| 3.2.1. Critérios de inclusão..... | 22 |
| 3.2.2. Critérios de exclusão..... | 22 |
| 3.3. Tamanho amostral | 22 |
| 3.4. Variáveis | 23 |
| 3.4.1. Variáveis Independentes..... | 24 |
| 3.4.2. Variáveis dependentes..... | 25 |
| 3.5. Instrumento para coleta dos dados..... | 27 |
| 3.6. Coleta dos dados | 28 |
| 3.7. Análise e processamento dos dados..... | 28 |
| 3.7.1. Modelo de regressão logística múltipla | 29 |
| 3.8. Aspectos Éticos..... | 31 |
| 4. Resultados..... | 32 |
| 4.1. Definição da amostra | 32 |
| 5. Discussão | 48 |
| 6. Conclusões..... | 57 |
| 7. Summary | 59 |
| 8. Referências Bibliográficas | 61 |
| 9. Bibliografia de Normatizações..... | 71 |
| 10. Anexos..... | 72 |

1.Introdução

O papilomavírus humano (HPV) é, certamente, a doença sexualmente transmissível (DST) viral mais freqüente da genitália feminina. O condiloma acuminado e o condiloma plano genital são determinados, em grande parte, pela presença e ação deste DNA-vírus, correspondendo respectivamente, às formas clínica e subclínica da doença na maioria das vezes.

Na verdade, a papilomavirose pode se expressar de três formas distintas: a clínica, onde predominam as lesões vegetantes - exofíticas observadas a olho nu, não restritas às regiões genitais, podendo ser encontrada em outras partes do corpo, inclusive no interior de cavidades - a subclínica, que somente é diagnosticada com auxílio de instrumentos óticos especiais (colposcópico, lupas), após o emprego de ácido acético a 3% e a forma latente, apenas diagnosticada através de identificação do DNA viral (captura híbrida, PCR, etc.) ou de alterações celulares mínimas insuficientes para causar desestruturação tecidual- técnicas de hibridização *in situ* (MARCOS, 1997). Estudos de biologia molecular têm demonstrado que 20% a 40% das mulheres jovens, sexualmente ativas, são portadoras do DNA viral em seu trato genital na forma latente,

sugerindo que, na maioria das vezes, apenas a exposição do vírus não resulta na expressão clínica ou subclínica da doença, mas sim na persistência da ação viral (FOCCHI; BOVO; SILVA, 1999).

O HPV é um vírus epiteliotrópico, que preferencialmente infecta pele e mucosas, incluindo a cérvix, conjuntiva, cavidade oral, laringe, bexiga e ânus, que dependendo do tipo (alto grau) pode induzir a formação de tumores.

A forma clínica da doença é secularmente conhecida, estando presente inclusive em relatos bíblicos HUNTER, 1786¹, O seu aspecto característico de lesão em “couve-flor” ou “crista de galo” propicia a sua constatação a olho nu, torna-a facilmente identificável. Verrugas genitais foram descritas há muito tempo. BAFVERSTEDT (1967)², descreve relatos da Grécia Antiga, fazendo referências às lesões verrucosas ou papilomatosas que comprometiam a pele de várias regiões do corpo e que, pela semelhança que apresentavam com as florescências de plantas regionais, tais lesões eram cognominadas de: Ficus, Thymus, Thymion ou Condyloma acuminatum.

A forma subclínica, por sua vez, foi inicialmente descrita por MEISSELS & FORTIN (1976), enquanto que PUROLA & SAVIA (1977), em estudos posteriores, verificaram que as atipias rotuladas como neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC), na sua grande maioria (80%), tratavam-se de lesões induzidas pelo HPV. Sem dúvida, as alterações celulares produzidas na NIC-1 são idênticas às determinadas pelo HPV (REID & CAMPION, 1989).

¹ HUNTER, 1786 apud ORIEL, J.D. – Natural history of genital warts. **Brit. J. Dis.**, 47:1-13, 1971.

Estudos epidemiológicos há muito tempo têm relacionado o carcinoma da cérvix uterina às doenças sexualmente transmissíveis (DUNN & OGLIVE, 1968; ORIEL & ALMEIDA, 1970). Desta forma, já nos anos 70 o HPV, que até então era conhecido como indutor dos condilomas acuminados de transmissão venérea, foi associado ao desenvolvimento das NIC, lesões precursoras do câncer invasivo do colo uterino (MEISSELS & FORTIN, 1976; ZUR HAUSEN, 1986,1995).

O HPV é, provavelmente, o mais prevalente agente viral causador de doenças sexualmente transmissíveis existente no mundo (LUBOMIR, 1997). A atividade sexual é o principal modo de transmissibilidade da doença (SCHIFFMAN, 1992), embora tenha sido relatada a ocorrência de formas clínicas e subclínicas em pacientes sem história de contato sexual (SCHNEIDER et al., 1992; PAO et al., 1992). Cerca de dois terços da população que teve contato com portador do vírus do HPV, poderão desenvolver sinais de doença em curto espaço de tempo, entre três semanas a oito meses (ORIEL, 1971).

A infecção pelo HPV foi reconhecida como principal causa de câncer da cérvix pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1992 (GALLOWAY, 1994). A OMS constatou que ocorrem cerca de 500 mil novos casos de neoplasia do colo uterino a cada ano no mundo, e que 50% destas mulheres, morrem em consequência deste tumor. A neoplasia de colo uterino constitui-se na segunda *causa mortis* de mulheres na idade reprodutiva, em todo o mundo,

² BAFVERSTEDT (1967 apud DORES, G.B.; FOCCHI, J.; LIMA, G.R. – Infecção dos genitais femininos pelo papilomavírus humano: diagnóstico e tratamento. **Ars Curandi**; 24:27-38, 1991.

relacionadas ao câncer. Destas, pelo menos 90% contêm HPV-DNA tipos 16 e 18, nas proporções de 60% e 20%, respectivamente (DURST & GISSMANN, 1983).

No ano de 1996, o *Center for Diseases Control* (CDC) nos Estados Unidos (EUA) estimava em 500 mil a um milhão de casos novos por ano de infecção pelo HPV, enquanto que, mencionava ao mesmo tempo, 80 mil casos de AIDS, 200 a 500 mil casos de herpes, 100 mil casos de sífilis e 800 mil casos de gonorréia. Era o HPV suplantado apenas por infecções clamidianas (4 milhões) e tricomoníases (3 milhões) (CDC, september, 1997).

O HPV pode também, estar associado à neoplasia intra-epitelial peniana (BRINTON et al., 1991); contudo, diferentemente do que ocorre com a neoplasia cervical, raramente evolui para a forma invasiva (MADEN et al., 1993). Tentando aumentar a detecção peniana de HPV, OMAR et al. (1991), realizaram citologias do esfregaço de material uretral de 91 pacientes homens, sem lesões aparentes, com ou sem menção de clínica compatível. Utilizando-se, os mesmos autores, da técnica de PCR encontraram: 27,5% de positividade para o antígeno HPV; destes, 80% positivos para DNA-HPV 6/11; 12% positivos para 16/18; um caso positivo para ambos e um caso negativo para ambos, demonstrando assim que a técnica do PCR aumenta a detecção do HPV em homens, principalmente das formas que levam à neoplasia.

Na orofaringe, apesar de raro o aparecimento de tumores e de lesões neoplásicas, o HPV pode ser encontrado em até 6% das mulheres portadoras

de HPV genital ao estudo citológico pela técnica de Papanicolaou (GIRALDO et al., 1996).

A despeito da alta prevalência desta doença na região genital, somente uma pequena percentagem das mulheres envolvidas desenvolveram o câncer cervical (ZUR HAUSEN, 1986).

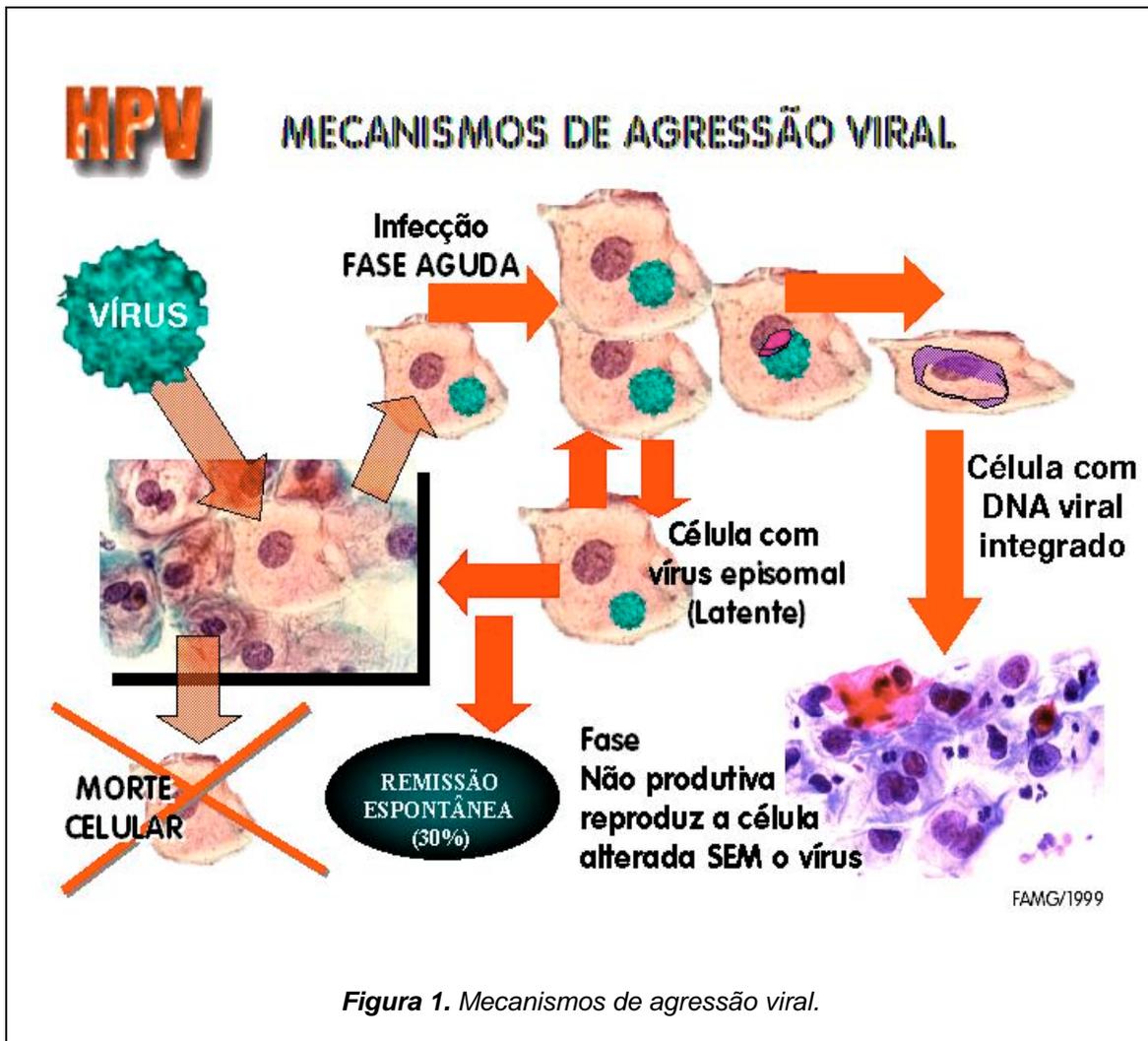
As lesões genitais mais rotineiras são aquelas relacionadas às formas clínicas, exofíticas, onde se encontram principalmente o HPV 6 (60%) e HPV 11 (20%), sendo outros tipos menos importantes (JENKIS & RILEY, 1980; ZUR HAUSEN, 1981; CRUM & NUOVO, 1991). Por outro lado, REID & CAMPION (1989), admitem que as lesões subclínicas seriam as mais freqüentes, por corresponder a uma fase na evolução da forma clínica, admitindo-se igualdades histológicas para ambas nestas fases, inclusive apontando para o fato de que o HPV está presente em 50% das alterações cervicais expressas como pontilhado branco.

Utilizando-se técnicas de biologia molecular, verificou-se que o HPV possui uma grande variedade de tipos virais humanos e de outras espécies animais, classificados de acordo com o seu genoma ou seqüência nucleotídica do seu DNA. Por outro lado, apesar desta grande variedade, todos os papilomavírus humanos parecem compartilhar de uma organização genética semelhante, embora existam diferenças nas funções dos genes virais e na sua regulação (GALLOWAY, 1994).

Entre os mais de 70 tipos diferentes de HPV já descritos, aqueles que infectam a pele e o epitélio oral estão mais relacionados às verrugas simples e constituem, didaticamente, um primeiro grupo individualizado deste vírus. Um segundo grupo seria formado pelos HPV isolados em pacientes portadores de "epidermodisplasia verruciforme" (alteração genética, associada à imunidade e às lesões cutâneas induzidas pelo HPV). Um terceiro e último grupamento incluiria os tipos virais que acometem o trato genital inferior. Neste último, estão aqueles tipos causadores do condiloma acuminado, lesões intra-epiteliais do colo uterino e neoplasias intra-epiteliais de vulva, pênis, ânus e região perianal (WIELAND & PFISTIER, 1997).

Mais de 70 tipos de HPV já foram descritos (HINES & GHIM, 1996), sendo mais da metade isolada de lesões do trato genital inferior de mulheres acometidas: 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58 e 61 (ZUR HAUSEN, 1995). Estes diferentes tipos atualmente são classificados de acordo com o suposto grau de malignidade que podem apresentar. Os de "alto risco" (16 e 18, os mais freqüentes, e 31,33,35,51 e 52), também ditos oncogênicos, têm se mostrado, na maioria das vezes, associados a lesões subclínicas do HPV, neoplasia intra-epitelial cervical (NIC 2 e NIC 3) ou lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (LIE-AG) e mesmo ao câncer invasivo do colo uterino. Já os de "baixo risco" (6 e 11 os mais freqüentes, e 42,43 e 44) são francamente associados à lesão clínica produzida pelo HPV no trato genital inferior (condiloma acuminado) ou lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LIE-BG) NIC 1 (HOWLEY, 1991; LORINCZ et al., 1992).

Quando o HPV invade uma célula, determina duas fases distintas em sua agressão: primeiro, uma fase produtiva, onde após determinar a morte celular, fica disponível para infectar outra célula. O vírus é replicado no interior do núcleo da célula e suas réplicas vão agredindo as células vizinhas.



Esta fase traduz-se pela forma infectante da doença, reveste-se de caráter contagioso e admite a transmissibilidade via atividade sexual,

preferentemente, determinando o surgimento das lesões verrucosas (forma clínica) e das lesões planas (forma subclínica).

Na segunda, a não produtiva, não existe a ação direta do vírus, agredindo a célula. O vírus já está incorporado ao genoma celular e a partir de cada reprodução celular, reproduz-se a alteração estabelecida. As seqüências do DNA destas células passam a conter seqüências do DNA-HPV, que vão se reproduzindo, mantendo a cadeia de DNA alterada e não mais a da célula normal (MARCOS, 1997).

O HPV possui um DNA circular, com um genoma funcionalmente dividido em duas regiões. A região E (*early*), com genes de ação precoce E, (E1 a E8), importantes na replicação viral e transformação celular e a região L (*late*) que contém genes de ação tardia (L1 e L2), que codificam as informações genéticas para as proteínas estruturais do vírus (GALLOWAY, 1994). A região não codificante ou região regulatória (*upstream regulatory region – URR; ou LCR – long control region*), localizada entre L1 e início de E6, contém as seqüências de controle para a replicação e expressão genética do HPV. Entre esses genes, quatro (E1, E2, E6 e E7) estão relacionados com a capacidade de promover atípias celulares. Os genes E1 e E2 codificam as proteínas que são chaves reguladoras do HPV e controlam a síntese daquelas produzidas por E6 e E7 (ROTKIN, 1973).

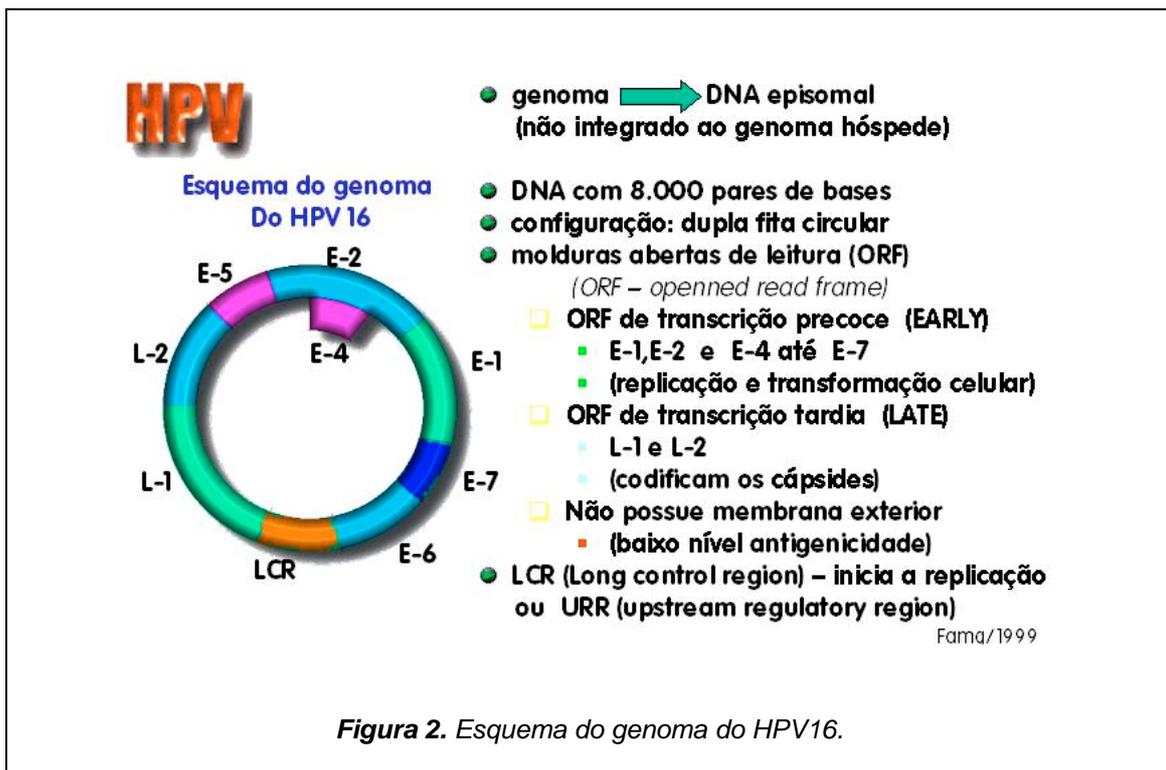


Figura 2. Esquema do genoma do HPV16.

Na maior parte das LIE-AG e cânceres invasivos o vírus encontra-se integrado ao genoma da célula hospedeira. Para que isto aconteça, o DNA viral, que é circular, abre-se na região onde estão E1 e E2 inativando-os e levando à síntese contínua das proteínas expressadas por E6 e E7, que irão atuar no genoma da célula hospedeira (ROTKIN, 1973).

A progressão da lesão é, então, dependente do balanço da ação das proteínas oncogênicas (E6 e E7, principalmente) do HPV, contrapondo-se às proteínas retinoblastomas P53 e P105Rb que apresentam ação anti-oncogênica. Quando a ação das proteínas anti-oncogênicas ficam bloqueadas pela ação viral, a progressão da doença não encontra obstáculo, passando a ter um avanço incontrolado e rápido. Desta forma, não se tem mais a infecção

viral, mas sim um processo reprodutivo anárquico, que impõe, então, a replicar a alteração ou a anormalidade celular (MARCOS, 1997).

Ao se observar diferentes manifestações e evoluções da infecção causada pelo HPV, fica claro que além do próprio agente causal, vários outros fatores interferem significativamente na história natural da doença, tendo sido em muitos aspectos sobejamente estudados. A virologia do HPV por si só não se basta, havendo necessidade de compreendê-la em função das várias outras determinantes. AYNAUD, BIJAOU, HUYNCH (1993) encontraram a confirmação diagnóstica do HPV em 48% de indivíduos do sexo masculino, com queixas genitais, enquanto que o mesmo diagnóstico ocorreu em 64% de mulheres. Acharam, ainda, freqüente associação do HPV com outras doenças, sendo que em 29% das portadoras do vírus foram encontrados agentes intracelulares de outras infecções. Foram encontradas, ainda pelos mesmos autores, correlações evidentes entre a presença do vírus e o aumento de esterilidade, tanto em homens quanto em mulheres.

É preciso salientar que é grande a possibilidade de se encontrar o vírus em mulheres assintomáticas. Em estudo histológico de 230 mulheres que compareceram para exames ginecológicos de rotina sem nenhum sintoma ou clínica específica, utilizando-se de pesquisa de DNA viral, verificou-se que cerca de 30% encontravam-se infectadas pelo HPV. Nas pacientes onde a colposcopia identificou alterações de vários graus displásicos, havia de 61% a 78% de HPV positivo (HANSSON et al., 1993). Em outro estudo, também, utilizando-se da biologia molecular (PCR) como padrão diagnóstico, STRAND

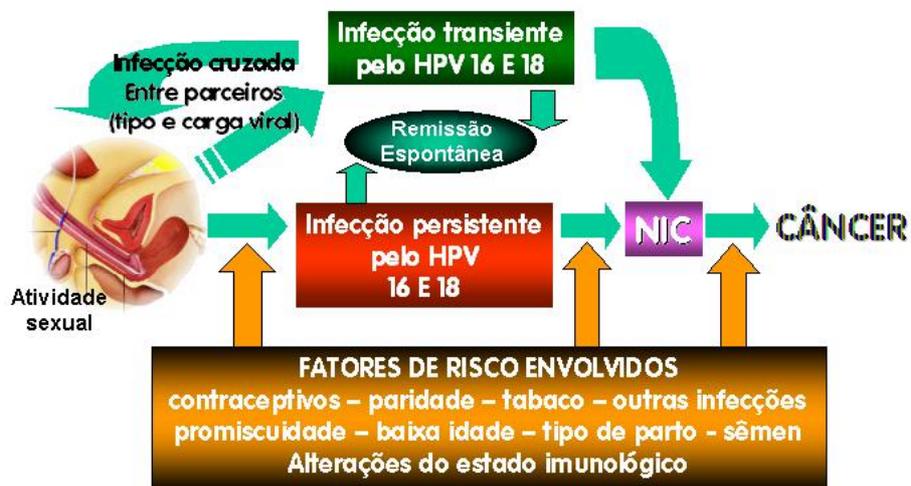
et al. (1993), estudaram um grupo de 131 homens e mulheres, que procuraram clínica de DST, com alguma sintomatologia, e que foram submetidos à colposcopia, peniscopia e biópsias de mucosas genitais. Seus resultados indicaram 30,5% de infecções por HPV no grupo em geral, enquanto que 32% apresentavam lesões evidentes e/ou suspeitas ao exame, não havendo diferenças significativas quanto ao sexo. Após a realização do PCR, encontrou-se HPV em 72% dos pacientes, ampliando-se desta forma, o diagnóstico da doença. Como se depreende, a falta de sintomatologia ou mesmo aquela não característica - que, na maioria das vezes, é a causa determinante da busca para o tratamento - obriga a ampliar a capacidade diagnóstica acurada, principalmente quando se trata de uma doença quase nunca solitária, como o HPV.

Enfocando a metodologia laboratorial é importante notar que a presença de microorganismos na vagina altera substancialmente os resultados de alguns testes diagnósticos, principalmente o do HPV-DNA, reforçando-se desta forma a necessidade de se controlar melhor as associações destes microorganismos. Fazendo um estudo de *coorte* com 19 mulheres HPV-portadoras, McNICOL, PARASKEVAS, GÜIJON (1994), encontraram grandes variações na taxa de detecção de DNA-HPV por PCR nas mulheres com vaginose bacteriana ($p=0,03$), *Ureaplasma urealyticum* ($p=0,04$), *Candida albicans* ($p=0,01$), *Bacteróides species* ($p=0,01$) e crescimento maior de anaeróbios ($p=0,004$). Quando encontrada a flora normal, caracterizada pela predominância de *Lactobacillus species*, esta foi significativamente associada ($p<0,001$) ao teste

negativo de PCR, revelando a ausência de HPV. Portanto, a detecção do papilomavírus humano pela biologia molecular poderia estar na dependência da composição da flora vaginal e dos microorganismos presentes na vagina.

Sem dúvida, vários são os fatores que poderiam associar-se aos determinantes da expressão clínica da infecção genital pelo HPV que, por sua vez, parece relacionar-se com lesões cervicais de alto grau (forma subclínica) e lesões de baixo grau (forma clínica).

Apesar do fato de determinados tipos virais (16 e 18) serem muito mais encontrados em lesões displásicas graves, nem toda mulher portadora destes tipos virais cursará fatalmente com a instalação do câncer invasivo da cérvix uterina. Da mesma forma, a evolução das displasias não parece comportar-se da mesma maneira em pessoas diferentes, deixando claro também o fato de que a resposta imune individual exercerá papel preponderante ao lado do tipo de HPV envolvido. Os determinantes da resposta imune de cada indivíduo continuam desafiando a compreensão dos *experts* na área e fazem supor que haveriam “fatores de risco” específicos para cada expressão clínica vigente da doença.



Adaptado de BIBBO, M. et al., (1998)

FAMG/1999

Figura 3. Influência dos fatores associados à infecção feminina pelo papilomavírus humano (adaptado de BIBBO, M. et al, 1998).

Além do HPV, fatores adicionais são necessários para transformar a lesão tecidual promovida pelo vírus em NIC ou mesmo em lesão invasiva. Estes fatores estão presentes em grande número, assim como, se sabe que a multiplicidade de parceiros por si só aumenta o risco da infecção pelo papilomavírus, por certo, muitos outros componentes ainda estão por serem estudados (SCHENEIDER, 1993).

Tentando, também, estabelecer fatores associados ao HPV, LEY et. al. (1991), identificaram a idade, o tempo de atividade sexual, a idade do primeiro contato sexual com penetração vaginal, número de parceiros, uso de tabaco,

uso de contraceptivos e a raça com significativas importâncias. Para SYRJANEN (1994), o número de parceiros sexuais nos últimos dois anos ([RR > 9,0] e o hábito de fumar [RR > 5,0] são os dois mais importantes fatores na determinação da lesão clínica produzida pelo HPV. O mesmo autor ainda acrescenta que a frequência de detecção do HPV no homem é significativamente menor (30%) que na mulher e a concordância entre o tipo viral, entre parceiros sexuais, é surpreendentemente baixa (5% a 10%). Estudando a correlação de parceiros sexuais de mulheres com a infecção (KOKELJ et al. 1993), demonstram associação em 67% dos parceiros de mulheres com lesão clínica; destes, 46% quando as mulheres eram portadoras de lesão subclínica e 40% quando elas eram portadoras de lesão HPV e NIC.

Todos estes estudos vêm confirmar que tais fatores estão associados ao HPV, às características das infecções genitais de um modo geral e ao exercício da sexualidade. Não está claro, contudo, se estes mesmo fatores associados à presença da infecção seriam determinantes ou se influenciariam a expressão da forma orgânica da doença. Questiona-se, ainda, se as manifestações clínicas e subclínicas estariam, apenas e tão somente, na dependência do tipo viral (16 e 18 para as formas subclínicas, carcinoma escamoso e adenocarcinoma) e (6 e 11 para as formas clínicas) condilomas.

O estado imunológico tem se mostrado como fator decisivo para a ocorrência, progressão e recorrência da infecção (LAURENT, 1996). CHIRGWIN et al. (1995), admitem que o aumento de risco de verrugas genitais em pacientes HIV positivos, pode ocorrer precocemente na doença e isto seria devido,

principalmente, à evolução das formas subclínicas em clínicas, facilitada pela imunossupressão e não necessariamente, pela aquisição de HPV de alto risco.

DERCHAIN et al. (1995b), ao tentarem estabelecer fatores que estariam correlacionados com a presença da infecção por HPV em adolescentes com início precoce da atividade sexual, encontraram, entre outros, como fatores significativamente associados, a nuliparidade e o uso do tabaco, embora não haja menção ao tipo de expressão orgânica da doença (clínica ou subclínica) que estaria mais associada a estes fatores de risco apontados.

Realizando estudo caso-controle para o câncer cervical, KOHLER & WUTTKE (1994) relacionaram: menarca precoce (14 anos), multiparidade (>4), primeira gestação antes de 20 anos, mulher divorciada, contato sexual precoce (14-17 anos), múltiplos parceiros, corrimentos vaginais e doenças venéreas (gonorréia e sífilis) como sendo relevantes. Em outro estudo, relacionou-se também tempo de atividade sexual e número de parceiros nos últimos anos. Concluiu-se que o padrão de riscos para o HPV é o mesmo para qualquer DST (SVARE et al., 1998).

Mesmo existindo na literatura médica especializada, internacional e nacional, inúmeros trabalhos correlacionando a presença do HPV a diversos fatores de risco, a maioria deles não faz referência aos tipos de lesões a que estaria associada. Não se sabe, portanto, se existem diferenças significativamente importantes quando se avalia a presença do HPV nas suas formas clínica e subclínica, separadamente.

Como é do conhecimento de todos, a resposta imune de cada indivíduo parece exercer influência fundamental na evolução da doença. Neste particular, a resposta imune celular mediada, muito mais que a humoral, se responsabilizará por facilitar ou não a penetração do vírus na célula infectada e fornecerá a expressão orgânica da doença ou por outro lado, a remissão da mesma. Fatores como idade, paridade, atividade sexual e outras infecções associadas, por mecanismos que estão ficando cada vez mais claros (WITKIN, 1998), podem sem dúvida, influir na interação vírus-hospedeiro. Através de ação do sistema nervoso central, haveria influência marcante das glândulas supra-renais e órgãos linfóides determinando uma ativação ou uma imunossupressão das células linfóides, responsáveis pela produção de interferons, interleucinas e *Heat shock* proteínas, entre outros fatores, que influenciarão favorável ou desfavoravelmente o indivíduo. Por sua vez, idade, antecedentes sexuais, gineco-obstétricos, infecções associadas, e outras, interferirão nestes mecanismos de controle da resposta celular imune e indireta e, conseqüentemente, na fisiopatogenia da doença.

Na verdade, muito se aprendeu sobre o HPV na última década. Drogas imunossupressoras promovem a infecção viral, por vezes causam ou estimulam a sua persistência, a qual, ao lado da presença de tipos virais de alto risco, está fortemente ligada ao surgimento da neoplasia. Estes tipos virais interagem na resposta do sistema imunológico, subvertendo a imunidade e promovendo a persistência viral em determinados grupos de mulheres (SEDLACEK, 1999).

Vê-se, portanto, que a expressão da doença pode ser ampla e a evolução imprevisível, sendo mediada por inúmeros fatores e situações. Observa-se, freqüentemente, a ocorrência de cura espontânea de um lado e constantes recidivas pelo outro. A transformação de lesões de baixo potencial de malignidade em lesões de alto grau, continuam ainda pouco claras. O conhecimento de técnicas de biologia molecular, como o PCR e testes de hibridização molecular para identificação do tipo viral, pode contribuir para um melhor diagnóstico, facilitando o raciocínio terapêutico e prognóstico (ACOG, 1994), porém não suficiente para estabelecer com clareza qual será a evolução da doença.

Por ser esta uma das patologias de transmissão sexual mais disseminada em todo o mundo, faz-se necessário, cada vez mais um diagnóstico de certeza, para que a abordagem terapêutica seja a mais adequada (POZZI et al., 1995), a ampliação do conhecimento quanto ao comportamento de suas diferentes formas de manifestações clínica ou subclínica e os fatores possivelmente envolvidos.

Como já apresentado, paralelamente aos diferentes tipos de HPV, vários fatores mostram-se associados à presença da infecção e/ou da neoplasia intraepitelial cervical, porém, os motivos que levam a infecção a se manifestar nas formas clínica e subclínica não estão claros. Definitivamente, os tipos virais não seriam suficientes para explicar tal acontecimento.

Há, portanto, necessidade de se estudar grupos de mulheres com diferentes tipos de lesão, correlacionando-as aos diferentes aspectos sociodemográficos, comportamentais ou infecciosos que possam interferir direta ou indiretamente com as manifestações da doença.

Acredita-se que evidenciando com maior clareza os fatores envolvidos com a doença determinada pelo HPV no trato genital inferior da mulher, nas suas diferentes formas, será possível estabelecer melhores condutas preventivas e obter uma melhor avaliação prognóstica do quadro.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Verificar a presença de fatores que possam estar diferentemente associados à infecção do trato genital inferior nas formas clínicas e subclínicas pelo HPV em mulheres atendidas no Ambulatório de Infecções Genitais (AIG) do Departamento de Tocoginecologia (DTG) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

2.2. Objetivos Específicos

1. Estabelecer a frequência das diferentes vulvovaginites em mulheres infectadas pelo HPV, nas formas clínica e subclínica da doença.
2. Estabelecer se as formas clínicas ou subclínicas da infecção pelo HPV estão associadas diferentemente com as vulvovaginites.
3. Determinar se os antecedentes gerais, gineco-obstétricos e sexuais estão associados ao tipo de expressão orgânica da infecção pelo HPV.

4. Estabelecer se as formas clínicas ou subclínicas da infecção pelo HPV estão associadas com o tipo de flora vaginal.

3. Casuística e Métodos

3.1. Desenho de estudo

Corte transversal, retrospectivo e observacional.

3.2. Seleção de sujeitos

Foram analisadas, retrospectivamente, as características sociodemográficas, gineco-obstétricas, sexuais e infecciosas de 290 mulheres que foram atendidas no Ambulatório de Infecções Genitais da FCM/UNICAMP, no período de julho de 1994 a julho de 1998 e que apresentaram diagnóstico de condiloma clínico ou subclínico, isoladamente, confirmado por histologia positiva para HPV. No Ambulatório de Infecções Genitais são vistas mulheres portadoras de toda e qualquer doença sexualmente transmissível, ulceradas ou não, vulvovaginites recorrentes e vítimas de abuso sexual. Por características próprias do serviço, a grande maioria de mulheres com displasias cervicais é acompanhada no Ambulatório de Patologia Cervical, ficando as portadoras de condilomatose no Ambulatório de Infecções Genitais.

3.2.1. Critérios de inclusão

- ? Ter exclusivamente lesões clínicas ou subclínicas do HPV (não concomitantes) no trato genital inferior.
- ? Já ter tido relação sexual.
- ? Estar em idade reprodutiva.

3.2.2. Critérios de exclusão

- ? Portadora das duas formas de infecção (clínica e subclínica) pelo HPV concomitante.
- ? Estar grávida ou até três meses do pós-parto.
- ? Estar em uso ou ter usado antimicrobianos, antifúngicos e outros medicamentos nos últimos 30 dias e que poderiam ter interferido com a resposta imune individual ou ter alterado a flora vaginal.
- ? Mulheres reconhecidamente portadoras de imunossupressão ou neoplasias malignas.
- ? Prolapso genital de segundo ou terceiro grau.

3.3. Tamanho amostral

O tamanho amostral constituiu-se de 290 casos que se enquadraram nos critérios de seleção. Foi admitido coeficiente de confiança (alfa) da ordem de 0,05, com diferença esperada de 6% entre a população estudada e a amostral. Os cálculos da amostragem basearam-se no estudo da flora microbiana vaginal em mulheres com infecção por papilomavírus humano e

neoplasia intra-epitelial cervical (ROTELI-MARTINS, DERCHAIN, SIQUEIRA, 1997), que estabelece uma frequência de 37% de alterações.

3.4. Variáveis

As variáveis consideradas foram identificadas primeiramente para determinar as duas populações alvo do estudo e estabelecer possíveis fatores de risco envolvidos com a doença e que pudessem interferir com as formas de apresentação das lesões produzidas pelo HPV. Foram agrupadas visando a caracterizar as condições sociodemográficas, comportamento sexual, antecedentes ginecológicos e/ou obstétricos e finalmente, as infecções genitais do trato genital inferior. Todas as pacientes tiveram confirmação histológica das lesões por meio de estudos realizados no Departamento de Anatomia Patológica da FCM/UNICAMP. As biópsias das lesões foram realizadas sob orientação colposcópica rotineira, no Ambulatório de Infecções Genitais do Departamento de Tocoginecologia da FCM/UNICAMP. Os resultados microbiológicos foram obtidos de exame bacterioscópico a fresco ou corado pela técnica de Gram, em material coletado da parede vaginal lateral no próprio AIG e examinadas no setor de Microbiologia do Departamento de Patologia Clínica da FCM/UNICAMP. Os resultados achados de agentes vaginais patogênicos encontrados no exame de Papanicolaou também foram considerados para a análise das presenças das vulvovaginites.

Dados pessoais e anamnéticos foram obtidos por entrevista realizada no dia do atendimento e relacionados em ficha própria do AIG (ANEXO 1).

3.4.1. Variáveis Independentes

? Infecção clínica pelo HPV

Lesão papilomatosa, verrucosa (acuminado) ou plana, exofítica, visível a olho nu, em trato genital inferior (MEISSELS, FORTIN, ROY, 1981) e confirmada histologicamente (Figura 4).

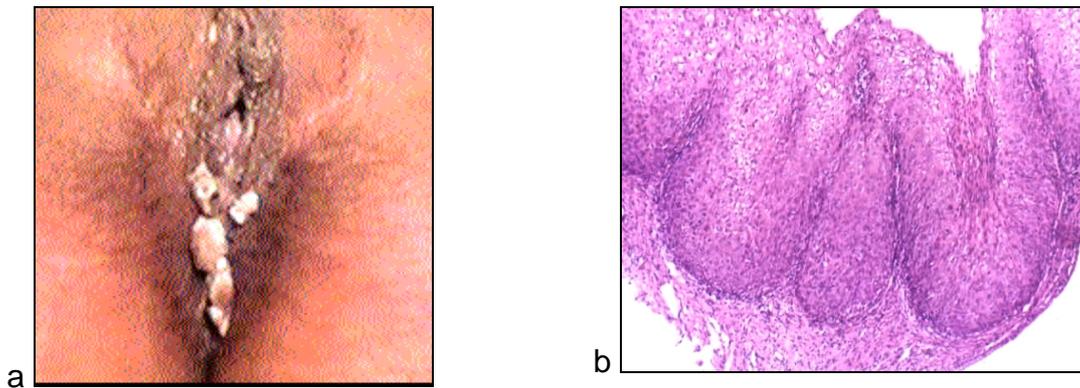


Figura 4. (a) Condiloma acuminado – Lesão clínica; (b) Histopatologia da lesão clínica pelo HPV.

? Infecção subclínica pelo HPV

Lesão do trato genital inferior, reconhecida colposcopicamente após a aplicação de ácido acético a 3%, adquirindo coloração esbranquiçada (LEIBOWITCH et al. 1995), com confirmação histológica (Figura 5).

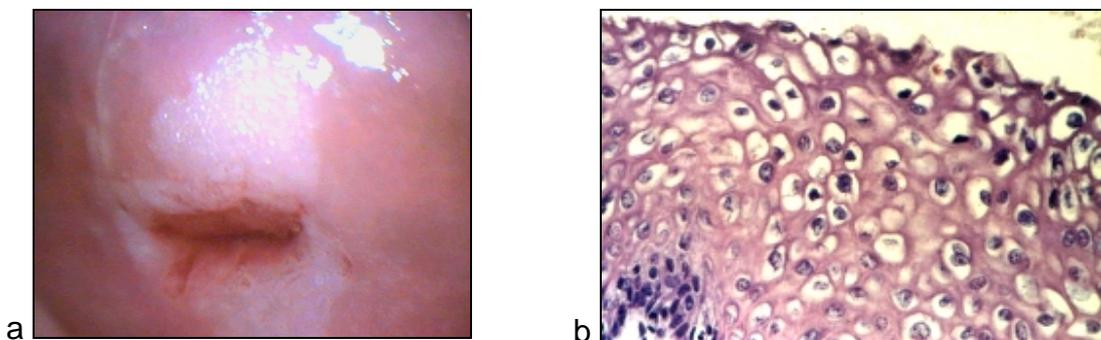


Figura 5. (a) Lesão plana – subclínica pelo HPV; (b) Histopatologia da lesão subclínica pelo HPV.

3.4.2. Variáveis dependentes

? **Identificação**

- ? **Idade** - em anos completos, referidos pela mulher, na data da consulta.
- ? **Cor** - a cor da pele da mulher, observada pelo profissional que a atendeu; branca ou não-branca.
- ? **União conjugal** - condição de convivência com parceiro, referida pela mulher no momento do atendimento. As solteiras, separadas, divorciadas e viúvas, foram englobadas na categoria de união conjugal não estável, enquanto que as casadas e amasiadas foram consideradas como união conjugal estável.
- ? **Escolaridade** – último grau completo de estudo referido pela mulher: sem estudo; primeiro grau; segundo grau e nível superior.

? **Antecedentes Ginecológicos e Obstétricos**

- ? **Gestações anteriores** - O total de gravidezes referido pela mulher no momento da consulta.
- ? **Paridade** - número total de partos vaginais ou cesáreos referido pela mulher.
- ? **Abortos** - O total de perdas gestacionais com menos de cinco meses de gestação, referido pela paciente no momento da consulta.
- ? **Método contraceptivo** - método de anticoncepção em uso nos últimos seis meses, referido pela mulher, no momento da consulta

(anticoncepcionais orais, dispositivo intra-uterino, condom, injetável trimestral, outros).

? **Antecedentes sexuais**

- ? **Idade ao início da atividade sexual** - idade em que aconteceu a primeira relação sexual referida pela mulher.
- ? **Número de parceiros** - número de homens com os quais a mulher referiu ter mantido relações sexuais, desde o primeiro intercuro sexual até o momento da consulta.
- ? **Frequência de relações sexuais** - número de atos sexuais praticados em média por semana, referidos pela mulher, nos últimos seis meses anteriores à consulta.

? **Infecções genitais**

- ? **Vaginose bacteriana** - conteúdo vaginal de aspecto homogêneo com pH superior a 4,5, determinado por fita colorimétrica da marca MERCK®, graduada de 3 a 7, com variação de 0,3 unidades. Teste das Aminas positivo – (adição de uma gota de solução de KOH a 10%, verificando-se a liberação de odor fétido) -, e presença de *clue cells* no esfregaço vaginal a fresco e/ou corado pelo GRAM, segundo os critérios propostos por AMSEL et al., (1983).
- ? **Tricomoniase** - Presença de *Trichomonas vaginalis* na bacterioscopia do conteúdo vaginal pela observação a fresco ou corada pela técnica de GRAM.

? **Candidíase** - Presença de conteúdo vaginal branco-pastoso com bacterioscopia ou colpocitologia compatível com infecção fúngica pela presença de blastoconídeo e/ou hifas.

? **Alterações da Flora Vaginal**

Com as informações emitidas pelo Laboratório de Microbiologia do HC/UNICAMP, codificando-se os resultados nas categorias: Tipo I, II e III, descritas a seguir (BOZZINI, 1993; LINHARES, BAGNOLLI, HALBE, 1993):

? **Flora Tipo I** - Presença de células epiteliais, raros polimorfonucleares ou ausência destes; flora bacteriana representada por 90% a 95% de lactobacilos de Doderlein e 5% a 10% por outros gêneros bacterianos.

? **Flora Tipo II** - Presença de células epiteliais, raros a numerosos polimorfonucleares; flora bacteriana representada por cerca de 50% de lactobacilos de Doderlein e 50% por outros gêneros bacterianos.

? **Flora Tipo III:** Presença de células epiteliais, raros a numerosos polimorfonucleares; flora bacteriana com ausência de lactobacilos de Doderlein e 100% por outros gêneros bacterianos.

3.5. Instrumento para coleta dos dados

Foram utilizadas fichas previamente elaboradas e pré-codificadas (ANEXO 1), contendo os dados necessários ao estudo, que foram processados posteriormente por programa específico de computador.

3.6. Coleta dos dados

Foi realizado levantamento dos prontuários arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da UNICAMP, de todas as mulheres atendidas no AIG no período de julho de 1994 a julho de 1998, com diagnósticos de HPV nas formas clínica e subclínica, e que foram selecionadas segundo os critérios propostos pelo estudo.

Os dados dos casos selecionados foram transportados para uma ficha pré-codificada, com numeração própria, para identificação do caso na pesquisa – cujo modelo encontra-se no ANEXO 1 - contendo toda as variáveis, objeto do estudo, extraídos da ficha de atendimento do Ambulatório de Infecções Genitais, cujo modelo encontra-se no ANEXO 2. Foi obedecida ordem cronológica das fichas segundo a data da consulta. Todos os dados foram submetidos à checagem rigorosa dos seus valores, sendo inseridos em programa específico pelo método de digitação dupla e checagem automática dos registros, tendo sido aplicado teste de consistência dos dados antes de serem processados.

3.7. Análise e processamento dos dados

Os dados obtidos foram inseridos em programa previamente estruturado em linguagem CLIPPER 5.0[®] e depois processados pelo EPI-INFO 6.02[®] e INSTAT[®]. Concluído o processo de armazenagem dos dados, foram observadas

as frequências de todas as variáveis propostas pelo estudo, sendo seqüencialmente corrigidas as inconsistências observadas.

Realizou-se análise estatística bivariada, objetivando a determinação das diferentes variáveis discretas nos grupos estudados, aplicando-se os testes Exato de Fisher, Qui-Quadrado (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1996) e teste de comparação de proporções de FLEISS (1981), nos casos indicados. O nível de significância considerado para estabelecer diferenças estatísticas foi de 0,05.

A seguir, foi realizada uma análise de regressão logística múltipla (HOSSNER & LEMESHOW, 1989) para observar a significância das associações entre as variáveis.

3.7.1. Modelo de regressão logística múltipla

O modelo final ajustado via regressão logística foi encontrado através de um processo de seleção stepwise. Tal processo consiste em: a partir de um modelo inicial que contempla todas as variáveis independentes constantes do estudo, eliminar, passo a passo, as variáveis que não caracterizam significativamente os grupos de pacientes portadores de HPV clínico e subclínico. A cada variável retirada um novo modelo é ajustado automaticamente, repetindo o processo até que seja contemplado um modelo que contém apenas variáveis que, a um nível de significância de 0,05, caracterizem e/ou associem-se ao grupo de pacientes segundo o tipo de HPV.

| | | Valor = 1 | Valor = 0 |
|-----------------|----------------|-----------|-----------|
| Modelo 1 | HPV clínico | Sim | Não |
| Modelo 2 | HPV subclínico | Sim | Não |

| Variáveis | | Valor = 1 | Valor = 0 |
|---|--|-----------|-------------|
| Idade decrescente | | | Contínua |
| Cor | | Branca | Não-branca |
| União conjugal | | Estável | Não estável |
| Escolaridade (superior) | | Sim | Não |
| Número de gestações | | | Contínua |
| Finalização de gestações anteriores (partos vaginais, cesáreas e abortos) | | | Contínua |
| Método anticonceptivo (injetável) | | Sim | Não |
| Idade ao início da Ativ.Sexual (< 14 anos) | | Sim | Não |
| Número de parceiros (2 ou mais) | | Sim | Não |
| Frequência das relações sexuais (3 ou mais por semana) | | Sim | Não |
| Vaginose bacteriana | | Sim | Não |
| Tricomoníase | | Sim | Não |
| Candidíase | | Sim | Não |
| Flora alterada (II e III) | | Sim | Não |

Para a elaboração dos gráficos utilizou-se os programas POWER POINT 2000[®], HAWARD GRAPHICS[®]. Nas tabelas e na finalização do trabalho usou-se processador de texto WORD-2000[®], constante do pacote Office 2.000 da Microsoft[®].

3.8. Aspectos Éticos

Este estudo foi desenvolvido dentro da Instituição (UNICAMP), utilizando-se dos dados dos prontuários de 290 mulheres, que freqüentaram o AIG, previamente selecionadas segundo os critérios de inclusão e exclusão. Nas fichas de coleta somente constou, como identificação, o número seqüencial do caso, assegurando às mulheres participantes o total sigilo das informações, bem como as suas privacidade e integridade. Para que houvesse ligação das fichas com o prontuário foi elaborado um livro de registro, contendo o nº do HC e o nº do caso, ficando este registro sob a guarda e responsabilidade restrita do pesquisador. Todos os dados coletados dos prontuários destas mulheres foram utilizados somente para os objetivos propostos pela pesquisa, observando-se as recomendações contidas na Declaração de Helsinque(*) e as normas estabelecidas pela Resolução 196 (10/10/1996) do Conselho Nacional de Saúde (**).

(*) – *World Medical Association, World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly Helsinki, Finland, June 1964. Amended by the 29th World Medical Assembly, Venice, Italy, Tokio, Japan, October 1975; 35th World Medical Assembly, Hong Kong, and the 48th General Assembly, September 1989. Somerset West, Republic of South Africa, October 1996.*

(**) – Publicada no Informativo Epidemiológico do SUS – Brasil, Ano V, nº 2, 1996)

4. Resultados

4.1. Definição da amostra

A amostra foi constituída pelos dados dos prontuários selecionados, de 290 pacientes portadoras de lesão clínica (206) ou subclínica (84) pelo HPV, não concomitantes, atendendo aos critérios de inclusão e exclusão, previstos na metodologia.



Figura 5. População estudada – HPV clínico e subclínico.

A idade média do conjunto estudado foi de 27 anos (DP = 9,2). O grupo etário onde predominaram as lesões foi o constituído por pacientes entre 20 e 24 anos para ambas as formas de infecção, não havendo diferença significativa. Notou-se ainda que na faixa de mulheres acima de 35 anos as taxas de infecção voltaram a aumentar em relação aos grupos compreendidos entre 25 a 35 anos (Tabela 1)*.

TABELA 1

Distribuição do HPV clínico e subclínico, em mulheres com a infecção, segundo os grupos etários

| Grupos etários (idade em anos) | HPV clínico | | HPV subclínico | |
|-----------------------------------|-------------|--------|----------------|--------|
| | n | % | n | % |
| Até 19 | 40 | (19,4) | 17 | (20,2) |
| 20 a 24 | 71 | (34,5) | 26 | (30,9) |
| 25 a 29 | 26 | (12,6) | 13 | (15,6) |
| 30 a 34 | 29 | (14,1) | 11 | (13,2) |
| 35 ou mais | 40 | (19,4) | 17 | (20,2) |
| n | 206 | | 84 | |

$\chi^2=0,664$
 $p=0,96$

(*) - Todas as tabelas de 1 a 14 possuem os gráficos respectivos, com a mesma numeração e estão disponíveis nos anexos.

Quando se confrontou a presença da infecção clínica ou subclínica pelo HPV, com a cor da pele, não houve diferenças significativas (Tabela 2).

TABELA 2

Distribuição de mulheres portadoras de infecção clínica e subclínica pelo HPV segundo a cor da pele

| Cor da pele | HPV clínico | | HPV subclínico | |
|-------------------|-------------|--------|----------------|--------|
| | n | % | n | % |
| Branca | 159 | (77,2) | 65 | (77,5) |
| Não-branca | 47 | (22,8) | 19 | (22,5) |
| n | 206 | | 84 | |

$\chi^2=0,001$
 $p=0,97$

Notou-se diferenças altamente expressivas quando se analisou as formas de manifestação das lesões da doença segundo os tipos de união conjugal. Aquelas mulheres com união “não estável” apresentaram significativamente mais lesões subclínicas que aquelas com união “estável” (Tabela 3).

TABELA 3

Distribuição de mulheres portadoras de infecção clínica e subclínica pelo HPV segundo a união conjugal

| União conjugal | HPV clínico | | HPV subclínico | |
|--------------------|-------------|------|----------------|--------|
| | n | % | n | % |
| Estável | 103 | (50) | 27 | (32,1) |
| Não estável | 103 | (50) | 57 | (67,9) |
| N | 206 | | 84 | |

$\chi^2=7,693$
 $p<0,01$

Com relação ao grau de escolaridade, as formas de infecção estudadas se comportaram igualmente, tendo incidido mais no grupo de pacientes com o primeiro grau completo (68,9% e 77,4%), sendo baixa a ocorrência nos grupos sem nenhuma escolaridade e nível superior. Apesar da baixa frequência, nota-se uma tendência estatística onde mulheres com lesões subclínicas apresentaram um nível de escolaridade superior em maior proporção que aquelas com lesões clínicas (Tabela 4).

TABELA 4

Distribuição de mulheres portadoras de infecção clínica e subclínica pelo HPV segundo a escolaridade

| Escolaridade | HPV clínico | | HPV subclínico | |
|--------------|-------------|--------|----------------|--------|
| | n | % | n | % |
| Sem | 11 | (4,9) | 3 | (3,6) |
| 1º grau | 142 | (68,9) | 65 | (77,4) |
| 2º grau | 48 | (23,3) | 10 | (11,9) |
| Superior | 6 | (2,9) | 6 | (7,1) |
| n | 206 | | 84 | |

Teste exato de Fisher: $p=0,06$

O estudo dos antecedentes obstétricos não apresentou diferenças estatísticas quanto ao número de gestações anteriores em ambas as populações estudadas, exceto para o caso das nuligestas ($p=0,007$). Houve uma predominância de mulheres sem gestação anterior no grupo portador de HPV clínico, enquanto que no grupo com HPV subclínico prevaleceu um maior número de gestações anteriores (Tabela 5).

TABELA 5

Distribuição de mulheres portadoras de infecção genital clínica ou subclínica pelo HPV segundo o número de gestações

| nº gestações* | HPV clínico | | HPV subclínico | |
|---------------|-------------|--------|----------------|--------|
| | n | % | n | % |
| 0 | 106 | (51,5) | 28 | (33,3) |
| 1 | 47 | (22,8) | 26 | (31,0) |
| 2 | 24 | (11,7) | 14 | (16,7) |
| 3 | 16 | (7,8) | 6 | (7,1) |
| 4 | 3 | (1,5) | 2 | (2,4) |
| 5 | 6 | (2,9) | 3 | (3,6) |
| > 6 | 4 | (1,9) | 5 | (5,9) |
| n | 206 | | 84 | |

$\chi^2=7,172$

(*) $p = 0,007$ - nuligesta

Considerando-se agora apenas as formas e as frequências de finalização das gestações anteriores das mulheres estudadas, pode-se observar que aquelas portadoras de HPV subclínico tiveram um número de partos vaginais significativamente maior que as mulheres com HPV clínico, e estas um número significativamente maior de partos cesáreos que as primeiras. Não se constatou diferenças estatísticas quanto ao número de abortamentos em ambos os grupos (Tabela 6).

TABELA 6

Distribuição de mulheres portadoras de infecção clínica (206) e subclínica (84) pelo HPV segundo o tipo de finalização de gestações anteriores

| Tipo de finalização de gestações anteriores | HPV clínico | | HPV subclínico | | p |
|---|-------------|--------|----------------|--------|--------|
| | N | % | n | % | |
| Parto vaginal | 176 | (56,4) | 113 | (70,2) | < 0,01 |
| Parto cesáreo | 80 | (25,7) | 27 | (16,7) | < 0,02 |
| Abortamento | 56 | (17,9) | 21 | (13,1) | 0,17 |
| Total | 312 | | 161 | | |

Ao se estudar os métodos anticoncepcionais utilizados pelos dois diferentes grupos de mulheres nos últimos seis meses, notou-se que as portadoras de lesões subclínicas haviam sido usuárias de anticoncepcionais trimestrais injetáveis (Depo-provera[®]) numa proporção significativamente maior que aquelas com lesão clínica (aproximadamente três vezes). Os demais métodos anticonceptivos parecem não ter tido influência na determinação do tipo de lesão HPV induzida (Tabela 7).

TABELA 7

Distribuição de mulheres portadoras de infecção clínica e subclínica pelo HPV segundo o método anticonceptivo

| Método Anticonceptivo | HPV clínico | | HPV subclínico | | p |
|------------------------|-------------|--------|----------------|--------|------|
| | n | % | n | % | |
| Sem | 76 | (36,9) | 21 | (25,0) | 0,07 |
| ACO | 61 | (29,6) | 21 | (25,0) | 0,51 |
| DIU | 12 | (5,8) | 9 | (10,7) | 0,20 |
| Condom | 27 | (13,1) | 10 | (11,9) | 0,84 |
| Inj. Trimestral | 7 | (3,4) | 8 | (9,5) | 0,04 |
| Outros | 23 | (11,2) | 15 | (17,9) | 0,18 |
| n | 206 | | 84 | | |

Da mesma forma, ambas as populações estudadas não apresentaram diferenças quanto ao início da atividade sexual nas diversas faixas etárias estudadas. Como seria de se esperar, aproximadamente 70% destas mulheres iniciaram sua atividade sexual entre 15 e 19 anos. Nota-se, contudo, uma ligeira tendência, não significativa ($p=0,06$) das mulheres com lesões subclínicas terem apresentado um percentual maior de início da atividade sexual antes dos 14 anos (Tabela 8).

TABELA 8

Distribuição de mulheres portadoras da infecção clínica e subclínica pelo HPV segundo a idade do início das relações sexuais

| Idade ao início das relações sexuais | HPV clínico | | HPV subclínico | |
|--------------------------------------|-------------|--------|----------------|--------|
| | n | % | n | % |
| ? 14 anos | 25 | (12,1) | 18 | (21,4) |
| 15 – 19 | 135 | (65,5) | 53 | (63,1) |
| 20 – 24 | 33 | (16,0) | 9 | (10,7) |
| 25 – 29 | 9 | (4,2) | 3 | (3,6) |
| ? de 30 | 3 | (1,2) | 1 | (1,2) |
| n | 206 | | 84 | |

Teste exato de Fisher $p=0,28$

Ao analisar-se a presença e o tipo de infecção correlacionados com o número de parceiros sexuais, notou-se que o maior contingente de mulheres infectadas tinha apenas um parceiro em ambas as formas, e que não houve diferenças significativas em ambas as populações estudadas, independentemente deste antecedente (Tabela 9).

TABELA 9

Distribuição de mulheres portadoras de infecção clínica e subclínica pelo HPV segundo o número de parceiros

| Nº de parceiros | HPV clínico | | HPV subclínico | |
|-----------------|-------------|--------|----------------|--------|
| | n | % | n | % |
| Sem | 3 | (1,5) | 0 | - |
| 1 | 90 | (43,7) | 41 | (48,9) |
| 2 | 34 | (16,5) | 18 | (21,4) |
| 3 | 36 | (17,5) | 13 | (15,4) |
| 4 | 11 | (5,3) | 3 | (3,6) |
| ? 5 | 32 | (15,5) | 9 | (10,7) |
| n | 206 | | 84 | |

$\chi^2=3,884$

$p=0,57$

A frequência das relações sexuais por semana denotou perfis idênticos nas duas formas da infecção pelo HPV estudadas, ocorrendo de forma igual e preferencialmente nas mulheres que mantinham mais de duas relações por semana. Apesar de estarem há mais de seis meses sem práticas sexuais, 52 (24,8%) e 13 (15,5%) mulheres apresentaram lesões clínicas e subclínicas respectivamente, sugerindo, talvez, uma manifestação tardia deste tipo de vírus (Tabela 10).

TABELA 10

Distribuição de mulheres portadoras da infecção clínica e subclínica pelo HPV segundo a frequência de relações sexuais semanais

| Relações sexuais p/semana | HPV clínico | | HPV subclínico | | p |
|------------------------------|-------------|--------|----------------|--------|------|
| | n | % | n | % | |
| 0 | 52 | (24,8) | 13 | (15,5) | 0,08 |
| 1 a 2 | 83 | (40,3) | 34 | (40,5) | 0,90 |
| > 2 | 71 | (34,9) | 37 | (44,0) | 0,40 |
| n | 206 | | 84 | | |

Ambas as formas de infecção pelo HPV apresentaram alta freqüência de vulvovaginites (clínica = 50,5% e subclínica = 44,8%) não tendo, entretanto, diferenças significativas. Houve predominância das infecções vaginais isoladas sendo a vaginose bacteriana a mais freqüente entre elas (TABELA 11).

TABELA 11

Associação da Infecção clínica ou subclínica pelo HPV em mulheres portadoras de vulvovaginites isoladas e/ou associadas

| Infecção genital | HPV clínico (206) | | HPV subclínico (84) | | p Valor (*) |
|--|-------------------|--------|---------------------|--------|----------------|
| | n | % | n | % | |
| Vaginose Bacteriana | 72 | (34,9) | 39 | (34,5) | 0,09 |
| Trichomoníase | 4 | (1,9) | 2 | (2,4) | 0,83 |
| Candidíase | 11 | (5,4) | 4 | (4,8) | 0,93 |
| Vaginose + Trichomoníase | 6 | (2,9) | 3 | (3,5) | 0,94 |
| Vaginose + Candidíase | 7 | (2,9) | 6 | (6,9) | 0,28 |
| Trichomoníase + Candidíase | 2 | (0,9) | 1 | (1,1) | 0,64 |
| Vaginose + Trichomoníase + Candidíase | 2 | (0,9) | 1 | (1,1) | 0,64 |
| Sem | 102 | (49,5) | 38 | (45,2) | 0,60 |
| n | 206 | | 84 | | |

(*) Teste de comparação de proporções (FLEISS, 1981)

Da mesma forma, ao analisar-se individualizadamente a associação entre as duas formas de infecção pelo HPV e o tipo específico da vulvovaginite, não se pôde encontrar-se diferenças significativas. A Tabela 12 sumariza a ocorrência das vulvovaginites, independentemente de estarem isoladas ou associadas entre si. Apesar de não haver diferenças significativas, chama atenção o fato de que em mais de 50% dos casos havia uma ou mais vulvovaginite presente, independente da forma de manifestação da infecção pelo HPV.

TABELA 12

Distribuição de mulheres portadoras de infecção clínica ou subclínica pelo HPV segundo o tipo específico da vulvovaginite

| Vulvovaginites | HPV clínico (206) | | HPV subclínico (84) | | p Valor (*) |
|----------------------|-------------------|--------|---------------------|--------|----------------|
| | n | % | n | % | |
| Vaginose Bacteriana | 87 | (42,2) | 49 | (58,3) | 0,09 |
| Trichomoníase | 14 | (6,8) | 7 | (8,3) | 0,83 |
| Candidíase | 22 | (10,7) | 12 | (14,3) | 0,51 |
| Sem | 102 | (49,5) | 38 | (45,2) | 0,60 |

(*) *Teste de comparação de proporções (FLEISS, 1981)*

A análise, em relação à presença das formas de infecção genital pelo HPV, mostrou que os diferentes tipos de flora vaginal ocorrem em proporções semelhantes, não havendo diferenças estatísticas. Percebe-se, também, que em aproximadamente 60% das vezes, em ambos os grupos, a flora se mostrou alterada (tipo II e tipo III) (Tabela 13).

TABELA 13

Distribuição de mulheres portadoras de infecção clínica e subclínica pelo HPV segundo a flora vaginal

| Tipo de flora vaginal | HPV clínico | | HPV subclínico | |
|-----------------------|-------------|--------|----------------|--------|
| | n | % | n | % |
| Tipo I | 80 | (38,8) | 36 | (42,9) |
| Tipo II | 34 | (16,5) | 20 | (23,8) |
| Tipo III | 92 | (44,7) | 28 | (33,3) |
| Total | 206 | | 84 | |

$\chi^2=3,801$
 $p=0,15$

Tendo como variável dependente a ocorrência de infecção clínica e subclínica, foi ajustado um modelo de regressão logística com o objetivo de buscar um conjunto de variáveis independentes com maior poder de identificação da forma de expressão da doença. Assim, fez-se uso de modelos de seleção *stepwise*, que, a cada passo, elegem uma variável independente como maior evidência de identificar a dependente, verificando se, com a sua

inclusão no modelo, aquelas escolhidas nos passos anteriores continuam sendo significantes como identificadora. O modelo apresentado na Tabela 14 é aquele ajustado segundo este método, sendo considerado que uma variável independente permaneceria no modelo, se seu nível de significância fosse menor ou igual a $\alpha = 5\%$. Foram contempladas inicialmente, idade ao início das atividades sexuais; paridade (nulíparas ou multíparas); comportamento sexual; uso de métodos anticonceptivos (sim ou não) e flora vaginal.

TABELA 14

Variáveis associadas à lesão subclínica do HPV submetidas a análise de regressão múltipla inicial pelo processo *stepwise*

| Variável | Parâmetro Estimado | Erro padrão | Qui-Quadrado de Wald | p valor |
|--------------------------------|--------------------|-------------|----------------------|-------------|
| Idade decrescente | 0,0497 | 0,0252 | 3,8745 | 0,04 |
| Gestações anteriores | -0,2477 | 0,1281 | 3,7413 | 0,05 |
| Início Ativ. Sexual | -0,0151 | 0,0530 | 0,0809 | 0,77 |
| Cor | 0,0408 | 0,3398 | 0,0144 | 0,90 |
| Escolaridade (nível superior) | -2,0202 | 1,0075 | 4,0207 | 0,04 |
| União conjugal (não estável) | -0,7260 | 0,03558 | 4,1629 | 0,04 |
| Número parceiros | -0,0497 | 0,3001 | 0,0274 | 0,86 |
| Anticoncepcional Hormonal oral | 0,0129 | 0,0959 | 0,0011 | 0,97 |
| DIU | -0,08774 | 0,5422 | 2,6183 | 0,10 |
| CONDOM | -0,0403 | 0,5006 | 0,0085 | 0,90 |
| Injetável trimestral | -1,2122 | 0,6175 | 3,8592 | 0,04 |
| Outros métodos | -0,9447 | 0,4865 | 3,7707 | 0,05 |
| Nº relações sexuais semanais | -0,1905 | 0,4598 | 0,1717 | 0,82 |
| Vaginose bacteriana (*) | 0,2387 | 1,2956 | 0,0339 | 0,85 |

(*) O tamanho amostral para este novo modelo é de 167 formas clínicas de HPV e 71 formas subclínicas.

Um segundo modelo foi ajustado considerando também a vaginose bacteriana (a mais freqüente) como uma variável dependente. O fato do diagnóstico de vaginose bacteriana não ter sido detectado em todas as pacientes que compõem a amostra, justifica este ajuste ter sido feito em separado, pois ele seria pertinente a um tamanho amostral reduzido. Entretanto, não foi encontrado, via seleção stepwise, um modelo que, em conjunto com a ocorrência ou não de vaginose bacteriana, associasse as variáveis dependentes constantes deste estudo à ocorrência de HPV clínico ou subclínico.

TABELA 15

Modelo de regressão logística final para significância dos fatores associados à infecção subclínica do HPV ajustado via seleção stepwise

| Variável | Parâmetro estimado | Qui-Quadrado de Wald | p valor | Odds-ratio | Intervalo de Confiança (95%) |
|--------------------------------------|--------------------|----------------------|------------------|------------|------------------------------|
| Idade | 0,0401 | 4,5010 | 0,03 | 0,96 | (0,92 – 0,97) |
| Gestação > zero | 0,6677 | 5,1095 | 0,02 | 1,950 | (1,09 – 3,47) |
| Escolaridade (nível superior) | 1,4717 | 5,4286 | < 0,02 | 4,35 | (1,26 – 15,024) |
| União conjugal (não estável) | 0,6276 | 4,5264 | 0,03 | 1,87 | (1,05 – 3,34) |

A Tabela 16 mostra a relação de significância encontrada ao correlacionar-se os antecedentes: gerais, gineco-obstétricos e sexuais, e achados de infecção vaginal às formas clínicas e subclínicas da infecção pelo HPV, segundo as análises estatísticas simples bivariadas e de regressão logística múltipla.

TABELA 16

Valores de (p) nas análises bi e multivariadas relacionando-se as formas clínicas e subclínicas da infecção pelo HPV em mulheres

| Variáveis | Bivariada | Multivariada |
|--|------------------|---------------------|
| Idade decrescente | n.s. | p = 0,03 |
| Cor | n.s. | n.s. |
| União conjugal (não estável) | p < 0,01 | p = 0,04 |
| Escolaridade (superior) | p = 0,06 | p = 0,04 |
| Gestação diferente de zero | p = 0,007 | p = 0,02 |
| Tipo de finalização de gestações anteriores | | |
| (parto vaginal) | p = 0,01 | n.s. |
| (parto cesáreo) | p = 0,02 | n.s. |
| (abortos) | n.s. | n.s. |
| Método anticonceptivo (injetável trimestral) | p = 0,04 | n.s. |
| Idade ao início da Ativ. Sexual | n.s. | n.s. |
| Número de parceiros | n.s. | n.s. |
| Freqüência das relações sexuais | n.s. | n.s. |
| Vaginose bacteriana | n.s. | n.s. |
| Tricomoníase | n.s. | n.s. |
| Candidíase | n.s. | n.s. |
| Flora alterada (II e III) | n.s. | n.s. |

5. Discussão

O câncer da cérvix uterina é talvez a única neoplasia maligna fortemente correlacionada a uma doença infecciosa, ou seja, a infecção pelo papilomavírus humano. Infelizmente esta associação não se faz diretamente tipo “causa-efeito”, fato que dificulta o entendimento completo e total da gênese deste carcinoma, que em nossos dias, já é perfeitamente prevenível e tratável.

Fatores como o tipo de HPV, predisposição individual da mulher acometida, bem como os fatores coadjuvantes, poderiam favorecer a instalação das lesões displásicas de alto ou baixo potencial de malignidade, determinando a remissão ou progressão da doença. O tipo do papiloma humano, sua carga viral, a persistência da agressão não são certamente as únicas condições necessárias para causar o carcinoma da cérvix uterina.

Certamente, também outros fatores possam estar associados aos diferentes tipos de HPV, tendo papéis importantes na expressão e na evolução da doença. Interessante destacar que em estudo com 230 casos de pacientes apresentando alterações cervicais, variando de lesões de baixo grau a carcinoma cervical escamoso, 20,7% regrediram espontaneamente, 48,9%

persistiram e 30,4% progrediram (CAVALCANTI et al. 1996), corroborando outras afirmações da literatura que tendem a apontar um índice de remissão espontânea das lesões em torno de 30%.

A análise dos fatores de risco é uma das armas mais poderosas que a epidemiologia fornece para uma avaliação das hipóteses relativas à etiologia das doenças. Estudos posteriores podem ou não estabelecer a validade de tais hipóteses (ALEIXO-NETO, 1991).

A literatura tem mostrado freqüentemente inúmeros fatores relacionados ao HPV e a gênese da lesão intra-epitelial escamosa. A correlação entre uso de tabaco e aumento da incidência de HPV e da lesão intra-epitelial já foi demonstrada por ALEIXO-NETO, (1991); DERCHAIN et al., (1995a); MURTA et al. (1997). Contudo, no estudo atual, o tabagismo não pôde ser avaliado, uma vez que esta variável passou a ser incluída na ficha ambulatorial do AIG/UNICAMP a partir de 1996, após as publicações de DERCHAIN et al. (1995a). Ainda, os autores anteriormente mencionados apontaram aumentos da incidência da infecção pelo HPV, associados ao número de parceiros sexuais maior que dois ou com a maior freqüência de relações sexuais por semana. Em nossa observação não achamos estas diferenças, ficando, contudo, condizente com a influência da idade decrescente (análise multivariada) e nível de escolaridade superior (ambas as análises).

Simultaneamente, constatou-se o dobro de casos de portadoras com atividade sexual antes dos 14 anos de idade (21,4% vs. 12,1%) e uma

freqüência de casos com relações sexuais semanais maior que duas vezes (44% vs. 24,5%) respectivamente.

Apesar de acreditarmos que o comportamento sexual possa exercer alguma influência, provavelmente para este estudo o “n” não deve ter alcançado significância, uma vez que, pode-se observar uma tendência ($p=0,08$) onde, o maior número de coitos por semana favoreceu às lesões subclínicas. WITKIN (1990) e JEREMIAS et al. (1997) sugerem, em suas observações, uma ação imunossupressora vaginal carregada pelo sêmen depositado na vagina, fato que poderia, por meio de uma constante deposição vaginal de prostaglandinas, promover uma imunossupressão local, favorecendo uma maior gravidade das lesões ou mesmo recorrências. Mesmo levando-se em consideração que apenas 13,1% e 11,9% das populações com lesões clínicas ou subclínicas, respectivamente, usaram rotineira e corretamente o condom, e que, 34,5% e 44% tinham duas ou mais relações por semana, seria de se esperar que este fator pudesse vir a interferir nos achados, favorecendo o surgimento das lesões de alto grau.

Em estudo realizado com 422 mulheres com carcinoma cervical *in situ* e outras 422 controles, YLITALO et al. (1999), avaliaram o fumo, uso de anticoncepcionais hormonais orais e práticas sexuais como possíveis fatores de risco. Após ajustes de variância multifatorial encontraram que o uso de contraceptivos orais aumentaram quase quatro vezes o risco (OR = 3,64; 95%, CI 1,91-6,93) e o fumo quase duas vezes (OR = 1,94; 95%, CI 1,32-2,85), o mesmo não pode ser dito para as lesões clínicas ou subclínicas da infecção

genital pelo HPV, baseados nos resultados da população estudada. É interessante notar como, às vezes, a literatura mostra achados diferentes. Em estudo nacional CAVALCANTI et al., (1996) não acharam qualquer associação entre ACO e tabaco com a evolução das lesões de baixo grau para carcinoma escamoso da cérvix uterina.

Por outro lado, da mesma maneira que neste trabalho, estudando mulheres de baixo risco para DST, REED et al. (1999), não encontraram diferenças significativas no comportamento sexual quando estas estavam infectadas ou não pelo HPV. Estratificação por fatores potencialmente confundidores incluindo infecção vaginal, tempo de seguimento no estudo, rendimento financeiro dos contatos familiares, raça, idade, união conjugal e história sexual, não alteraram os resultados. Infelizmente, para este estudo, REED et al. (1999) referem-se a pacientes com ou sem infecção pelo HPV, mas não fazem menção à forma clínica ou subclínica da infecção nas mulheres envolvidas. Estas diferenças encontradas justificam-se plenamente por estarmos avaliando mulheres sexual e organicamente formadas, enquanto que DERCHAIN et al. (1995b) investigaram apenas mulheres adolescentes, cujo epitélio se encontra, provavelmente, mais imaturo e, portanto, com uma maior susceptibilidade à ação viral.

Seria interessante, no futuro, também saber como estas duas populações (HPV clínico e subclínico) se comportariam, quanto à avaliação dos níveis hormonais e uso de métodos anticoncepcionais hormonais, uma vez que teoricamente, mulheres adolescentes estariam mais expostas a maiores níveis

estrogênicos e estes poderiam, ou não, vir a favorecer a implantação do HPV. Neste particular, ao se comparar mulheres em uso de pílula anticonceptiva oral, com aquelas que não faziam uso de qualquer medicamento hormonal, também não foram observadas diferenças significativas. Entretanto, viu-se uma diferença significativa na análise bivariada das mulheres usuárias de métodos anticonceptivos hormonais injetáveis, que não se confirmou, entretanto, pela análise multivariada. O uso de altas doses de progestágenos por tempo prolongado, poderia favorecer o surgimento de lesões subclínicas tecnicamente mais graves, provavelmente por um mecanismo de imunossupressão da resposta imune celular mediada (ZUMA, 1999).

Juntamente com o sêmen, a progesterona tem sido apontada como indutora de imunossupressão, seja por efeito anti-estrogênico proliferativo, seja por aumento na produção de prostaglandinas E2 ou ainda na diminuição da “quimiotaxia celular” (FIDEL & SOBEL, 1996). Especificamente sobre o uso da Depo-provera® (acetato de medroxi-progesterona), MOSTAD et al. (1997) mostraram um aumento significativo na eliminação de partículas virais de mulheres HIV positivas, demonstrando a importância da imunidade local na aquisição ou eliminação dos agentes infecciosos.

O número de parceiros sexuais esteve positivamente associado entre pacientes HPV negativas (16/18), mas não entre as HPV positivas (16/18). Observações como esta poderiam sugerir que não só o uso de hormônios, mas também a variação fisiológica normal dos ciclos menstruais, pudessem

contribuir para que o vírus se estabelecesse de maneiras diferentes no epitélio genital.

É interessante notar que o antecedente de parto vaginal esteve significativamente mais associado à expressão subclínica do HPV ($p=0,01$), enquanto os partos cesáreos apareceram com maior frequência em mulheres com lesões clínicas do HPV. Apesar de entender que o parto vaginal poderia sugerir modificações locais da genitália, especificamente da cérvix uterina, pelas adaptações anatômicas induzidas pelo trabalho de parto, fica difícil racionalizar uma justificativa para estes achados. Acreditamos que este fato deve ser objeto de uma avaliação específica no futuro, embasada em metodologia mais adequada, em estudo prospectivo e com grupo controle, para se tornar uma afirmação.

Referindo-se ao comportamento social/sexual destas mulheres infectadas pelo HPV, observa-se que a união conjugal não estável e o nível de escolaridade superior associam-se àquelas portadoras de lesão subclínica, o que nos faz pensar mais uma vez, que a atividade sexual pudesse vir a ter um papel importante na determinação da forma da lesão e na gravidade dos casos. Mulheres com uma união conjugal não estável estariam mais sujeitas ao contato com o esperma de diversos parceiros que, como já comentado, favoreceria a infecção.

O nível de escolaridade, por sua vez, é sabidamente associado a maior nível de estresse emocional em função das atribuições funcionais e sociais. Esse

fato leva, via sistema nervoso central, a uma depressão dos órgãos linfóides (responsáveis pela resposta imune celular mediada) e, conseqüentemente, a uma maior facilitação dos processos infecciosos.

Utilizando-se única e exclusivamente da colposcopia como elemento diagnóstico da infecção pelo papilomavírus na cérvix uterina, SINGH et al., (1996), em um grupo de 257 mulheres, encontraram que cerca de 80% apresentaram uma ou mais infecções vulvovaginais associadas ao HPV. Em 31,1% destas foram encontradas mais de três tipos de vulvovaginites coexistindo com o papilomavírus. Na presente pesquisa encontrou-se, como era de se esperar também, altas taxas de diferentes tipos de vulvovaginites em ambos os grupos de mulheres estudadas (50,5% em pacientes com HPV clínico e 54,8% subclínico).

Análises individualizadas, bivariadas, das vulvovaginites causadas por *Candida albicans* e *Trichomonas vaginalis* e das vaginoses bacterianas, bem como a aplicação de modelo de regressão logística específico, não encontraram diferenças significativas entre os grupos analisados. Estes achados sugerem que a forma clínica ou subclínica da infecção pelo HPV não influi e não é influenciada pela ocorrência das vulvovaginites isoladas ou em associação. No entanto, foi alto o índice de concomitância das formas de infecção pelo HPV com as vulvovaginites, sendo que nos dois grupos estas taxas foram superiores a 50%, o que nos obriga a pensar que possa haver uma causa comum favorecendo tanto as infecções vulvovaginais quanto as infecções genitais femininas causadas pelo HPV.

A literatura nacional e internacional é pobre no tocante ao mesmo tipo de comparação, ou seja, quanto a expressão clínica ou subclínica de mulheres com infecção pelo HPV e vulvovaginites. Analisando-se populações diferentes (HIV positivas) CALORE et al. (1995), relataram 25,8% de infecção pelo HPV e 12,9% de candidíase, 12,9% de *Gardnerella vaginalis* e 8,4% de *Trichomonas vaginalis*. Contudo, não correlacionaram tais achados nem tampouco fizeram menção às formas de HPV às diferentes formas de apresentação do HPV genital, quando analisadas com referência aos tipo de flora vaginal (I, II e III).

Apesar dos livros clássicos sobre HPV e câncer relacionarem as lesões subclínicas mais freqüentemente às displasias cervicais, o presente estudo não pode corroborar esta afirmação, uma vez que as pacientes com estas alterações são mais freqüentemente acompanhadas em outro ambulatório da instituição. Tampouco se pôde identificar associações com o tipo de flora (quase nunca mencionada com este enfoque).

BRINTON et al.(1991) relatam um risco relativo [RR=2,1] para mulheres com história de infecção vaginal inespecífica. Na verdade, a presença de processos inflamatórios vaginais, apesar de aparentemente poderem estar associados à idéia de maior facilitação para outras infecções se instalarem, irão, em uma fase inicial, aumentar o aporte de sangue e de células de defesa como neutrófilos, linfócitos, monócitos e macrófagos. Tal aporte sangüíneo poderá, inicialmente, até servir como fator importante na deflagração da resposta imune celular mediada, fundamental no controle das infecções virais (JABLONSKA & MAJEWSKI, 1987). Talvez a persistência prolongada do quadro inflamatório e

infeccioso, facilite, em momento tardio, a incorporação do DNA-vírus à célula-alvo, fato que ainda deverá ser comprovado em estudos de *coorte*.

Acreditamos que este estudo, apesar de ter sido retrospectivo, pôde acrescentar ao conhecimento científico dados importantes sobre as formas de apresentação da infecção genital pelo HPV. Como se pôde demonstrar, tanto a literatura nacional como a internacional apresentam-se falhas na abordagem da história natural que determina a expressão clínica da doença, enfocando apenas o agente infeccioso em detrimento do hospedeiro e dos fatores que o cercam. Obviamente, impõe-se a realização de estudos prospectivos, randomizados e que possam corroborar os dados encontrados neste estudo.

6. Conclusões

A análise dos dados do estudo sobre os fatores associados às formas clínica e subclínica, não concomitantes, em populações infectadas pelo HPV, permite-nos concluir:

1. As freqüências das vulvovaginites nas mulheres infectadas pelo HPV nas formas clínica e subclínica foram respectivamente: vaginose bacteriana (34,9% e 34,5%); candidíase (5,4% e 4,8%); tricomoníase (1,9% e 2,4%) e associações entre si (7,6% e 12,6%)
2. As análises bivariadas e multivariadas não identificaram qualquer associação entre os diferentes tipos de vulvovaginites e as formas clínica e subclínica da infecção genital feminina pelo HPV. Contudo, observou-se uma grande freqüência (maior que 50%) de vulvovaginites em ambas as formas da doença.
3. De uma forma geral os antecedentes pessoais, gerais, gineco-obstétricos e sexuais não parecem influir decisivamente no tipo de expressão orgânica da doença, porém:

- ? A análise bivariada mostrou que a união conjugal não estável, o uso de anticoncepcionais injetáveis trimestrais e o tipo de finalização de gestação anterior (via vaginal) foram mais freqüentemente associados às mulheres portadoras da forma subclínica da doença, enquanto que a mesma análise denotou que a ausência de gestação anterior e a finalização da gestação via alta (cesárea) estiveram mais associadas à forma clínica da infecção. A escolaridade superior, apesar de não estatisticamente significativa, apresentou tendências a associar-se mais às lesões subclínicas.
- ? A análise multivariada mostrou que a idade decrescente da mulher, união conjugal não estável, escolaridade superior e uso de método anticoncepcional injetável trimestral estiveram mais associados à forma subclínica da infecção, enquanto apenas a ausência de gestação anterior associou-se à forma clínica da doença.
4. Não se observou associações significativamente diferentes entre o tipo de flora vaginal com as formas clínica e subclínica da infecção pelo HPV.

7. Summary

The causes which lead a patient to manifest different forms of HPV genital infection, are still not clear. To be able to identify possible factors, including vulvovaginitis, which could influence the manifestation of lesions caused by different types of HPV, 290 women with a histological/cytological diagnosis and presenting clinical (206 cases) or subclinical lesions (84 cases), were analysed. This was a retrospective, observational transversal cut study to identify the following variables: age, marital status, schooling, race, number of gestations, previous deliveries and miscarriages, contraceptive methods; number of sexual partners; frequency of intercourse per week and age of first sexual experience, which could be associated to the type of lesion caused by HPV, as well as to verify the prevalence of vulvovaginitis and its association to lesions determined by HPV. Vulvovaginitis infections and vaginal flora disturbance, which could be associated to either condiloma acuminata or flat lesion, were also identified. Both bivariate and multivariate statistical analysis have shown that vulvovaginitis is not associated with the condiloma acuminata or flat lesions caused by HPV in the female genital tract. In spite of this there was a high frequency of vulvovaginitis associated with both HPV clinical

presentation (condiloma acumminata – 50.5%) and flat lesions (54.8%). On the other hand, bivariate statistical analysis pointed to flat lesions being more frequently associated to unstable marital status, intramuscular hormonal contraceptive and previous vaginal delivery. The multivariate regression analysis identified lower age group, unstable marital status, university level education, previous multiple gestations as being significantly associated with flat lesions. Lack of previous gestation and previous cesarian sections were associated with condiloma acumminata. Neither of the statistical analysis could highlight sexual behavior as a significant factor influencing HPV genital lesions. The conclusion reached was that, parallel to viral types of HPV, which infect the female genitalia, other factors can interfere in the type of lesion. Despite the fact of the frequency of vulvovaginitis being high in these cases, it did not seem to interfere in the form of clinical or sub-clinical lesion presented. The conclusion reached was that parallel to HPV viral type, which infects the femal genital tract, there are other factors associated to different types of clinical manifestation.

8. Referências Bibliográficas

- ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists - Technical Bulletin – Genital human papillomavírus infections. **Int. J. Gynecol.Obstet.**, **46**:339-45, 1994.
- ALEIXO-NETO, A. – Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. **Rev. Saúde Públ., São Paulo**, **25**:326-33, 1991.
- AMSEL, R.; TOTTEN, P.A.; SPIEGEL, C.A.; CHEN, K.C.S.; ESCHENBACH, D.; HOLMES, K.K. – Non specific vaginitis; diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. **Am. J. Med.**, **74**:14-22, 1983.
- AYNAUD, O.; BIJAOU, G.; HUYNCH, B. – Genital bacterial infections associated with papillomavírus: value of screening na basis for treatment. **Contracept. Fertil. Sex.**, **21**:149-52, 1993.
- BOZZINI, N. – **Avaliação da flora vaginal no pré e pós-operatório de mulheres submetidas à histerectomia total abdominal por doença benigna.** São Paulo, 1993. [Tese – Mestrado – Universidade de São Paulo].

- BRINTON, L.A.; JUN-YAO, L.; SHOU-DE, R.; HUANG, S.; SHENG, X.B.; BAI-GAO, S.; ZHE-JUN, Z.; SCHIFFMAN, M.H. – Risk factors for penile cancer: results from a case-control study in China. **Int. J. Cancer**, **47**:504-9, 1991.
- CALORE, E.E.; CAVALIERE, J.M.; KASUMI, S.N.; ARAUJO, M.F – Papilloma vírus in cerviovaginal smears of women infected with human immunodeficiency vírus. **Rev. Paul. Med.**, **113**:1009-11, 1995.
- CAVALCANTI, S.M.B; DEUS, F.C.C.; ZARDO, L.G.; FRUGULHETTI, I.C.P.P.; OLIVEIRA, L.H.S. – Human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil: a Retrospective study. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro**, **97**:433-40, 1996.
- CDC – Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1996. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta: Centers for Disease Control and Preventions, September 1997 – Disponível na Internet <
<http://wonder.cdc.gov/wonder/STD/STDD069.PCW.html> >
- CHIRGWIN, K.D.; FELDMAN, J.; AUGENBRAUN, M.; LANDESMAN, S.; MINKOFF, H. – Incidence of venereal warts in human immunodeficiency virus-infected and uninfected women. **J. Infect. Dis.** **172**:235-8, 1995.
- CRUM, P.C. & NUOVO, G.J. – Genital papillomavirus and related neoplasms. **Rauem Press**, N.Y., 1991
- DERCHAIN, S.F.; ANDRADE, L.A.; PINTO E SILVA, J.L.; PINTO NETO, A.M.; ARAUJO, S.F.; NEVES-JORGE J. de P. – Risk factors for uterine cervix condyloma in sexually active adolescent women. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, **41**:130-4, 1995a.

- DERCHAIN, S.F.; NEVES-JORGE, J. P.; ANDRADE, L.; PINTO-NETO, A .M.; PINTO E SILVA, J.L. - Infection by the human papillomavirus in teenagers sexually active: clinic and subclinic manifestations. **Rev. Paul. Med.**, 113:948-52, 1995b.
- DORES, G.B.; FOCCHI, J.; LIMA, G.R. – Infecção dos genitais femininos pelo papilomavírus humano: diagnóstico e tratamento. **Ars Curandi**; **24**:27-38, 1991.
- DUNN, A . E.G. & OGLIVE, M.M. – Intranuclear virus particles in human genital warts tissue: Observation on the ultrastructure of the epidermal layer. **J. Ultrastruct. Res.**, **22**:282-95, 1968.
- DURST, M. & GISSMANN, L. - A new type of papillomavirus type 16 DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, **80**:3812, 1983.
- FIDEL, P.L. & SOBEL, J. D. – Immunopathogenesis of recurrent vulvagenal candidiasis. **Clin. Microbiol. Rev.**, **12**:335-48, 1996.
- FLEISS, J.L. – Statistical methods for rates and proportions. 2.ed. New York: John Wiley, 1981.
- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. – In: FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais** – 3ª Edição, Ed. Artes Médicas, Porto Alegre, 1996. p 194-201.
- FOCCHI, J., BOVO, A.C.; SILVA, E.D.C.G. – Papilomavírus (HPV) – **Jorn. SOGESP**; **10**:61-2, 1999.
- GALLOWAY, D.A. Human papillomavirus vaccines: a warty problem. **Infec. Ag. Dis.**, **3**: 187-93. 1994.

- GIRALDO, P.C.; SIMÕES, J.A.; RIBEIRO-FILHO, A.D.; TAMBASCIA, J.K.; DIAS, A.L.V.; PACELLO, P. – Avaliação citológica da orofaringe de mulheres portadoras do HPV genital. – **Rev. Bras. Ginecol., Obstet.**, **18**:737-42, 1996.
- HANSSON, B.G.; FORSLUND, O.; BJERRE, B.; LINDHOLM, K.; NORDENFELT, E. – Human papillomavirus types in routine cytological screening and colposcopic examinations. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, **52**:49-55, 1993.
- HINES, J.F. & GHIM, S. – Human papillomavirus infection. **Br. Med. J.**, **312**:522-3, 1996.
- HOSSNER, D.W. & LEMESHOW, S. – **Applied logistic regression**. New York: Wiley, 1989.
- HOWLEY, P.M. – Role of the human papillomavirus in human cancer. **Cancer Res.**, **51**:5019s-22s, 1991.
- JABLONSKA, S. & MAJEWSKI, S. – O Sistema Imunológico no Controle das Infecções por HPV – **Am. Bras. Dermatol.**, **62**:236-41, 1987.
- JENKIS, M.M.L. & RILEY, V.C. – A review of out patient. **Br. J. Clin. Pract.**, **34**:237-41, 1980.
- JEREMIAS, J.; DAVID, S.S.; TOTH, M.; WITKIN, S.S. - Induction of messenger RNA for the 70 kDa heat shock protein in HeLa cells and the human endocervix following exposure to semen: implications for antisperm antibody production and susceptibility to sexually transmitted infections. **Hum. Reprod.**, **12**:1915-9, 1997.

- KOHLER, U. & WUTTKE, P. – Results of a case-control study of the current effect of various factors on risk of cervix câncer. 1. Factors in reproduction, Sex behavior and infections genital diseases. **Zentralbl. Gynakol.**, **116**:318-24, 1994.
- KOKELJ, F.; BARAGGINO, E.; STINCO, G.; WIESENFELD, U. – Study of the partners of women with papillomavirus infection. **Int . J. Dermatol.**, **32**:661-3, 1993.
- LAURENT, R. – Genital papillomavirus infections. **Rev. Prat.**, **46**:1961-8, 1996.
- LEIBOWITCH, M.; STAUGHTON, R.; NEILL, S.; BARTON, S.; MARWOOD, R. – In: **An Atlas of Vulval Disease** – A combined Dermatological, Gynaecological and Venereological Approach – Ed Martin Dunitz, 1995. p.95-6.
- LEY, C.; BAUER, H.M.; REINGOLD, A.; SCHIFFMAN, M.H.; CHAMBERS, J.C.; TASHIRO, C.J.; MANOS, M.M. – Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. **J. Natl. Cancer Inst.**, **83**:997-1003, 1991.
- LORINCZ, A.T.; REID, R.; JENSON, A.B.; GREEMBERG, M.D.; LANCASTER, W.; KURMAN, R.J. – Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk association of 15 common anogenital types. **Obstet. Gynecol.**, **79**:328-37, 1992.
- LINHARES, I.M.; BAGNOLLI, V.R.; HALBE, H.W. – Vaginose bacteriana, candidose e tricomoniasse. In: HALBE, H.W. – **Tratado de ginecologia**. 2^a.ed., São Paulo, Roca Ltda, 1993. p.875-81.

LUBOMIR, P.T. - Programação genética dos papilomavírus humanos genitais na infecção e no câncer. In: LÖRINCZ, A.T. & REID, R. eds. – **HPV**. Rio de Janeiro, 1997. p.147-53.

MADEN, C.; CHERMAN, K.J.; BECKMANN, A.M.; HISLOP, T.G.; TEH, C.; ASHLEY, R.L.; DALING, J.R. – History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, **85**:19-24, 1993.

MARCOS, J.B. – Lesões Precursoras do Câncer do Colo Uterino. In: MARCOS, J.B. - **Colposcopia e patologia cervical**. Fundo Editorial BYK, 29-33, 1997.

MEISSELS, A & FORTIN, R. – Condylomatous lesions of the cervix and vagina I cytologic patterns. **Acta Cytol.**, **20**:505-9, 1976.

MEISSELS, A; FORTIN, R.; ROY, J. – Papillomavírus infection of the cervix. The atypical condyloma. **Acta Cytol**, **25**:7, 1981.

McNICOL, P.; PARASKEVAS, M; GUIJON, F. – Variability of polymerase chain reaction-based detection of human papillomavirus DNA is associated with the composition of vaginal microbial flora. **J. Med. Virol.**, **43**:194-200, 1994

MOSTAD, S.B.; DE VANGE, D.M.; WELCH, M.J.; CHOHAN, B.; MANDALIYA, K.; NYANGE, P.; MARTIN, H.L.; NDINYA-ACHOLA, J.; BWAYO, J.J.; KREISS, J.K. – Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from cervix and vagina. **Lancet**, **27**:922-7, 1997.

MURTA, E.F.C.; SOUZA, M.A.H.; LOMBARDI, W.; BORGES, L.S.; LOMBARDI, B.; LOMBARDI, L.S. – Aspectos epidemiológicos da infecção pelo

papilomavírus humano / Epidemiologic aspects of human papillomavirus infection. **J. Bras. Ginecol.**, **107**:96-9, 1997.

OMAR, R.; CHOUDHURY, M.; FISCHER, J.; EXPELETA, C. – A “Pap” test for men? Male urethral smears as screening tool for detecting human papillomavirus infection. **Urology**; **3**:110-5, 1991.

ORIEL, J.D. & ALMEIDA, J.D. – Demonstration of virus particles in human genital warts. **Br. J. Vener. Dis.**, **46**:37-41, 1970.

ORIEL, J.D. – Natural history of genital warts. **Brit. J. Vener. Dis.**, **47**:1-13, 1971.

PAO, C.C.; TSAI, P.L.; CHANG, Y-L.; HSIEH, T.T.; JIN, J.Y. – Non-sexual papillomavirus transmission routes. [letter], **Lancet**, **339**:1479-80, 1992.

POZZI, M.; ATLANTE, M.; MARIANI, L.; MARANDINO, F.; MINIMO, C.; PERRONE-DONNORSO, R. – The value of the Pap test in the diagnostic approach to HPV infection of the cervix uteri. – **Minerva Ginecol.**, **47**:301-4, 1995.

PUROLA, E. & SAVIA, E. – Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. **Acta Cytol.**, **21**:26-31, 1977.

REED, B.D.; RUFFIN, M.T.; GORENFLO, D.W.; ZAZOVE, P. - The psychosexual impact of human papillomavirus cervical infections. **J. Fam. Pract.**; **48**:110-6, 1999.

REID, R. & CAMPION, M.J. – HPV Associated lesions of the cervix: Biologic and colposcopic features. **Clin. Obst. Gynecol.**, **32**:157-65, 1989.

- ROTELI-MARTINS, C.M.; DERCHAIN, S.F.M.; SIQUEIRA, S.A.C. – A flora microbiana em mulheres com infecção pelo Papilomavírus Humano e Neoplasia Intra-Epitelial cervical. **JAMA**, **10**:4-9, 1997.
- ROTKIN, I.D. - A comparison review by key epidemiologic studies in cervical cancer related to current seaches for transmissible agents. **Cancer Res.**, **33**:1353-8, 1973.
- SCHIFFMAN, M.H. – Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. **J. Natl. Cancer**, **84**:394-8, 1992.
- SCHNEIDER, A.; KIRCHOFF, T.; MEINHARDT, G.; GISSMANN,L. – Repeated evaluation of human papillomavirus 16 status in cervical swabs of young women with a hystory of normal Papanicolaou smears. **Obstet, Gynecol.**, **79**:683-8, 1992.
- SCHNEIDER, A . – Pathogenesis of genital HPV infection. **Genitourin Med.**, **69**:165-73, 1993.
- SEDLACEK, T.V. – Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections – **Clin. Obstet. Gynecol.**, **42**:206-20, 1999.
- SINGH, V.; PARASHARI, A.; SODHANI, P.; CHATTOPADHYA, D.; SATYANARAYANA, L.; GUPTA, M.M.; SEHGAL, A. – Colposcopy as a tool for detection of papillomavirus infection of uterine cervix in the setting of high prevalence of gynaecologic infections. **Singapore Med. J.**, **37**:588-90, 1996.
- STRAND, A.; RYLANDER, E.; EVANDER, M.; WADELL, G. – Genital human papillomavírus infections among patients attending na STD clinic. **Genitourin. Med.**, **69**:446-9, 1993.

- SVARE, E.I.; KJAER, S.K.; WORM, A.M.; OSTERLIND, A.; MOI, H.; CHRISTENSEN, R.B., MEIJER, C.J.; WALBOOMERS, J.M., VAN DER BRULE, A.J. – Risk factors for HPV infection in women from sexually transmitted disease clinics: comparison between two areas with different cervical cancer incidence. **Int. J. Cancer.**, **75**:1-8,1998.
- SYRJANEN, K.J. – Human papillomavirus in genital carcinogenesis. **Sex. Transm. Dis.**, **21**:886-9, 1994.
- WIELAND, U. & PFISTIER, H. - Papillomaviruses in human pathology: epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: GROSS, G. & BARRASSO, R., ed. **Human papillomavirus infections**. Berlin, 1997. p.1-16.
- WITKIN, S.S. – Testing for sperm and ovarian antibodies? **Fertil. Steril.**, **54**:748-9, 1990.
- WITKIN, S.S. - Sensitization to sperm as a risk factor for the heterosexual transmission of HIV. In:ALEXANDER, N.J.; BABELNICK, H.L.; SPIELER, J.M., eds. **Heterosexual transmission of AIDS**. Wiley-Liss, New York, 1998. p. 205-12.
- YLITALO, N.; SORENSEN, P.; JOSEFSSON, A ; FRISH, M.; SPAREN, P.; PONTEN, J.;GYLLENSTEN, U.; MELBYE, M.; ADAMI, H. O . – Smoken and oral contraceptive as risk factors for cervical carcinoma in situ. **Int. J. Câncer.**, **81**:357-65, 1999.
- ZUMA, R.E. – Inflamation and pelvic inflammatory disease – Lower genital Tract – Disponível na internet em:
<http://edcenter.med.cornell.edu/CUMC_PathNotes/Female_Genital_tract/~FGT_2html>, capturado em 10/09/1999.

ZUR HAUSEN, H. – Human genital câncer: Synergism between a virus infection and or synergism between a virus infection and initiating events? **Lancet**, **2**: 511, 1981.

ZUR HAUSEN, H. – Intracellular surveillance of persisting viral infections: Human genital cancer results from deficient cellular control of papillomavirus gene expression. **Lancet**, **ii**;489-91, 1986.

ZUR HAUSEN, H. – Are human papillomavirus infections not necessary or sufficient causal factors for invasive câncer of the cervix? **Int. J. Cancer**, **63**:315-6, 1995.

9. Bibliografia de Normatizações

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses.
Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/
PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.

10. Anexos

ANEXO 1

FICHA PARA

Data da consulta

REGISTRO DE DADOS

Caso

Idade em anos [05] cor: [06] branca (1) negra (2) amarela (3) outras (0)

Data da última menstruação: [07]

Fase do ciclo: [08] 1ª fase (1) meio do ciclo (2) 2ª fase (3) menstruação (4)

Antecedentes obstétricos: G [09] P [10] C [11] A [12]

Escolaridade: [13] sem (0) 1º grau (1) 2º grau (2) superior (3)

Estado marital: [14] solteira (1) casada (2) amasiada (4) viuva (5)
separada (6) divorciada (7)

Método anticonceptivo: [15] sem (0) ACO (1) DIU (2) condom (3) Depo (4)
outros (5) LT(6)

Comportamento Sexual:

Início da atividade sexual: [16] anos

Condição sexual: [17] hetero (1) homo (2) bissexual (3)

Número parceiros: [18] único (1) 2 (2) 3 (3) 4 (4) 5 ou mais (5)

Frequência das R.S./semana: [19] 1 (1) 2 (2) 3 a 5 (3) > de 5 (4)

Menarca: [20] idade, em anos, em que ocorreu

Diagnóstico inicial: [21] Condiloma (acuminado) clínico (1) (plano) subclínico (2)

Histológico p/HPV em -- [22] (não confirmado ≠ em branco)

ELISA: [23] reagente (1) não reagente (0) **VDRL**: [24] reagente (1) não reagente (0)

Colpocitologia/bacterioscopia:

| | | | |
|---|--------------------------|-------------|--------------|
| Resultado do exame de citologia oncológica | <input type="checkbox"/> | ausente (0) | presente (1) |
|---|--------------------------|-------------|--------------|

| Diagnóstico | | Outros achados | |
|----------------------------|------------------------------------|----------------|----------------------------|
| Material inadequado [25] | <i>Papilomavírus</i> | [35] | <i>B. doderlein</i> [41] |
| Citologia normal [26] | <i>Herpes vírus</i> | [36] | Flora mista [42] |
| Citol. Inflamatória [27] | Presença hemácias | [37] | Flora cocóide [43] |
| Disp. Leve NIC-I [28] | Quadro atrófico | [38] | Vaginose bacteriana [44] |
| Disp. Mod. NIC-II [29] | Metaplasia | [39] | <i>Leptotrix v.</i> [45] |
| Disp. Acent. NIC-II [30] | Alto efeito estrogênico | [40] | <i>Trichomonas v.</i> [46] |
| Ca "in situ" [31] | incompatível com os dados clínicos | | <i>Candida sp.</i> [47] |
| Ca epid. Invasor [32] | | | <i>Chlamydia t.</i> [48] |
| Adenocarcinoma [33] | | | <i>Actynomices</i> [49] |
| Atipias nucl. Inconc. [34] | | | Outros [50] |

| | | | |
|--------------------------------------|------------------|--------------------------|---------------------------|
| Resultados da bacterioscopia. | WIFF [51] | <input type="checkbox"/> | positivo (1) negativo (0) |
|--------------------------------------|------------------|--------------------------|---------------------------|

| | | | | |
|---------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|-----------------------------|
| Tipo da FLORA [52] | <input type="checkbox"/> | pH [53] | <input type="checkbox"/> | < 4.5 (1) 4.5 (2) > 4.5 (3) |
|---------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|-----------------------------|

| | Tipo I (1) | | Tipo II (2) | | Tipo III (3) | |
|---------------------------|------------|--|-------------|--|--------------|--|
| | P | | P | | P | |
| Cel. Epiteliais | | | | | | |
| Polimorfonucleares | R ou A | | R ou N | | R a N | |
| Doderlein | 90-95% | | 50% | | 0 % | |
| Outras bactérias | 5-10% | | 50% | | 100% | |

P = PRESENTE R = RARAS A = AUSENTE N = NUMEROSOS

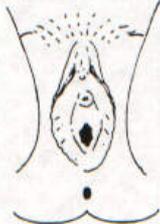
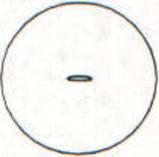
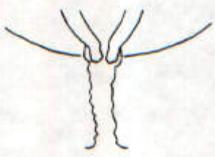
| | | |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <i>Trichomonas vaginalis</i> [54] | <input type="checkbox"/> | presente (1) ausente (0) |
| <i>Candida albicans</i> [55] | <input type="checkbox"/> | presente (1) ausente (0) |
| vaginose bacteriana [56] | <input type="checkbox"/> | presente (1) ausente (0) |
| Outras [57] | <input type="checkbox"/> | presente (1) ausente (0) |

Conceituação de Vaginose (Assinale)

(0) não ocorrência (1) ocorrência.

| | | |
|------------------------|-----------|------|
| <i>Lactobacilos</i> | diminuído | [58] |
| "clue-cells" | presente | [59] |
| <i>Gardenerella v.</i> | presente | [60] |
| <i>Mobiluncus sp.</i> | presente | [61] |
| pH | > 4.5 | [62] |
| T. das aminas | positivo | [63] |

Qual? _____

| | | | | |
|---|--|--|--|-----------------------------------|
| QUANTIDADE | | TEM ODOR? | | QUANDO? |
| <input type="checkbox"/> ESCASSO | <input type="checkbox"/> MODERADO | <input type="checkbox"/> ABUNDANTE | <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM |
| TEM PRURIDO? | | EPOCA DO CICLO | LOCAL | |
| <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | | | |
| SEU PARCEIRO JA TEVE DOENÇA VENEREA? | | | | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE | <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | QUAL? | TRATAMENTO |
| | | | QUANDO? | COMO |
| EXAME FÍSICO | | | | |
| GERAL | | | | |
| ESTADO GERAL | | FEBRIL? | LINFOADENOMEGALIA? | LOCAL? |
| <input type="checkbox"/> BOM | <input type="checkbox"/> REGULAR | <input type="checkbox"/> RUIM | <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM |
| | | <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | |
| LESÕES DERMATOLÓGICAS? | | | | |
| <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | ESPECIFIQUE | | |
| LESÕES DE OROFARINGE? | | | | |
| <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | OUTROS | | |
| GINECOLÓGICO | | | | |
| MAMAS | | | | |
| <input type="checkbox"/> NÃO REALIZADO | <input type="checkbox"/> NORMAL | <input type="checkbox"/> ALTERADA | ESPECIFIQUE | |
| OGG | | | | |
| <input type="checkbox"/> NORMAL | <input type="checkbox"/> ALTERADA | ESPECIFIQUE | | |
| ESPECIFIQUE E ESQUEMATIZE | | | | |
| 1 |  | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |
| VULVOSCOPIA | | | | |
|    | | | | |
| ESPECULAR | | | | |
| LESÕES | | | | |
| <input type="checkbox"/> NÃO | <input type="checkbox"/> SIM | ESPECIFIQUE | | |
| CONTEÚDO | | | | |
| <input type="checkbox"/> AUSENTE | <input type="checkbox"/> MUCORRÉIA | <input type="checkbox"/> SANGUINOLENTO | <input type="checkbox"/> CORRIMENTO | <input type="checkbox"/> OUTRO |
| QUANTIDADE | COR | ODOR | TEXTURA | |
| COLO | | | | |
| <input type="checkbox"/> NORMAL | <input type="checkbox"/> ALTERADO | <input type="checkbox"/> ENDOCERVICITE | <input type="checkbox"/> ECTOCERVICITE | <input type="checkbox"/> ECTRÓPIO |
| | | <input type="checkbox"/> OUTRO | | |

T00988 V - HC

ANEXO 3

Gráficos das tabelas dos resultados obtidos