



Fatores de risco associados às alterações celulares induzidas pelo papilomavírus humano no colo uterino

Risk factors associated with cellular alterations induced by the human papilloma virus in the uterine cervix

Ana Claudia Camargo CAMPOS¹

Ruffo FREITAS-JÚNIOR²

Karine Queiroz POLETTO³

Elaine Ferreira GOULART⁴

Luiz Fernando Jubé RIBEIRO²

Régis Resende PAULINELLI⁵

Cleomenes REIS¹

RESUMO

Objetivo

Avaliar os fatores de risco associados às alterações citológicas cervicais induzidas por papilomavírus humano no colo uterino em um centro de referência de câncer.

Métodos

Foram incluídas 102 pacientes, divididas em dois grupos: com e sem lesões citológicas. O diagnóstico foi realizado por Papanicolaou, seguido de colposcopia e biópsia. Foram avaliados 16 critérios citomorfológicos, e coilocitose foi o mais frequentemente encontrado. Foram analisados fatores extrínsecos e intrínsecos,

¹ Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Goiânia, GO, Brasil.

² Hospital Araújo Jorge, Serviço de Ginecologia e Mama. R. 239, 206, Setor Universitário, 74605-070, Goiânia, GO, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: R. FREITAS-JÚNIOR. E-mail: <ruffojr@terra.com.br>.

³ Fundação Universidade Regional de Gurupi. Gurupi, TO, Brasil.

⁴ Hospital Araújo Jorge, Laboratório de Anatomia Patológica. Goiânia, GO, Brasil.

⁵ Universidade Federal de Goiás, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina. Goiânia, GO, Brasil.

Apoio: Fundação de Apoio à Pesquisa, Universidade Federal de Goiás, centro de custo 74106.

como o uso de anticoncepcionais orais, *condom*, número de parceiros sexuais e leucorreia, por meio de análise de regressão univariada e multivariada, com cálculo do *odds ratio* e intervalo de confiança.

Resultados

Na análise univariada, a presença de alterações citológicas foi influenciada pelo uso prolongado de anticoncepcionais orais, *condom*, etilismo, leucorreia e vários parceiros sexuais. Na multivariada, as mulheres com mais de três parceiros sexuais apresentaram maior risco de lesão (OR=2,80; IC=1,12-6,99) e as usuárias de *condom* apresentaram redução do risco de lesão (OR=0,31; IC=0,10-0,90).

Conclusão

Na população estudada, o número de parceiros e o uso de *condom* estão associados às alterações induzidas por papilomavírus humano, como fator de risco e de proteção, respectivamente.

Termos de indexação: Biópsia. Esfregaço vaginal. Fatores de risco. Infecções por papilomavirus.

ABSTRACT

Objective

To evaluate risk factors associated with cytological alterations induced by the cervical human papilloma virus, in a cancer comprehensive center.

Methods

One hundred and two patients were included in this study, divided into two groups: with and without lesions induced by the human papilloma virus. Diagnosis of cell alterations was achieved using the Papanicolaou smear, colposcopy and biopsy. Sixteen cytomorphological criteria were analyzed. Koilocytosis was the most frequently found alteration. Extrinsic and intrinsic factors were analyzed such as: the use of oral contraceptives, condoms, number of sexual partners and leucorrhea were analyzed using univariate and multivariate regression models. The odds ratio and confidence interval were also calculated.

Results

For the univariate analysis, the presence of cell alterations was influenced by the prolonged use of oral contraceptives, condoms, alcohol use, purulent cervical discharge and the existence of more than three sexual partners. The multivariate analysis showed that women with more than three sexual partners presented a greater risk of injury (OR=2.80; CI=1.12-6.99) and the condom users presented a reduced risk (OR=0.31; CI=0.10-0.90).

Conclusion

The number of sexual partners and the use of condoms were associated with the human papilloma virus cervical cell alterations as an increased risk and as a protective factor, respectively.

Indexing terms: *Biopsy. Koilocytosis. Vaginal smears. Risk factors. Papillomavirus infections.*

INTRODUÇÃO

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é altamente prevalente; é detectada em aproximadamente 10% a 20% da população feminina

sexualmente ativa entre 15 e 49 anos de idade¹. Os fatores de risco clássicos para neoplasia de colo uterino são basicamente os mesmos relacionados à infecção pelo HPV. Entre eles, destacam-se: início da atividade sexual antes dos 18 anos de idade, mais

de três parceiros sexuais por ano, paridade elevada, pertencer a um grupo econômico menos favorecido^{2,3} e deficiências nutricionais. Início da atividade sexual precoce e múltiplos parceiros são os fatores mais consistentes^{4,5}. Outros fatores também têm sido descritos, como: uso de anticoncepcional oral por muitos anos, infecções genitais⁶⁻⁸, etilismo^{9,10} e consumo de dez ou mais cigarros por dia^{7,11,12}.

Os microorganismos que colonizam a vagina estão de algum modo associados ao desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) como um cofator para o HPV^{5,13}, e são também considerados fatores de risco para lesões induzidas pelo vírus, porém alguns autores consideram improvável que esses agentes possam alterar a história natural do HPV associado à NIC por meio da influência na expressão dos oncogenes do vírus¹⁴.

As técnicas de biologia molecular são consideradas o padrão adequado para identificação do HPV e de seus vários subtipos^{15,16}, devido ao largo uso prático, custo baixo e exame acessível. No entanto, quando se trata de rastreamento de neoplasias intraepiteliais cervicais e câncer de colo uterino, a citologia oncótica e a identificação de alterações citohistológicas induzidas pelo HPV continuam sendo utilizadas para identificar os fatores de risco e o prognóstico de câncer de colo uterino e de pênis em pacientes que apresentem coilocitose e demais alterações morfológicas no exame cito-histológico¹⁷.

Assim, o objetivo deste trabalho foi analisar os resultados da colpocitologia oncótica e verificar a presença ou não de alterações citológicas de lesão induzida pelo HPV, auxiliados por colposcopia e biópsia, e determinar os fatores relacionados à ocorrência dessa lesão em um hospital de referência em câncer, na cidade de Goiânia (GO).

MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás em Goiânia, foram incluídas no estudo 102 pacientes entre 21 e 58 anos, atendidas no Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge. Após rece-

ber informações sobre a pesquisa e assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, coletaram-se dados sobre possíveis fatores de risco associados a essa lesão genital, a partir de um questionário pré-elaborado.

Todas as pacientes foram submetidas ao exame ginecológico e, de cada uma, foi colhida uma amostra para exame de citologia oncótica (coleta tríplice: vaginal, endocervical e ectocervical). De acordo com o achado citológico de coilocitose¹⁸, as pacientes foram divididas em grupos com e sem evidências citológicas de coilocitose. As mulheres com achado de coilocitose foram encaminhadas à colposcopia e, caso necessário, à biópsia do colo uterino.

As lâminas de citologia coletadas das pacientes foram coradas pelo método de Papanicolaou e observadas no microscópio ótico seguindo os padrões Bethesda⁷. Das 102 pacientes, 60 (grupo positivo) apresentavam alterações citológicas compatíveis com lesão pelo HPV, tais como: bi ou multinucleação, cariorrexe, clarificação do citoplasma, células fusiformes, células gigantes multinucleadas, células basais condilomatosas, coilocitose, coilocitose leve, condensação de filamentos, disceratose, halo perinuclear e núcleo hiper cromático, segundo alguns critérios^{7,10,19}, associadas ou não à NIC I, NIC II e NIC III. Em seguida, realizou-se colposcopia²⁰ e biópsia²¹. Os blocos de tecido embebidos em parafina foram processados para cortes de 5µm e corados em hematoxilina-eosina para diagnóstico morfológico. Os casos foram categorizados como tecido normal ou negativo, ou como lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau. O grupo controle foi composto de 42 mulheres que não apresentaram lesões citológicas ou histopatológicas. Os diagnósticos foram realizados pelos médicos patologistas do referido centro de estudo. Os resultados foram expressos segundo os critérios citomorfológicos de lesões associadas à infecção pelo HPV^{10,22}.

As pacientes tabagistas foram definidas pela utilização de um ou mais cigarros, por dia por um período maior que dois anos antes da coleta do material; as não tabagistas foram consideradas aquelas que nunca fizeram uso de cigarros ou que consu-

miram menos que dez cigarros, por um período menor que dois anos¹². O etilismo foi estabelecido pelo consumo de um copo de bebida alcoólica mais que três vezes por semana, e foram consideradas não etilistas as mulheres que nunca fizeram uso ou que consomem um ou menos que três copos de bebida alcoólica por semana^{11,12}. Foram também obtidas informações sobre o uso de anticoncepcionais orais (ACO) e *condom*, número de parceiros sexuais, doença sexualmente transmissível (DST), última colpocitologia, sexarca, menopausa, paridade, menarca e leucorreia, estado marital e presença de diabetes.

Os dados foram digitalizados utilizando-se o banco de dados do programa Epi Info, versão 6.04. Após a checagem e consistência, foram utilizados os testes Qui-Quadrado, *t* de Student, Mann-Whitney e Wilcoxon. Foram calculados a razão de chance (*odds ratio*) e os respectivos intervalos de confiança²³. Realizou-se análise univariada e multivariada e considerou-se significativo quando o valor de *p* foi inferior a 0,05.

RESULTADOS

A maioria das mulheres atendidas encontrava-se com idade abaixo de 40 anos (66%). A idade das pacientes com lesões induzidas pelo HPV variou de 21 a 53 anos (média - $M=34,85$ anos, desvio-padrão - $dp=8,86$) e a idade das pacientes do grupo sem lesões variou de 24 a 58 anos de idade ($M=38,86$ anos, $dp=12,64$). Não houve diferença significativa entre a média de idade das pacientes com ou sem lesões ($p=0,08$). A menarca do grupo positivo apresentou ($M=12,95$ anos, $dp=1,69$) e, no controle, ($M=12,95$ anos, $dp=1,72$), igualmente sem diferença significativa ($p=0,99$).

Observou-se que os resultados da colpocitologia considerados alterados devido à presença de leucorreia foram mais frequentes nas mulheres com lesões celulares induzidas pelo HPV e abaixo de 40 anos. Do total de 102 pacientes, 14% não haviam realizado esse exame antes do estudo. Entre as mulheres sem lesões, 34 já haviam se submetido à citologia oncológica antes do estudo, assim como 54 pacientes com lesões celulares induzidas por HPV

(90%), de modo que não houve diferença significativa entre os grupos. Entre as 102 pacientes, 71% realizaram o exame no último ano, porém 33% das mulheres do grupo positivo haviam-no feito há mais de um ano, o que ocorreu com menos frequência no grupo controle.

Das mulheres com lesões, 57% eram usuárias de anticoncepcionais orais, contra 26% do grupo sem lesões, e os parceiros sexuais de 40% das pacientes do grupo negativo utilizavam *condom*, contra 20% do grupo positivo, ambos os resultados estatisticamente significativos. A frequência de utilização de bebida alcoólica três ou mais vezes por semana entre as mulheres com e sem lesões pelo HPV foi, respectivamente, de 50% e 28%, e o número de parceiros sexuais maior ou igual a três no último ano foi de 52% para o grupo positivo e 24% para o controle, estatisticamente significativos. As pacientes tabagistas ativas apresentaram maior frequência de lesões celulares induzidas pelo HPV (40% *versus* 21% no grupo negativo, com $p=0,96$ e $IC=0,44-2,19$).

Em relação às variáveis menopausa e presença de diabetes, não houve diferença significativa entre os dois grupos. O estado marital também não influenciou a presença (ou não) de alterações provocadas pelo vírus HPV. Quando se avaliou a história de DST, 22% no grupo com HPV e 14% no grupo sem HPV referiram ter apresentado alguma DST anteriormente ao estudo, porém não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,46$ e $IC=0,51-4,38$). Em relação à média de idade da sexarca e da paridade, não houve diferença significativa (Tabela 1).

Ao se analisar por regressão logística multivariada a inter-relação entre as variáveis predisponentes, o fator de risco independente para a lesão citológica induzida pelo HPV foi ter mais que três parceiros sexuais no último ano, e a utilização de *condom* foi um fator protetor (Tabela 2). Quando foram analisadas as variáveis quantitativas sexarca, paridade, tempo decorrido desde a última citologia oncológica e número de parceiros sexuais no último ano, verificou-se que somente o último apresentou diferença significativa entre as pacientes com e sem alterações celulares induzidas pelo HPV (Tabela 3).

Tabela 1. Análise univariada das características estudadas nos grupos de pacientes com e sem alterações celulares induzidas pelo papilomavírus humano. Goiânia (GO).

Hábitos pessoais	Grupo Positivo		Grupo negativo		χ^2	p	OR	IC (95,0%)
	n	%	n	%	n	%	n	%
Etilismo	30	50,0	12	28,6	4,68	0,03	2,50	1,08 - 5,79
≥ três parceiros sexuais no último ano	31	51,7	10	23,8	7,98	0,005	3,42	1,43 - 8,18
Uso de anticoncepcionais orais por mais de cinco anos	30	50,0	11	26,2	5,83	0,02	2,82	1,20 - 6,62
Uso de <i>condom</i>	12	20,0	17	40,5	5,07	0,02	0,37	0,14 - 0,97

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; χ^2 : qui-quadrado ($\alpha = 5\%$).

Tabela 2. Análise de regressão logística multivariada dos fatores associados às alterações celulares induzidas pelo HPV. Goiânia (GO).

Fatores de risco	Wald	p	OR	IC (95,0%)
≥ três parceiros sexuais no último ano	4,89	0,02	2,80	1,12 - 6,99
Uso de anticoncepcionais orais por mais de cinco anos	0,91	0,33	1,58	0,61 - 4,07
Etilismo	2,40	0,12	2,07	0,82 - 5,20
Uso de <i>condom</i>	4,55	0,03	0,31	0,10 - 0,90
Leucorreia	0,001	0,97	1,01	0,48 - 2,11

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Tabela 3. Análise das variáveis quantitativas de distribuição diferente da normal entre as pacientes com e sem lesões celulares induzidas pelo HPV. Goiânia (GO).

Fatores de risco	Lesões	M	DP	Mann-Whitney	Wilcoxon	p
Paridade	+	2,63	1,91	1186,50		0,61
	-	2,88	2,09			
Sexarca	+	16,27	2,31	1071,00		0,19
	-	17,95	4,46			
≥ três parceiros sexuais no último ano	+	2,48	1,09		1878,00	0,04
	-	2,05	1,05			
Há quanto tempo fez o Papanicolaou (meses)	+	11,91	20,60	757,00		0,33
	-	9,63	9,39			

(+) = com lesões celulares; (-) = sem lesões celulares; $\alpha = 5\%$.

M: média; DP: desvio-padrão.

DISCUSSÃO

Neste estudo, o maior contingente de mulheres atendidas encontrava-se com idade abaixo de 40 anos, demonstrando que a demanda nesse serviço de saúde da mulher foi constituída por um grupo predominantemente jovem. Isso pode ser considerado um fator positivo na prevenção de câncer ginecológico, nesta amostragem. A frequência de

casos com lesões celulares induzidas pelo HPV também foi maior nessa faixa etária (66%), representando uma elevada exposição aos agentes sexualmente transmissíveis e ao uso inadequado de contraceptivos de barreira^{11,24}.

A maior parte das mulheres com ou sem alterações induzidas pelo HPV realizou citologia previamente ao estudo e em intervalo inferior a 12 meses, e não houve diferença significativa entre os

dois grupos quanto ao tempo de realização da última colpocitologia. Este resultado difere daqueles encontrados por outros autores⁷, que mostram que pacientes com lesões induzidas pelo HPV levam mais tempo entre as realizações de citologias. Isto talvez possa ser explicado pelo fato de as amostras, nas pacientes do estudo, serem colhidas em um serviço terciário de atenção voltada ao câncer. As pacientes já tinham sido encaminhadas de outros serviços, como centros de saúde, clínicas ou hospitais, onde grande parte delas já teria sido submetida à colpocitologia. Assim, pode-se também explicar o período menor que 12 meses desde a última colpocitologia oncótica para ambos os grupos.

Pela colpocitologia, os quadros inflamatórios ou alterados com presença de leucorreia mostraram-se significativamente mais frequentes nas pacientes com lesões induzidas pelo HPV e idade inferior a 40 anos, comparado ao grupo negativo²⁴. Entre as pacientes com idade superior a 40 anos ou as pós-menopáusicas, não houve diferença significativa, provavelmente devido ao número de pacientes desta faixa etária ter sido menor.

Conforme se esperava, foi observado que mais da metade das mulheres com alterações celulares induzidas pelo HPV referiram ter três ou mais parceiros sexuais no último ano²⁵; já a menarca, relação sexual antes dos 18 anos de idade e paridade elevada não foram consideradas fatores significativos para a presença de lesões induzidas pelo HPV. Essa associação foi estatisticamente significativa e, independentemente dos demais fatores estudados, ratifica a ideia de que um maior número de parceiros sexuais aumentaria a possibilidade de doença sexualmente transmissível¹⁰. Apesar do maior número de parceiros, não foram observadas diferenças significativas quanto à história prévia de DST e o estado marital entre os grupos estudados.

A presença de coinfeções genitais, transmitidas sexualmente ou não, pode ter importância na proliferação celular associada ao HPV. Isto ocorre, provavelmente, pelo aumento da umidade no meio vaginal⁸. Uma maior frequência de vaginose bacteriana com presença de *clue cells* em pacientes com

lesões induzidas pelo HPV foi demonstrada em mulheres de várias idades^{13,26}.

Em relação ao uso de contraceptivos, observou-se predomínio significativo do uso de anticoncepcionais orais no grupo positivo^{4,21,27}. O carcinoma escamoso de colo uterino, tradicionalmente, não tem sido considerado hormônio-dependente. Entretanto, hormônios esteroides na forma de contraceptivos orais comumente administrados durante a fase reprodutiva parecem aumentar a atividade transformadora dos oncogenes do HPV e interferir na resolução eficiente de lesões causadas pelo vírus na cérvix de mulheres jovens²⁷.

Entre as pacientes cujo parceiro sexual é usuário de *condom*, houve menor frequência das alterações celulares induzidas pelo HPV, sugerindo um fator de proteção, independentemente das demais variáveis. Esta associação negativa também ratifica a hipótese de que o *condom* atua como fator de proteção das infecções sexualmente transmissíveis. Assim, a transmissão de uma infecção genital pode ser reduzida com o uso apropriado do preservativo¹.

Verificou-se uma maior frequência de tabagismo ativo entre as mulheres que apresentavam alterações celulares induzidas pelo HPV²⁵, mas não houve diferença significativa entre os grupos, o que poderia ser explicado pelo pequeno número de casos estudados. O hábito de fumar estaria relacionado às lesões e à neoplasia cervical^{2,11}. Isto ocorre provavelmente devido à imunossupressão local causada pela nicotina, facilitando a penetração do vírus nas células, em decorrência das alterações verificadas no sistema imune periférico das pacientes fumantes¹⁸.

Os resultados aqui obtidos são semelhantes aos de outros publicados previamente^{28,29} e mostram que a morfologia, tanto citológica quanto histológica, continua sendo um método prático e efetivo na identificação de lesões induzidas pelo HPV.

Nesta população de mulheres, por meio da análise univariada, pôde-se concluir que etilismo, possuir mais que três parceiros sexuais no último ano, uso de anticoncepcionais orais por tempo prolongado,

não uso de *condom* e presença de leucorreia são fatores associados às alterações citológicas induzidas pelo HPV. Não obstante, a associação destes fatores na análise multivariada mostrou que ter três ou mais parceiros sexuais no último ano, como fator de agressão, e utilizar *condom*, como fator de proteção, seriam os únicos fatores independentes associados a essas alterações.

A G R A D E C I M E N T O S

À equipe do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge, em Goiânia, pela colaboração durante a coleta das amostras para esse estudo.

R E F E R Ê N C I A S

- Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2008; 43(Suppl 4):S5-25, S25.e1-41.
- Cotton SC, Sharp L, Seth R, Masson LF, Little J, Cruickshank ME, et al. Lifestyle and socio-demographic factors associated with high-risk HPV infection in UK women. *Br J Cancer*. 2007; 97(1):133-9.
- Kahn JA, Lan D, Kahn RS. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol*. 2007; 110(1):87-95.
- Lima CA, Palmeira JAV, Cipolotti R. Fatores associados ao câncer do colo uterino em Propriá, Sergipe, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22(10):2151-6.
- Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1990; 75(1):131-3.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schrelenberger PC, Winn-Jr WC. Diagnóstico microbiológico. Rio de Janeiro: MEDSI; 2001.
- National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. *Acta Cytol*. 1989; 33:567-74.
- Pinto AP, Túlio S, Cruz OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Rev Assoc Med Bras*. 2002; 48(1):73-8.
- Silva WM, Miranda CRR, Freitas MJC, Pessoa ARS, Lauand A, Lima RM. Vaginose bacteriana em mulheres com infertilidade e em menopausadas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001; 23(10): 641-6.
- Yamamoto LSU, Alves VAF, Maeda MYS, Longatto-Filho A, Utagawa ML, Eluf Neto J. Padronização da análise de critérios citomorfológicos de lesões associadas à infecção pelo HPV. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2004; 46(4):189-93.
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005; 32(Suppl 1): S16-24.
- Harris TG, Kulasingam SL, Kiviat NB, Mao C, Agoff SN, Feng Q, et al. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Epidemiol*. 2004; 159(9):834-42.
- Murta EFC, Souza MAH, Adad SJ, Júnior EA. Infecção pelo papilomavírus humano em adolescentes: relação com o método anticoncepcional, gravidez, fumo e achados citológicos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001; 23(4):217-21.
- Murta EFC, Souza MAH, Araújo Júnior E, Adad SJ. Incidência de *Gardnerella vaginalis*, *Candida* sp., e papilomavírus humano em esfregaços citológicos. *São Paulo Med J*. 2000; 118(4):105-8.
- Orlandi A, Francesconi A, Angeloni C, Palmieri G, Fulvia G, Ciotti M, et al. Prevalence and genotyping of human papillomavirus infection in women with vulvodynia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86(8): 1003-10.
- Rochanawutanon M, Srisupandit S. The histopathologic patterns of cervical lesions and visual inspection with acetic acid on excised uterine cervixes. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17(4):827-32.
- Paula AAP, Netto JCA, Freitas Jr R, Paula LP, Mota ED, Alencar RCG. Penile carcinoma: the role of koilocytosis in groin metastasis and the association with disease specific survival. *J Urol*. 2007; 177(4):1339-43.
- Platz-Christensen JJ, Pernevi P, Hagmar B, Andersson E, Brandberg A, Wijkvist N. A longitudinal follow-up of bacterial vaginosis during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993; 72(2):99-102.
- Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prola J C, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saúde Pública*. 2002; 36(1):95-100.
- Cordeiro MRA, Costa HLFF, Andrade RP, Brandão VRA, Santana R. Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(2):51-7.
- Schneider A, Meinhardt G, De-Villiers EM, Gissmann L. Sensitivity of the cytologic diagnosis of cervical condyloma in comparison with HPV-DNA hybridization studies. *Diagn Cytopathol*. 1987; 3(3):250-5.
- Watts DH, Fazzari M, Fazarri M, Minkoff H, Hillier SL, Sha B, et al. Effects of bacterial vaginosis and other

- genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *Int J Infect Dis.* 2005; 19(7): 1129-39.
23. Centeno AJ. Curso de estatística aplicada à biologia. Goiânia: UFG; 2002.
24. Del Amo J, González C, Losana J, Clavo P, Muñoz L, Ballesteros J, *et al.* Influence of age and geographical origin in the prevalence of high risk human papillomavirus in migrant female sex workers in Spain. *Sex Transm Infect.* 2005; 81(1):79-84.
25. Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, *et al.* Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan. *South Korean Int J Infect Dis.* 2004; 190(3):468-76.
26. Cauci S, Driussi S, De Santo D, Penacchioni P, Iannicelli T, Lanzafame P, *et al.* Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *Clin Microbiol.* 2002; 40(6):2147-52.
27. Haverkos H, Rohrer M, Pickworth W. The cause of invasive cervical cancer could be multifactorial. *Biomed Pharmacother.* 2000; 54(1):54-9.
28. Guillaud M, Cox D, Adler-Storthz K, Malpica A, Staerke G, Matisic J, *et al.* Exploratory analysis of quantitative histopathology of cervical intraepithelial neoplasia: objectivity, reproducibility, malignancy-associated changes, and human papillomavirus. *Cytometry A.* 2004; 60(1):81-9.
29. Ferekidis E, Nikolopoulos T, Yiotakis J, Ferekidou E, Kandiloros D, Papadimitriou D, *et al.* Correlation of clinical and surgical findings to histological features (koilocytosis, papillary hyperplasia) suggesting papillomavirus involvement in the pathogenesis of cholesteatoma. *Med Sci Monit.* 2006; 12(9):368-71.
- Recebido em: 17/4/2008
Versão final reapresentada em: 28/10/2008
Aprovado em: 19/11/2008