



COMPORTAMENTO SEXUAL E IDADE COMO FATORES DE RISCO PARA LESÕES INTRA-EPITELIAIS E INVASORAS DO COLO DO ÚTERO

SEXUAL BEHAVIOUR AND AGE AS RISK FACTORS FOR INTRAEPITHELIAL AND INVASIVE UTERINE CERVICAL LESION

Renata GONTIJO^{1,2}
Cecília Roteli MARTINS¹
Sophie DERCHAIN¹
Joana Froés BRAGANÇA¹
Luiz Carlos ZEFERINO¹
Luís Otávio Zanatta SARIAN¹
Márcia Pivatto SERRA³

RESUMO

Objetivo

Avaliar a associação entre alguns fatores sócio-demográficos e reprodutivos e a presença de lesões cervicais.

Métodos

Neste estudo transversal foram incluídas 2281 mulheres, que após responderem a um questionário foram submetidas à coleta de citologia oncológica, captura de

¹ Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária, 13083-970, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: S. DERCHAIN. E-mail: derchain@supernet.com.br

² Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Medicina de Jundiaí. Brasil.

³ Núcleo de Estudos Populacionais, Universidade Estadual de Campinas. Brasil.

híbridos II e inspeção visual do colo com ácido acético a 5%. As mulheres com pelo menos um exame positivo eram convocadas para colposcopia. Avaliou-se a associação dos fatores sócio-demográficos e reprodutivos com o resultado dos exames e com o diagnóstico histológico, através do cálculo do odds ratio e de regressão logística em *stepwise*.

Resultados

A citologia oncológica foi anormal em 209 (9,2%) mulheres, a captura de híbridos II foi positiva em 399 (17,5%) e a IVA foi anormal em 249 (10,9%). Entre as 2281 mulheres avaliadas, 671 (29,4%) apresentaram pelo menos um resultado de exame positivo embora apenas 82 (3,6%) apresentassem doença (50 NIC1, 20 NIC2, sete NIC3 e cinco carcinomas invasores). A idade menor que 35 anos, não viver com companheiro, o início precoce da atividade sexual e o número de parceiros no último ano estiveram significativamente associados com pelo menos um resultado de exame positivo. A idade inferior a 35 anos esteve associada com doença histológica.

Conclusão

Viver sem companheiro, início precoce da atividade sexual e o número de parceiros podem agir como indicadores de lesão cervical, embora nesta população, por incluir grande proporção de NIC 1, apenas a idade menor que 35 anos estivesse associada com doença histológica.

Termos de indexação: colo do útero, comportamento sexual, lesões intrapiteliais.

A B S T R A C T

Objective

The purpose of the research was to evaluate the association of certain reproductive and social-demographic factors with the presence of uterus' cervical lesions.

Method

This cross-sectional study included 2,281 women who, after completing a feedback form, were submitted to Pap smear, capture of hybrids II and visual inspection of the cervix (using acetic acid at 5%). Women with at least one positive test result were also submitted to colposcopy. The histological analysis was made through the odds ratio calculation and the logistical regression in stepwise. The social, demographic and reproductive factors were evaluated in association with the test results and the histological diagnosis.

Results

The Pap smear resulted abnormal in 209 (9.2%) women; the capture of hybrids II results were positive in 399 (17.5%) and the visual inspection resulted abnormal in 249 (10.9%) of the women. Among the 2281 women evaluated, 671 (29.4%) had at least one positive test result, but only 82 (3.6%) presented disease (50 CIN1, 20 CIN2, seven CIN3 and five invasive carcinomas). To be less than 35 years

old, to have been sexually precocious, to have no steady sexual partner, as well as the number of these partners in the last year, were factors significantly associated with positive results in at least one of the tests. To be less than 35 years old was associated with histological disease.

Conclusion

To be sexually precocious, not to have a steady sexual partner, as well as the number of these partners, may be indicators of cervical lesions. However, in this population, which included a great proportion of CIN1, only individuals with less than 35 years of age were associated with histological diseases.

Index terms: *uterine cervical, sex behavior, intraepithelial lesion.*

INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer do colo uterino ocupa o segundo lugar em frequência entre as neoplasias ginecológicas, e o terceiro lugar em incidência e mortalidade entre todas as neoplasias. Apesar dos métodos efetivos para a detecção precoce e dos progressos existentes para o tratamento das lesões precursoras, estima-se que houve 17600 novos casos de câncer invasor no ano de 2002, sendo 4120 no estado de São Paulo¹.

Mais de 25 anos de pesquisas epidemiológicas estabeleceram a forte associação entre a atividade sexual e desenvolvimento do carcinoma cervical, o que implicou num agente microbiológico como seu fator etiológico primário². Paralelamente, pesquisas com métodos de biologia molecular evidenciaram que este agente é o Papilomavírus humano (HPV), aceito atualmente como a causa de quase 100% das neoplasias cervicais³⁻⁵. Entretanto, nem todas as mulheres infectadas pelo HPV progredirão para câncer e mesmo as lesões intra-epiteliais cervicais podem apresentar regressão espontânea. Alguns fatores têm sido estudados como associados à persistência da infecção pelo HPV ou às lesões cervicais morfológicas. Como várias características do comportamento sexual são consistentemente associadas com um risco maior para o câncer cervical, pode-se considerar que este câncer comporta-se como uma doença sexualmente transmissível. Múltiplos parceiros sexuais, parceiros sexuais promíscuos e início da atividade sexual precoce, além do nível socioeconômico baixo, alta paridade,

tabagismo, uso de anticoncepcional hormonal, fatores dietéticos e imunossupressão têm sido implicados como potenciais fatores de risco para o carcinoma cervical⁶⁻⁸.

Por outro lado, embora os exames de rastreamento sejam capazes de selecionar as mulheres com maior risco de apresentar uma lesão cervical pré-neoplásica ou mesmo invasora, nem sempre um resultado alterado corresponde à doença histológica. Observa-se que o valor preditivo positivo (VPP) dos testes na detecção de lesão histológica é sempre baixo, mesmo que variável. A captura de híbridos II (CH II) apresenta VPP entre 14% e 23%, o VPP da citologia oncológica (CO) varia entre 23% e 33%, enquanto a inspeção visual com ácido acético (IVA) apresenta os menores VPP, variando entre 11% e 19%⁹⁻¹¹. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar a associação de algumas características sócio-demográficas e reprodutivas com a presença de alterações citológicas, com a detecção de DNA-HPV, e com anormalidades visuais no colo numa população de mulheres atendidas em programas de rastreamento do câncer do colo uterino. Também procurou-se avaliar o impacto destas características sócio-demográficas e reprodutivas com a presença de doença intra-epitelial ou invasora histológica nestas mulheres.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Para este estudo de corte transversal, foram avaliadas 2281 mulheres atendidas no Centro de

Saúde Santa Bárbara, unidade básica de saúde de Campinas, e no Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, em São Paulo, ambas no Estado de São Paulo. Entre fevereiro de 2002 a julho de 2003, foram incluídas mulheres entre 18 e 60 anos de idade e com o colo do útero intacto. As mulheres com antecedente de imunossupressão, neoplasia do trato genital inferior ou que apresentavam resultado de CO prévia anormal foram excluídas.

Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, as participantes responderam a um questionário pré-estruturado, referente aos fatores sócio-demográficos e reprodutivos descritos a seguir: idade, referida pela mulher em anos completos no momento da consulta; se a mulher vivia com seu companheiro ou não; escolaridade em anos completos de estudo formal; idade ao início da atividade sexual; número total de parceiros sexuais, assim como número de parceiros nos últimos doze meses. Também foi avaliado o número total de partos normais ou operatórios e se a mulher estava ou não grávida no momento do exame. Indagou-se sobre a utilização de método contraceptivo hormonal e se fumava ou não no momento da consulta. Finalmente, a mulher indicava se já havia coletado alguma CO prévia em qualquer momento de sua vida. A seguir todas as mulheres foram submetidas seqüencialmente à coleta de material para CO, CH II para detecção do DNA-HPV de alto risco oncogênico e IVA, após aplicação de ácido acético a 5%.

O esfregaço citológico foi constituído de duas amostras, representativas do raspado ectocervical e escovado endocervical. As lâminas foram coradas pelo método de Papanicolaou e foram avaliadas com base no Sistema de Bethesda¹². Os resultados citológicos foram classificados em: alterações inflamatórias, lesões escamosas pré-invasoras, incluindo atipias de células escamosas de origem indeterminada (ASCUS), lesões escamosas de baixo grau (NIC 1 e HPV), lesões escamosas de alto grau (NIC 2 e 3), atipias glandulares de origem indeterminada (AGUS) e adenocarcinoma *in situ*, e carcinoma invasor escamoso ou glandular. Para análise de DNA-HPV, utilizou-se o teste de CH II

(*Digene do Brasil LTDA*), obtendo-se material com a utilização de uma escova endocervical. Para classificar o resultado e quantificar a carga viral, utilizou-se um valor de corte diário, sendo que amostras com emissão de luz maior que o ponto de corte foram consideradas positivas e aquelas com emissão de luz menor foram consideradas negativas. Uma unidade relativa de luz (URL) corresponde a 1 pg/mL de DNA-HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus/célula¹¹. Após a coleta da CO e da CH II, foi aplicado ácido acético a 5% no colo. Depois de um minuto, o colo foi iluminado com uma lâmpada elétrica de 100 Watts e examinado a olho nu à procura de áreas aceto brancas. A aparência visual foi classificada segundo o Atlas de Inspeção Visual da Cervice¹³ em: normal, sugestivo de neoplasia intra-epitelial e sugestivo de câncer.

Após a coleta dos exames, o retorno para resultados era marcado em 60 dias e as mulheres que compareceram para a segunda consulta e apresentavam pelo menos um exame com resultado positivo foram submetidas à colposcopia. Também foram submetidas a colposcopia 420 mulheres com resultados de exames negativos. As imagens colposcópicas encontradas foram classificadas segundo a Nomenclatura Internacional dos Achados Colposcópicos¹⁴ em: achados colposcópicos normais, anormais, suspeita de câncer invasor e achados insatisfatórios. Quando a colposcopia apresentava resultado anormal, foram realizadas biópsias, utilizando-se pinças de saca-bocado, sendo retiradas amostras das regiões mais alteradas.

Para análise estatística, utilizou-se o programa SAS versão 8.0. Inicialmente foram calculados os valores de *odds ratio* (OR) e a análise de regressão logística em *stepwise* com intervalo de confiança a 95% (IC 95%) para avaliar a possível associação entre as variáveis sócio-demográficas e reprodutivas e o resultado dos exames de rastreamento e a presença de doença histológica. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas e do Hospital Leonor Mendes

de Barros, assim como pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

O resultado da citologia foi normal ou inflamatório para 90,8% das mulheres. Atípias celulares foram encontradas em 209 (9,2%) esfregaços, sendo 147 (6,5) ASCUS, 10 (0,5%) AGUS, 35 (1,5%) lesões escamosas de baixo grau (HPV/NIC 1) e 16 (0,7%) lesões escamosas de alto grau (NIC 2 ou NIC 3). Somente uma mulher apresentou resultado sugestivo de câncer invasor. Observou-se também que em 17,5% das mulheres foi detectado o DNA-HPV e, finalmente, em relação à IVA, 10,9% das mulheres apresentaram alterações cervicais visíveis a "olho nú" (Tabela 1).

Observou-se que das 671 (29,4%) mulheres com pelo menos um exame alterado e que foram referidas para colposcopia, 172 não compareceram, sendo consideradas então exame positivo não verificado. Entre as 499 mulheres com pelo menos um exame alterado e que fizeram colposcopia, 297 não apresentaram imagem suspeita e não foram submetidas a biópsia. E finalmente, entre 420

mulheres com todos os resultados normais e que fizeram colposcopia, randomizadas, 18 apresentavam imagens anormais e foram submetidas a biópsia. Entre as mulheres que foram biopsiadas, os resultados histológicos foram cervicite em 138, HPV/NIC 1 em 50, NIC 2 em 20, NIC 3 em sete e carcinoma invasor em cinco (Tabela 2).

Na Tabela 3, comparando as mulheres com pelo menos um exame de rastreamento positivo com

Tabela 1. Distribuição das 2281 mulheres segundo o resultado dos exames de rastreamento para lesões cervicais intraepiteliais e invasivas.

Exame	n	%
Citologia oncológica		
Normal	2072	90,8
ASCUS	147	6,5
AGUS	10	0,5
Lesão escamosa de baixo grau	35	1,5
Lesão escamosa de alto grau	16	0,7
Carcinoma	1	<0,1
Captura de híbridos II		
Negativa < 1 RLU	1882	82,5
Positiva ≥ 1 RLU	399	17,5
IVA		
Negativa	2032	89,1
Positiva	249	10,9

Tabela 2. Distribuição das mulheres segundo resultados dos exames de rastreamento e o diagnóstico final da biópsia.

Resultados	n	%
Rastreamentos		
Sem colposcopia todos os exames negativos	1190	52,2
Sem colposcopia com pelo menos um exame positivo	172	7,5
Com colposcopia todos os exames negativos sem biópsia	402	17,6
Com colposcopia por exame positivo sem biópsia	297	13,0
Com colposcopia todos os exames negativos com biópsia	18	0,8
Com colposcopia por exame positivo com biópsia	202	8,9
Total	2281	100,0
Diagnóstico das biópsias		
Cervicite/metaplasia	138	62,7
HPV/NIC 1	50	22,7
NIC 2	20	9,1
NIC 3	7	3,2
Câncer invasor	5	2,3
Total	220	100,0

aquelas com todos os exames negativos segundo as variáveis sócio-demográficas e reprodutivas em uma análise univariada, observou-se que a idade menor que 35 anos, viver sem companheiro, estudar mais de quatro anos, iniciar atividade sexual com menos de 18 anos, ter tido cinco ou mais parceiros durante a vida ou mais do que um no último ano, ter tido menos que dois partos, usar anticoncepcional hormonal e nunca ter realizado citologia previamente

foram fatores com associação positiva e significativa com a presença de pelo menos um exame de rastreamento alterado. Após regressão logística obtida por *stepwise*, observou-se que apenas a idade menor que 35 anos, viver sem companheiro, o início precoce da atividade sexual e ter tido mais do que um parceiro sexual no último ano permaneceram significativamente associados com a presença de pelo menos um resultado de exame positivo.

Tabela 3. Associação entre os fatores sócio-demográficos e reprodutivos, e resultados dos exames de rastreamento por análise univariada e multivariada.

Variável	Exames				OR	
	1 ou mais positivo		Todos negativos		Univariada IC 95%	Ajustado IC 95%
	n	%	n	%		
Idade < 35	408	60,8	686	42,6	2,09 (1,74; 2,51)	1,74 (1,43; 2,11)
Não vive com companheiro	245	36,5	432	26,8	1,57 (1,30; 1,90)	1,36 (1,11; 1,66)
Escolaridade > 4 anos	522	77,8	1170	72,7	1,32 (1,06; 1,62)	NS
Inic. ativ. Sexual < 18 anos	383	57,1	718	44,6	1,65 (1,38; 1,98)	1,34 (1,11; 1,63)
Parceiros ≥ 5	102	15,2	163	10,1	1,60 (1,22; 2,07)	NS
Parceiros 12 meses > 1	53	7,9	52	3,2	2,60 (1,73; 3,80)	1,91 (1,26; 2,88)
Partos < 2	295	44,0	534	33,2	1,58 (1,31; 1,90)	NS
Grávida	20	3,0	39	2,4	1,24 (0,71; 2,14)	NS
ACO	215	32,0	372	23,1	1,57 (1,29; 1,91)	NS
Não tem CO prévia	68	10,1	117	7,3	1,44 (1,05; 1,97)	NS
Tabagismo	204	30,4	485	30,1	1,01 (0,83; 1,23)	NS
Total	671	100,0	1610	100,0		

NS = não significativo; ACO = anticoncepcional oral; OR ajustado = regressão multivariada em *step-wise*.

Tabela 4. Associação entre os fatores sócio-demográficos e reprodutivos, e resultado histológico por análise univariada e multivariada.

Variável	Diagnóstico final				OR	
	Positivo		Negativo		Univariada IC 95%	Ajustado IC 95%
	n	%	n	%		
Idade < 35	62	75,6	417	49,8	3,12 (1,85; 5,26)	3,12 (1,85; 5,26)
Não vive com companheiro	35	42,7	264	31,5	1,62 (1,01; 2,56)	NS
Escolaridade > 4 anos	35	42,7	264	31,9	1,41 (0,74; 2,66)	NS
Inic. ativ. Sexual < 18 anos	51	62,2	397	47,4	1,82 (1,14; 2,91)	NS
Parceiros Total ≥ 5	12	14,6	114	13,6	1,09 (0,57; 2,07)	NS
Parceiros 12 meses > 1	7	8,5	49	5,9	1,50 (0,65; 3,43)	NS
Partos < 2	46	56,1	337	40,3	1,90 (1,20; 3,00)	NS
Grávida	0	0,0	23	2,7	0,001	
ACO	26	31,7	222	26,5	1,29 (0,79; 2,09)	NS
Não tem CO prévia	51	62,2	59	7,0	2,04 (1,02; 4,06)	NS
Tabagismo	23	28,0	289	34,5	0,73 (0,44; 1,22)	NS
Total	82	100,0	837	100,0		

NS = não significativo; ACO = anticoncepcional oral; OR ajustado = regressão multivariada em *step-wise*.

Na Tabela 4, entretanto, quando se compararam os fatores sócio-demográficos e reprodutivos com o diagnóstico histológico, observou-se que a idade menor que 35 anos, viver sem companheiro, iniciar atividade sexual com menos de 18 anos, ter tido menos que dois partos e nunca ter sido submetida ao exame de rastreamento citológico previamente estiveram significativamente associados com a presença de doença histológica. Na análise multivariada em *stepwise*, a idade menor que 35 anos foi a única variável que permaneceu significativa.

DISCUSSÃO

Neste estudo, observamos que entre as 2281 mulheres avaliadas em um programa de rastreamento para carcinoma cérvico-uterino, a taxa de positividade da CH II foi a mais elevada, correspondente a 17,5% da população avaliada. Este resultado pode ser justificado pelo fato de que mais de 60,0% das mulheres estudadas terem a idade menor do que 35 anos. Sabe-se que nesta faixa etária as infecções subclínicas pelo HPV são comuns, e que a grande maioria das mulheres tem uma infecção transitória¹⁵.

Também observamos que a idade inferior a 35 anos, a escolaridade maior que quatro anos, o início da atividade sexual precoce, ter tido mais que cinco parceiros sexuais durante a vida e mais que um no último ano, a baixa paridade, o uso de contraceptivo hormonal e nunca ter realizado citologia previamente mostraram relação com a presença de pelo menos um exame alterado na análise univariada. Todas estas variáveis são freqüentemente relacionadas com a infecção pelo HPV⁸. Entretanto, após controlar o efeito de todas as outras variáveis, permaneceram como significativas apenas a idade menor que 35 anos, viver sem parceiro sexual, início de atividade sexual precoce e ter tido mais que um parceiro no último ano. Mulheres com idade menor que 35 anos apresentam maior prevalência de infecções por HPV, latente ou subclínica, as quais se manifestam por biologia molecular ou alterações morfológicas detectáveis pela

citologia ou pela IVA. Considerando o alto número de mulheres com exame de rastreamento alterado ou biópsia NIC 1, justifica-se a menor idade apresentando-se como fator de risco¹⁵.

Segundo Brito *et al.*¹⁶, o risco de neoplasia cervical está relacionado à idade da primeira relação sexual e múltiplos parceiros, indicando que o coito precoce pode aumentar a sensibilidade aos efeitos de um agente sexualmente transmitido. Também Kotloff *et al.*¹⁷ observaram que entre 414 universitárias, os fatores associados com a presença do HPV incluíram início de vida sexual antes dos 18 anos, três ou mais parceiros sexuais e outras doenças sexualmente transmissíveis prévias. Em estudo recente realizado com mulheres de 15 a 29 anos no Acre, as alterações celulares epiteliais estiveram associadas ao maior número de parceiros, baixa escolaridade, tabagismo e história de doença sexualmente transmissível. A freqüência de lesões precursoras em mulheres de faixa etária mais jovem evidenciou a exposição precoce aos fatores de risco que antecipa o desenvolvimento do câncer do colo uterino¹⁸.

Vários fatores sócio-demográficos e reprodutivos, classicamente relacionados com lesões cervicais, não permaneceram significativamente associados com as alterações detectadas nos resultados dos exames de rastreamento após a análise de regressão logística, embora sejam fatores consistentes em outros estudos. O tabagismo é considerado por alguns autores como fator independente associado à presença de lesões pré-neoplásicas cervicais de alto grau e carcinoma invasor^{7,19,20}. Em estudo de caso controle realizado por Deacon *et al.*⁴, evidenciou-se que o tabagismo age de maneira sinérgica com o HPV na promoção da neoplasia do colo do útero. O epitélio cervical das fumantes teria um número menor de células de Langerhans do que as não fumantes, facilitando as lesões virais, que seriam o primeiro passo no processo da carcinogênese²¹.

Também mulheres usuárias de contraceptivos hormonais apresentam maior risco para carcinoma cervical, o que sugere que o fator hormonal pode

desempenhar um papel de co-fator na condição de portadoras crônicas de HPV ou na progressão das neoplasias relacionadas ao HPV^{3,22}. O uso de contraceptivo hormonal oral por menos que cinco anos não parece ser relacionado ao câncer cervical, embora o risco aumente significativamente em usuárias por mais de cinco a dez anos²³. E finalmente, neste estudo, ter tido menos que dois partos foi um fator significativamente associado à presença de pelo menos um dos exames de rastreamento positivo na análise univariada. Este fato também pode ser justificado pela faixa etária destas mulheres. Como esta é uma população mais jovem, a paridade ainda é pequena. Já o risco de infecção viral é maior, pois a atividade sexual é mais intensa, com maior chance de ter um dos exames positivos, principalmente a CH II.

Observamos que entre as 671 mulheres com pelo menos um exame alterado que compareceram para a colposcopia, 82 apresentavam doença histológica. Embora vários fatores tenham mostrado alguma relação com pelo menos um exame positivo, apenas a idade menor que 35 anos esteve significativamente associada com a presença de doença na avaliação histológica. Este resultado pode ser explicado pelo fato de que apenas cinco mulheres apresentaram carcinoma invasor, entre as 82 com doença histológica. Assim, a grande maioria das lesões encontradas foram pré-invasoras, o que é compatível com a faixa etária da população estudada.

É importante ser enfatizado que o rastreamento citológico para as lesões precursoras cervicais é somente uma parte da abordagem para o controle do câncer do colo do útero. O controle dos fatores de risco conhecidos deve estar também entre os nossos objetivos. Uma melhor orientação das mulheres por programas que envolvam aspectos de educação sexual, poderia potencialmente prevenir infecções pelo HPV e suas conseqüências.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama – Viva Mulher. [Acesso em: 22 agosto] 2003. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>
2. Franco EL, Villa LL, Ruiz A, Costa MC. Transmission of cervical papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. *JID* 1995; 172: 756-63.
3. Bosch FX, Franco E. Cervical Cancer Control, Priorities and New Directions. Paris, 2003. International Charter. HPV and Cervical Cancer. *Epidemiology*, 4-7.
4. Deacon JM, Evans CD, Yule R, *et al.* Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000; 83 (11):1565-72.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1):12-9.
6. Atalah SE, Urteaga CR, Rebolledo AA, Villegas RA, Medina EL, Csendes AJ. Alimentación, tabaquismo e historia reproductiva como factores de riesgo del cáncer de cuello del útero. *Rev Méd Chile* 2001; 129:597-603.
7. Kjellberg L, Hallmans G, Åhren A-M, *et al.* Smoking, diet, pregnancy, and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000; 82 (7):1332-8.
8. Syrjänen KJ, Syrjänen SM. HPV typing as an adjunct to cervical cancer screening. *Cytopathol* 1999; 10:8-15.
9. Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, *et al.* Shanxi province cervical cancer screening study: a cross-sectional comparative trial of multiples techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001; 83:439-44.
10. Blumenthal P, Gaffikin L, Chirenje ZM, Mcgrath J, Womack S, Shah K. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV and Pap smear. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 72:47-53.

11. Clavel C, Masure M, Bory JP, *et al.* Human papillomavirus testing in primary screening for detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001; 89:1616-22.
 12. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. New York: Springer-Verlag 1994, 81p.
 13. Blumenthal P. Atlas for Unaided Visual Inspection of the Cervix. Baltimore: JHPIEGO; 1997.
 14. Stafil A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 1991; 77:313-4.
 15. Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Papillomavirus infections in human pathology. Chichester: Wiley; 2000, p.615.
 16. Brito NMB, Moreira SFS, Ferreira MA, Lopes RV, Bastos AAC. Aspectos epidemiológicos das neoplasias intraepiteliais cervicais identificadas por citologia oncológica. *Rev Para Med* 2000; 14:42-6.
 17. Kotloff K, Wasserman SS, Russ K, *et al.* Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women. *Sex Trans Dis* 1998; May:243-50.
 18. Leal EAS, Leal Júnior OS, Guimarães MH, Vitoriano MN, Nascimento TL, Costa OLN Lesões precursoras do câncer de colo em mulheres adolescentes e adultas jovens do município de Rio Branco – Acre. *RBGO* 2003; 25(2):81-6.
 19. Bosch FX, Munõz N, Sanjosé S. Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer. *Bio & Pharm* 1997; 51:268-75.
 20. Derchain SFM, Roteli-Martins CM, Syrjänen KJ, Abreu HI, Martinez EZ, Alves VAF. Association of oncogenic human papillomavirus HPV- DNA with high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2 or 3): the role of cigarette smoking. *Sex Trans Inf* 1999; 75(6):406-8.
 21. Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, *et al.* Viral load of human papillomavirus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000; 355:2819-93.
 22. Eluf-Neto J, Nascimento CMR Cervical cancer in Latin América. *Sem Oncol* 2001; 28(2):188-97.
 23. Moreno V, Bosch FX, Munõs N, *et al.* Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-92.
- Recebido para publicação em 26 de janeiro e aceito em 27 de fevereiro de 2004.

