

Orlando Monteiro Júnior

NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL CERVICAL EM
MULHERES SORO-POSITIVAS PARA O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, área de concentração em Ginecologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Traidman

Botucatu

2001

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ELZA NUMATA

Monteiro Júnior, Orlando

Neoplasia intra-epitelial cervical em mulheres soro-positivas para o
Vírus da Imunodeficiência Humana / Orlando Monteiro Júnior. – 2001.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista, 2001.

Orientador: Paulo Traiman

1. Colo uterino – Câncer

CDD 618.14

Palavras-chave: Neoplasia Intra-epitelial Cervical (NIC); Vírus da
Imunodeficiência Humana (HIV); Citologia

Dedicatória

À **Deus**, pelo dom do Amor, que
sustenta a existência humana!

Aos meus pais, **Orlando** e **Sônia**,
pelo amor, educação e exemplo de
vida que, de forma constante,
serviram de alicerce para minha
formação.

À minha filha, **Carolina**, sem palavras
para definir tão grande amor.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Paulo Traiman**, meus
agradecimentos pela confiança, amizade,
disponibilidade e orientação nesta dissertação.

Ao **Prof. Dr. Laurival Antonio De Luca**,
agradeço-lhe pela oportunidade, crédito
e estímulo na realização deste estudo.

Aos Professores **Rogério Dias e Anaglória
Pontes**, pela oportunidade em
compartilhar dos seus conhecimentos e
experiência.

Aos professores **José Ricardo Paciência
Rodrigues, Jorge Nahás, Gilberto
Uemura**, pelo incentivo e apoio.

À professora Dra. **Lidia Raquel de
Carvalho**, pela análise estatística dos
resultados. Colaboração fundamental.

Aos **colegas e professores** do
Departamento de Ginecologia e

Obstetrícia da Faculdade de Medicina de
Botucatu, pela amizade e incentivo.

Aos **professores do Programa de Pós-
Graduação em Ginecologia e Obstetrícia**
da Faculdade de Medicina de Botucatu,
pelos ensinamentos transmitidos.

À Diretora do Hospital Dia, pertencente
à rede pública municipal de Campo
Grande, Mato Grosso do Sul, **Rosângela
Rodrigues Dobbro**, e a todos
funcionários que contribuíram na
execução deste trabalho.

Ao colega médico, **Luiz C. Takita**, pelo
incentivo e apoio na realização do
estudo.

Aos amigos médicos, **Armando Vieira de Almeida e Jorge Barros Weber**, pelo
companheirismo demonstrado

À Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, em especial à médica **Lidia Codorniz D. Espíndola**, pela permissão na realização da pesquisa.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP., **Vera Lúcia Aparecida Mengue, Regina Célia Spadin, Nathanael Pinheiro Salles e Lilian Cristina Nadal Bianchi Nunes**, pela atenção despendida durante toda a execução administrativa deste trabalho.

À **Adnice Ruiz Pedro**, pela amizade e editoração do texto.

À Secretaria de Pós Graduação em Ginecologia e Obstetrícia de Botucatu, em especial à **Cristiane Abe**, pela amizade e auxílio.

À Divisão de Biblioteca do campus de Botucatu - UNESP - em especial a **Sulamita Selma Clemente Colnago e Rosemary Cristina da Silva**.

Enfim, a todos que de alguma maneira contribuíram para a realização deste trabalho, o meu muito obrigado.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS	13
INTRODUÇÃO	15
REVISÃO DA LITERATURA	25
OBJETIVOS	32
PACIENTES E MÉTODOS	34
1. CASUÍSTICA	35
1.1. Dados Clínicos	35
1.2. Sorologia para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	35
1.3. Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC)	36
1.4. Colpocitologia Oncológica	36
1.5. Colposcopia	37
1.6. Histologia	40
2. ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
RESULTADOS	43
DISCUSSÃO	60
CONCLUSÃO	68
RESUMO	71
SUMMARY	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
ANEXOS	83

Lista de Abreviaturas

AIDS =	Síndrome da imunodeficiência humana
ASCUS =	atipias de significado indeterminado em células escamosas
HIV =	vírus da imunodeficiência humana
HPV =	Papilomavírus humano
NIC =	Neoplasia intra-epitelial cervical

Introdução

Descrita em 1981, nos Estados Unidos da América, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), foi inicialmente reconhecida em homossexuais masculinos, apresentando infecções múltiplas por comprometimento do seu sistema imune.

Em 1983 foi identificado o agente etiológico, um retrovírus humano, atualmente denominado vírus da imunodeficiência humana, HIV-1. Em 1986 identificou-se um segundo agente etiológico denominado HIV-2, aparentemente menos virulento que o HIV-1. Todos estes retrovírus têm a capacidade de infectar linfócitos através do receptor CD4.

Em 1982 foram descritos os primeiros casos entre mulheres, e desde então vem aumentando o número de mulheres infectadas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente 50% dos novos casos em idade adulta sejam mulheres. Segundo dados do Ministério da Saúde, de dezembro de 1999, estima-se existir um total de 33,6 milhões de pessoas com HIV/AIDS no mundo, sendo 32,4 milhões de adultos e 14,8 milhões de mulheres. No Brasil o número de casos acumulados de AIDS de 1980 a novembro de 1999 é de 179.541 casos, sendo 44.151 mulheres.

Segundo ainda dados do Ministério da Saúde, de 1999, estima-se um total de 537 mil pessoas vivendo com HIV entre as idades de 15 a 49 anos no Brasil, sendo 204 mil mulheres (2-3).

Em relação ao número de casos notificados de AIDS no Brasil, 80% dos casos se inserem dentro do intervalo de idades de 20 a 44 anos (2).

A principal forma de transmissão do HIV no Brasil se dá através das relações heterossexuais sem proteção. A proporção de novos casos entre sexos masculino e feminino no início da epidemia no Brasil era de 27:1, atualmente é em torno de 2:1 (2).

A taxa de progressão: a seqüência completa de eventos para um paciente, na ausência de tratamento contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV), é de aproximadamente 1-12 anos da soro-conversão à morte. As taxas de progressão parecem semelhantes quanto ao sexo, à raça, e à categoria de risco (6).

Em 1996 o impacto do novo tratamento com os inibidores de protease já era visível. Dados do CDC (*Center for Diseases Control*) mostram um declínio de 23% na mortalidade atribuída à AIDS nos Estados Unidos da América (EUA) em 1996, e um declínio adicional em 1997 de 47%. O número de pacientes internados diminuiu em 45 a 55% (NEJM 1997, 336:1532) e a

incidência de complicações relacionadas ao HIV diminuiu em 60 a 80% (NEJM 1998, 338:853).

Assim 1996 pareceu marcar uma virada no rumo da epidemia. Este foi o tempo em que as estratégias deixaram de preparar o paciente para a morte e passaram a tratá-los para devolvê-los à vida.

O estadiamento da infecção por HIV/AIDS contempla o espectro clínico e a progressão da doença, considerando a presença das infecções oportunistas, neoplasias, quadro clínico, estadiamento imunológico. Em 1993 o CDC (*Center for Diseases Control*) incorporou o carcinoma cervical invasivo como um dos elementos indicadores de AIDS (6).

Há cerca de duas décadas o papilomavírus humano (HPV) foi identificado como o agente sexual transmissor responsável pelas neoplasias intra-epiteliais cervicais e o câncer cervical invasivo do colo uterino.

O HPV é detectado em cerca de até 95% dos cânceres do trato genital inferior. Os 5% restantes ou são atribuídos a mutações dos genes supressores de tumor P53 e Rb ou por algum tipo viral ainda não classificado (21).

Estudos de biologia molecular têm demonstrado que 20 a 40% das mulheres jovens sexualmente ativas são portadoras do DNA viral do HPV em seu trato genital inferior. Mais de 30 tipos virais de HPV já foram identificados, na genitália humana, sendo divididos em categorias de alto e baixo risco, conforme o seu potencial oncogênico.

Tradicionalmente considera-se que, a partir dos precursores (neoplasia intra-epitelial) até o carcinoma escamoso celular, exista um espectro da doença, uma continuidade da neoplasia intra-epitelial grau-1 (NIC-1), progredindo através da neoplasia intra-epitelial grau-2 (NIC-2) e neoplasia intra-epitelial grau-3 (NIC-3) até carcinoma invasor, estruturando um conceito de evolução temporal do câncer cervical.

A duração do tempo da fase pré-invasiva é preocupação considerável para aqueles que programam um plano de rastreamento.

São fatores de risco para o carcinoma de colo uterino: precocidade de atividade sexual, número de parceiros sexuais, multiparidade, infecção pelo HPV.

Dentre os co-fatores etiológicos encontramos: infecção pelo HPV persistente e com alta carga viral, tabagismo,

hormônios (contraceptivo hormonal oral), progestagênios, glicocorticóides, imunocompetência menor: locoregional e sistema (28).

Em suma, as causas que levam uma mulher a pertencer ao grupo de risco para o câncer do colo uterino dependem de:

- Fatores intrínsecos ao hospedeiro: características genéticas, imunológicas, hormonais.
 - Fatores extrínsecos ao hospedeiro: interação com o meio ambiente e o seu tipo de comportamento.
 - Fatores genéticos: com o aparecimento de técnicas de biologia molecular, foi possível iniciar o estudo da genética dos tumores, na tentativa de analisar oncogenes e genes supressores de tumores, tendo relevância alterações na proteína P53.
 - Fatores imunológicos: a diminuição da capacidade imunológica pode ser adquirida ou hereditária. Entre as adquiridas consideram as pacientes submetidas a tratamento com drogas imunossupressoras por terem sofrido transplante
-

de órgãos ou por apresentar moléstias auto-imunes e a AIDS. Há também causas transitórias como a gestação, que diminuem a imunidade por um certo período de tempo. A resposta imune celular, mediado por linfócitos T CD4 (auxiliares) e CD8 (citotóxicos), parece ser a mais importante na eliminação de infecções genitais pelo HPV. Paciente com imunodeficiência celular, seja iatrogênica ou adquirida, apresentam um aumento na progressão das lesões malignas anogenitais associadas ao HPV.

- Fatores hormonais: glicocorticóides e progesterona parecem diminuir a capacidade da célula infectada pelo HPV ser reconhecida pela célula citotóxica que teria a função de destruí-la (21).

Em mulheres com HPV, o uso de anticoncepcionais hormonais e múltiplas gestações favorecem a evolução para o câncer epidermóide. Para alguns autores existiria, no genoma do HPV, locais específicos nos quais o hormônio atuaria induzindo

maior replicação viral e, em consequência, maior produção de proteínas transformantes (21).

Fatores extrínsecos do hospedeiro estariam relacionados com a integração da mulher com o meio ambiente, bem como com o seu comportamento pessoal considerado de risco, que facilitaria a obtenção da infecção pelo HPV, sua persistência e progressão para neoplasia invasiva. Condições de risco de qualidade de vida que indiretamente alteraria as condições imunológicas da paciente, estando mais propensa à doença: baixo nível sócio-econômico, baixa escolaridade, dieta insatisfatória, exposição a poluentes ambientais. Em relação ao comportamento de risco para a aquisição ou persistência do HPV: promiscuidade, parceiro promíscuo, idade do primeiro coito, tabagismo, drogadictas.

A infecção pelo HIV em mulheres está associada à maior prevalência de infecções do trato genital, particularmente em pacientes com contagem de linfócitos T CD4 menor que 200 células por mililitro (21).

A infecção por HPV entre mulheres com sorologia positiva para HIV é elevada tanto na sua forma latente como clínica. O aumento de infecção pelo HPV neste grupo de pacientes pode ser

atribuído à imunossupressão causada pela infecção do HIV ou à maior exposição das paciente aos fatores de risco para o HPV.

Vários fatores interferem na manifestação e na evolução das infecções pelo HPV em mulheres positivas: grau de imunodeficiência (contagem de células CD4), duração da imunodeficiência, tipo de HPV associado, grau da lesão no momento em que a imunodeficiência se torna efetiva.

Vários estudos têm demonstrado uma prevalência significativa maior de neoplasia cervical em mulheres HIV positivas. A evolução clínica da displasia cervical, por sua vez, também está diretamente associada ao grau de imunodeficiência subjacente. Em mulheres infectadas pelo HIV, as lesões de NIC são mais recorrentes após o tratamento, quando comparadas às HIV negativas, e também estão relacionadas ao grau de imunodeficiência.

A resposta ao tratamento do câncer cervical invasivo em mulheres infectadas pelo HIV é insatisfatório, com recidivas frequentes e precoces, e baixa sobrevida (5).

Para MAIMAN (5) , o câncer cervical uterino é uma doença definidora relevante de AIDS, possivelmente a mais frequente neoplasia relacionada à AIDS em mulheres sob situação de risco, tanto para infecção pelo HIV quanto pelo HPV. Ademais,

sendo o carcinoma invasivo de colo uterino uma doença passível de prevenção, e havendo o reconhecimento precoce e tratamento adequado das lesões precursoras, a sua inclusão como doença definidora de AIDS assume um valor estratégico fundamental para a evolução da assistência à saúde da mulher, na medida em que enfatiza a importância do enfoque ginecológico. E isso torna-se evidente pelo aumento de expectativa de vida destas mulheres com os novos coquetéis, visto que a AIDS já pode ser considerada até como uma doença crônica.

Revisão da Literatura

O primeiro relato associando neoplasia intra-epitelial cervical à infecção pelo HIV ocorreu em uma clínica em Londres em 1987. Neste estudo, publicado por BRADBEER (4) foram avaliadas 11 mulheres soro-positivas e, no "screening" citológico, oito pacientes (73%) tinham esfregaços anormais. A colposcopia foi realizada em nove e destas 5 tinham displasia cervical (NIC); sendo dois destes casos de alto grau.

Um dos primeiros grandes estudos com casos controle, publicado em 1988 por PROVENCHER e cols. (23), comparou os resultados dos esfregaços de Papanicolaou de 201 mulheres HIV positivo com 213 HIV negativo tendo encontrado 63% de citologias anormais em mulheres HIV positivo contra 5% no grupo HIV negativo.

MARTE e cols. em 1992 (20) relataram que em 135 mulheres HIV positivo 26% tinham esfregaços anormais, contra 6% em mulheres HIV negativo. Também foi encontrada uma significativa associação entre contagem de células CD4 e a presença de anormalidades citológicas no Papanicolaou: 26% das mulheres HIV positivo com contagem de células CD4 > 400 células/ml tinham citologias alteradas; em comparação 45% das

mulheres HIV positivo com contagem de células CD4 < 400/mi tinham estas alterações.

VERMUND e cols. em 1991 (31) estudando 51 mulheres HIV positivo encontraram 33% das citologias evidenciando NIC, comparado a 13% encontrado em 49 mulheres HIV negativo.

Também relataram que 42% das mulheres HIV positivas sintomáticas tinham evidência de NIC no esfregaço de Papanicolaou, comparado a 17% das mulheres HIV positivas assintomáticas.

LAGA e cols. em 1992 (15) encontraram, num estudo feito em 41 prostitutas HIV positivo, uma taxa de citologias alteradas de 27%, contra 3% em 41 prostitutas HIV negativo.

MAGGWA e cols. em 1993 (17) numa clínica de planejamento familiar estudando as citologias de 205 mulheres HIV positivo encontraram 5% de esfregaços alterados, contra 2% em 3.853 mulheres HIV negativo.

Num estudo de 1994 na cidade de Nova York feito por WRIGHT e cols. (33), foram avaliadas 398 mulheres HIV positivo e como grupo controle 357 HIV negativo; sendo todas as pacientes submetidas à citologia, à colposcopia e à pesquisa de DNA HPV e encontrou-se 20% de NIC no grupo HIV positivo, contra

4% no grupo HIV negativo ($P < 0,001$). Dois terços das mulheres HIV positivo alteradas tinham NIC I e um terço NIC II ou NIC III. Neste trabalho encontrou-se como fator de risco significativo a imunossupressão para a presença de NIC e para a positividade na pesquisa de DNA HPV em mulheres HIV positivo: 17% das mulheres HIV positivo com $CD4 < 200$ células/ml tinham NIC I, confirmado por biópsia e 12% tinham NIC II ou NIC III, também confirmados por biópsia. Em contraste somente 10% dos HIV positivo com $CD4 > 500$ células/ml tinham NIC I e em 6% tinham NIC II ou NIC III.

CONTI e cols. em 1993 (8) realizaram trabalho usando citologia e colposcopia e encontraram 8% de NIC em 161 mulheres HIV negativo e 42% de NIC em 115 mulheres HIV positivo, sendo 51% de NIC II e NIC III.

SHRAGER e cols. em 1989 (24) concluíram que mulheres HIV positivo têm um aumento significativo da prevalência de atipias escamosas cervical e vaginal comparadas com as mulheres HIV negativo.

SILLMAN e cols. em 1985 (26) demonstraram uma alta taxa de persistência e recorrência da neoplasia anogenital em mulheres imunodeficientes após terapia convencional.

SILLMAN & SEDLIS em 1991 (25) e HALPERT e cols. em 1986 (13) em estudos em mulheres imunossuprimidas iatrogenicamente por medicamentos descreveram características como: uma alta prevalência de neoplasia cervical e infecção pelo HPV; altas taxas de persistência e recorrência da neoplasia intra-epitelial cervical, após terapias padronizadas que eram efetivas em mulheres imunocompetentes, e frequente envolvimento de todo o trato genital baixo, incluindo vulva, vagina, períneo e ânus.

MAIMAN e cols. em 1993 (18) relataram que a neoplasia intra-epitelial cervical é mais provável a persistir e recorrer após tratamento padrão em mulheres soro positivas para HIV que em mulheres soro negativas. Encontraram recorrência de NIC de 39% em mulheres HIV positivo e 9% nas mulheres HIV negativo ($P < 0,01$).

CONTI em 1991 (9) relatou alta taxa de progressão da neoplasia intra-epitelial cervical em mulheres infectadas pelo HIV não tratadas.

FRUCHTER e cols. em 1996 (11) demonstraram alta recorrência de NIC em pacientes HIV positivo em comparação às pacientes HIV negativo submetidas a tratamento padrão.

SUN e cols. em 1997 (29) relataram prevalência significativamente maior de HPV de alto, médio e baixo risco em mulheres HIV positivo do que em mulheres HIV negativo. Demonstraram também que durante seguimento periódico de mulheres HIV positivo e HIV negativo, a mulher HIV positivo tinha aproximadamente 7 vezes mais chances de persistência da infecção pelo HPV que a mulher HIV negativo e que pacientes com CD4 menor que 200 células/mm³ tiveram mais que 2 vezes maior probabilidade de persistência da infecção pelo HPV do que aquelas com contagem de 500 ou mais células/mm³.

No estudo multicêntrico publicado por MASSAD e cols. em 1999 (22) foram avaliadas 1713 mulheres HIV positivo e 482 mulheres HIV negativo. Submetidas à citologia cervical, encontraram anormalidades em 38,3% das mulheres HIV positivo (atipias escamosas de significado indeterminado 20,9%, lesões intra-epiteliais de baixo grau 14,9%, lesões intra-epiteliais de alto grau 2,3%, câncer 0,2%) e 16,2% em mulheres HIV negativo (atipias escamosas de significado indeterminado 12,7%, lesões intra-epiteliais de baixo grau 2,3%, lesões intra-epiteliais de alto grau 1,2%, câncer 0,0%), $P < 0,01$. Neste trabalho, a contagem de células CD4 foi um significativo fator preditivo de anormalidade

celular ($P < 0,001$); anormalidades no esfregaço foram maiores dentro das mulheres HIV positivo com contagem celular CD4 > 500 células/ml do que dentro das mulheres HIV negativo (25,6% versus 16,2% respectivamente; $P < 0,001$). Também a carga viral de HIV foi significativamente associada ao aumento de risco para anormalidades celulares ($P < 0,001$).

Portanto, com o aumento progressivo da expectativa de vida da mulher HIV positivo, com os novos coquetéis anti-HIV., há a necessidade de um enfoque ginecológico diferenciado, em razão deste grupo apresentar maior risco de câncer do trato genital inferior.

Objetivos

Estudar o perfil epidemiológico e a prevalência de neoplasia intra-epitelial cervical num grupo de mulheres HIV positivo comparando com um grupo controle de mulheres HIV negativo.

Pacientes e Métodos

1. CASUÍSTICA

Foram estudadas, retrospectivamente, através de levantamento de prontuários, 172 pacientes (86 mulheres soropositivo para o HIV e 86 mulheres soronegativo para o HIV) que freqüentaram o ambulatório de DST/AIDS do Hospital Dia, pertencente à rede pública municipal de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, no período de janeiro de 1997 a março de 2000.

1.1. Dados Clínicos

Idade, cor, grau de instrução, coitarca, número de parceiros sexuais, paridade, tabagismo.

1.2. Sorologia para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

Sorologia positiva ou negativa. Os critérios para positividade são um teste Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) repetido positivo seguido por um Western Blot positivo.

1.3. Neoplasia Intra-epitelial Cervical (NIC)

1.4. Citologia Cervical (Colpocitologia Oncológica)

Todas as pacientes foram avaliadas pela Colpocitologia Oncológica, como método padrão de rastreamento de neoplasia Intra-epitelial e câncer do colo uterino.

A coleta do material foi feita como de rotina com o uso de espátula de AYRE interessando fórnice vaginal posterior e Ectocérvix, e uso de escova apropriada para a coleta do material Endocervical. Após a coleta, efetuou-se esfregaços em duas lâminas. A primeira lâmina representando material da Ectocérvix e fórnice vaginal posterior; a segunda lâmina representando material da Endocervix. As lâminas são então fixadas e remetidas ao laboratório conveniado de citopatologia da rede municipal da Prefeitura de Campo Grande.

As lâminas são coradas pela técnica de Papanicolaou e analisadas ao microscópio óptico.

O relatório Citológico segue recomendações da Sociedade Brasileira de Citopatologia.

Para fins do Trabalho foram caracterizadas como Citologias anormais os esfregaços satisfatórios, que indicaram neoplasia Intra-epitelial cervical (NIC): NIC I, NIC II, NIC III.

1.5. Colposcopia

Indicada após resultado colpocitológico alterado. A colposcopia segue os seguintes tempos:

1. Introdução do espéculo vaginal sem lubrificação prévia;
 2. Limpeza do colo e vagina com soro fisiológico;
 3. Estudo da vascularização do colo com auxílio do filtro verde;
 4. Embrocação do colo e vagina com solução de ácido Acético a 5%, identificando aspectos normais e anormais da superfície epitelial;
 5. Realização do teste de SCHILLER pela aplicação de solução iodo-iodetada sobre o colo e vagina.
-

O registro de todos os achados segue a nomenclatura vigente de aspectos colposcópicos definidos durante o Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcópica em Roma (1990) que se segue:

A- ASPECTOS NORMAIS:

1. Epitélio escamoso.
2. Epitélio colunar.
3. Zona de transformação.

B- ASPECTOS ANORMAIS:

1. *Dentro da zona de transformação*

Epitélio Acetobranco *

(plano, micro ou macropapilar com microcircunvoluções).

Leucoplasia *

Pontilhado *

Mosaico *

Vasos Atípicos *

Áreas Iodo Negativas *

2. Fora da zona de transformação

Epitélio Acetobranco *

(plano, micro ou macropapilar com microcircunvoluções).

Leucoplasia *

Pontilhado *

Mosaico *

Vasos Atípicos *

Áreas Iodo Negativas *

C- SUSPEITA DE INVASÃO

D- COLPOSCOPIA INSATISFATÓRIA

Junção Escamo-colunar Não Visível

Inflamação ou Atrofia

Colo Não Visível

E- ASPECTOS VÁRIOS

Micropapilas Não Acetobranças

Condiloma

Inflamação

Outros

* ALTERAÇÕES MENORES (GRAU 1)	* ALTERAÇÕES MAIORES (GRAU 2)
---------------------------------	---------------------------------

Epitélio Aceto branco fino	Epitélio Aceto branco espesso
Leucoplasia fina	Leucoplasia áspera
Pontilhado fino regular	Pontilhado grosseiro irregular
Mosaico delicado regular	Mosaico grosseiro irregular
	Vasos Atípicos

1.6. Histologia

O diagnóstico histopatológico foi obtido através de biópsias do colo uterino orientadas pela colposcopia, tendo sido usado pinças tipo “punch” ou, em alguns casos, alças de ressecção de aparelho de alta frequência.

O material obtido foi fixado em formol a 10% e encaminhado aos laboratórios de anatomia patológica conveniados ao sistema de saúde pública da prefeitura de Campo Grande.

O material então foi processado e corado pela técnica de hematoxilina-eosina. O critério para o diagnóstico histopatológico é o preconizado por RICHART (1967).

- Despolarização
- Desdiferenciação
- 1/3 Inferior do epitélio — NIC 1
- 2/3 Inferior do epitélio — NIC 2
- Totalidade da espessura — NIC 3

NOTA: Correspondência de Nomenclaturas:

NIC I: Displasia leve: Lesão de baixo grau

NIC II: Displasia moderada: Lesão de alto grau

NIC III: Displasia severa/ca in situ: Lesão de alto grau.

2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram apresentados tabelas de frequência e gráficos.

Os testes de Qui-quadrado ou Exato de Fisher foram utilizados para o estudo da associação entre variáveis tais como idade, cor, grau de instrução, tabagismo, primeiro intercuro sexual, número de parceiros sexuais, paridade, sorologia para HIV em relação a neoplasia intra-epitelial cervical; assim como as mesmas variáveis em relação à sorologia.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação dos grupos sorológicos segundo: idade, paridade, número de parceiros sexuais e primeiro intercuro sexual.

O nível de significância utilizado foi de 5%.

Resultados

Para fins do trabalho, foram consideradas positivas para neoplasia intra-epitelial cervical grau I todas as pacientes que apresentaram pelo menos citologia oncológica cérvico-vaginal compatível com tal lesão em amostra satisfatória. Parte destas pacientes não fizeram colposcopia e biópsia dirigida por perda de seguimento no ambulatório.

Todas as pacientes com NIC II ou NIC III foram classificadas segundo avaliação histológica.

IDADE

A média de idade de toda a amostra estudada foi de 30,07 anos (variação de 13 a 59 anos). A mediana é de 30 anos.

No grupo HIV negativo, a idade média foi de 29,45 anos (variação de 15 a 59 anos). A mediana foi de 28 anos.

No grupo HIV positivo, a idade média foi de 30,69 anos (variação de 13 a 55 anos). A mediana foi de 31 anos.

TABELA 1– Distribuição de freqüências absolutas e relativas das pacientes segundo idade.

IDADE	NÚMERO	PERCENTUAL (%)
< 20	18	10,5
20 – 30	67	33,0
30 – 40	64	37,2
≥ 40	23	13,4
TOTAL	172	100,0

TABELA 2– Mediana, 1º e 3º quartis da idade segundo grupos sorológicos.

GRUPO	MEDIANA	25%	75%
NEGATIVO	28	21	35
POSITIVO	31	25	35

* Grupos não diferem estatisticamente (Mann-Whitney, $p > 0,05$).

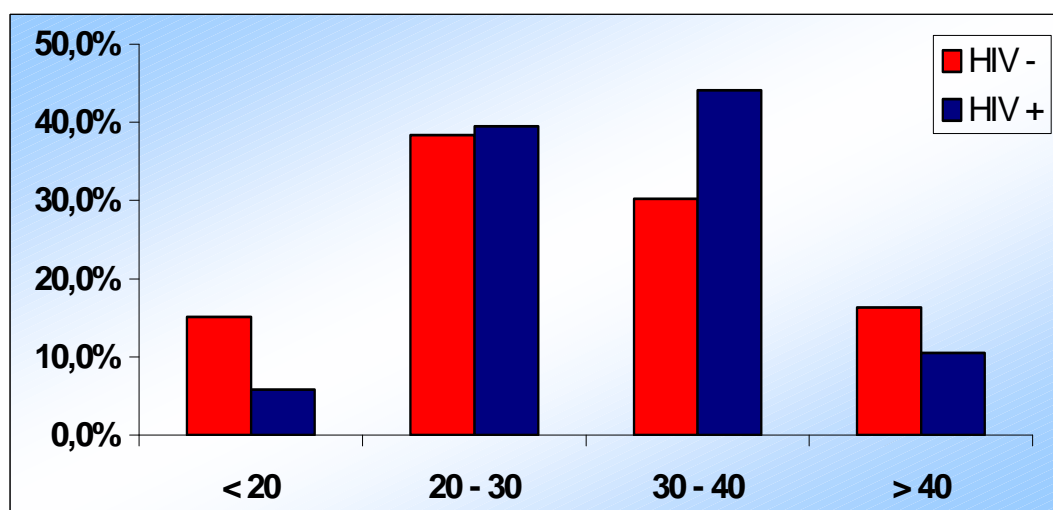


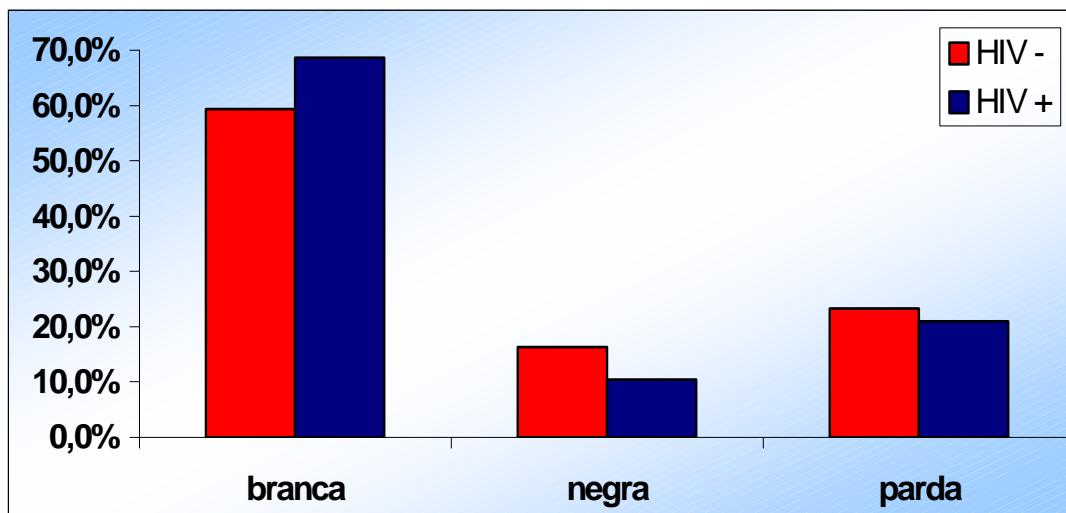
FIGURA 1 – Representação gráfica da distribuição etária segundo os grupos sorológicos.

* Não houve associação estatística entre grupos sorológicos e idade (Qui-quadrado, $p > 0,05$).

COR

TABELA 3– Distribuição de freqüências absolutas e relativas das pacientes segundo cor.

COR	NÚMERO	PERCENTUAL (%)
BRANCA	110	64,0
NEGRA	23	13,4
PARDA	38	22,1
IGNORADA	1	0,6
TOTAL	172	100,0

**FIGURA 2** – Representação gráfica da distribuição da cor segundo os grupos sorológicos.

* Não houve associação estatística entre cor e os grupos sorológicos (Exato de Fisher, $p > 0,05$)

GRAU DE INSTRUÇÃO

TABELA 4– Distribuição de freqüências absolutas e relativas das pacientes segundo grau de instrução.

INSTRUÇÃO	NÚMERO	PERCENTUAL (%)
1º GRAU	98	57,0
2º GRAU	35	20,4
3º GRAU	6	3,5
ANALFABETO	9	5,2
IGNORADO	24	14,0
TOTAL	172	100,0

* Obs.: para cada grau de instrução foram incluídos os completos e incompletos.

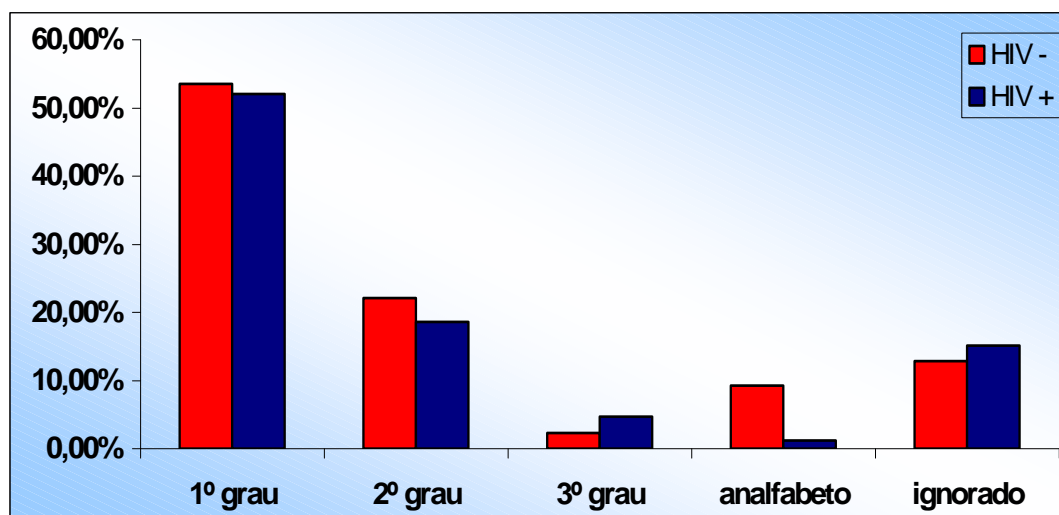


FIGURA 3 – Representação gráfica da distribuição do grau de instrução segundo os grupos sorológicos.

* Obs.: para cada grau de instrução foram incluídos os completos e incompletos. Não houve associação estatística entre o grau de instrução e os grupos sorológicos (Exato de Fisher, $p > 0,05$).

TABAGISMO

TABELA 5– Distribuição de freqüências absolutas e relativas das pacientes segundo tabagismo.

TABAGISMO	NÚMERO	PERCENTUAL (%)
NÃO	113	65,7
SIM	53	30,8
IGNORADO	6	3,5
TOTAL	172	100,0

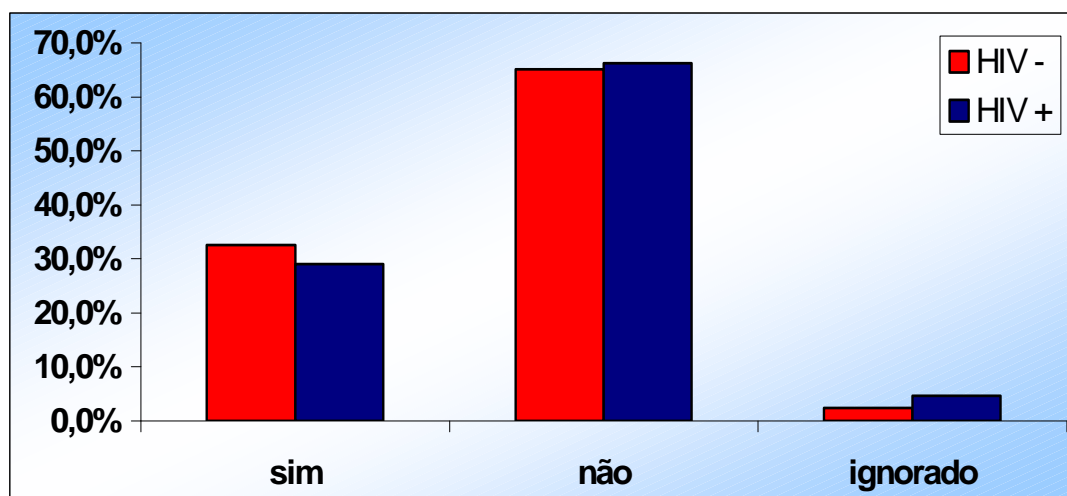


FIGURA 4 – Representação gráfica da distribuição do tabagismo segundo os grupos sorológicos.

* Não houve associação estatística entre tabagismo e os grupos sorológicos (Exato de Fisher, $p > 0,05$).

COITARCA

A mediana da coitarca do estudo foi de 16 anos e a média de 16,54 anos.

TABELA 6– Distribuição de freqüências absolutas e relativas das pacientes segundo coitarca.

COITARCA	NÚMERO	PERCENTUAL (%)
< 15 anos	44	25,6
15 – 20 anos	106	61,6
20 – 25 anos	20	11,6
≥ 25 anos	2	1,2
TOTAL	172	100,0

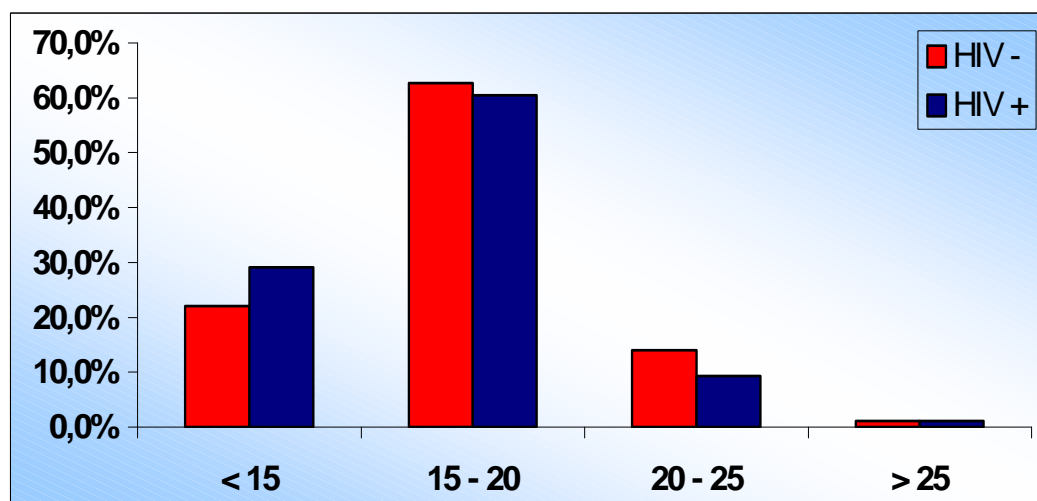


FIGURA 5 – Representação gráfica da distribuição da coitarca segundo os grupos sorológicos.

* Não houve associação estatística entre coitarca e os grupos sorológicos (Exato de Fisher, $p > 0,05$).

TABELA 7– Mediana, 1º e 3º quartis da coitarca segundo grupos sorológicos.

GRUPO	MEDIANA	25%	75%
HIV NEGATIVO	16	15	18
HIV POSITIVO	16	14	18

* Grupos não diferem estatisticamente (Mann-Whitney, $p > 0,05$)

NÚMERO DE PARCEIROS

TABELA 8– Distribuição de freqüências absolutas e relativas das pacientes segundo número de parceiros sexuais.

NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS	NÚMERO	PERCENTUAL (%)
< 5	87	50,6
5 – 10	32	18,6
≥ 10	49	28,5
IGNORADO	4	2,3
TOTAL	172	100,0

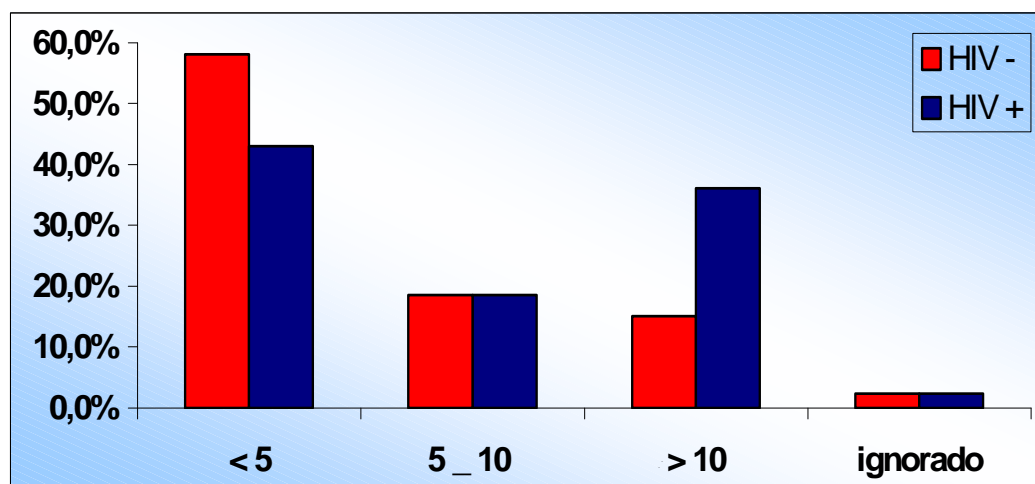


FIGURA 5 – Representação gráfica da distribuição do número de parceiros sexuais segundo os grupos sorológicos.

* Não houve associação estatística entre o número de parceiros sexuais e os grupos sorológicos (Qui-quadrado, $p=0,068$).

TABELA 9 – Mediana, 1º e 3º quartis de número de parceiros sexuais segundo grupos sorológicos.

GRUPO	MEDIANA	25%	75%
HIV NEGATIVO	3,0	1,0	5,0
HIV POSITIVO	4,0	2,5	7,0

* Grupos diferem estatisticamente (Mann-Whitney, $p < 0,01$)

PARIDADE

A mediana da paridade do estudo foi de dois (02) partos e a média de 2,16 partos.

TABELA 10– Distribuição de freqüências absolutas e relativas das pacientes segundo paridade.

PARIDADE	NÚMERO	PERCENTUAL (%)
0	28	16,3
1 – 3	80	46,5
3 – 5	50	29,1
≥ 5	14	8,1
TOTAL	172	100,0

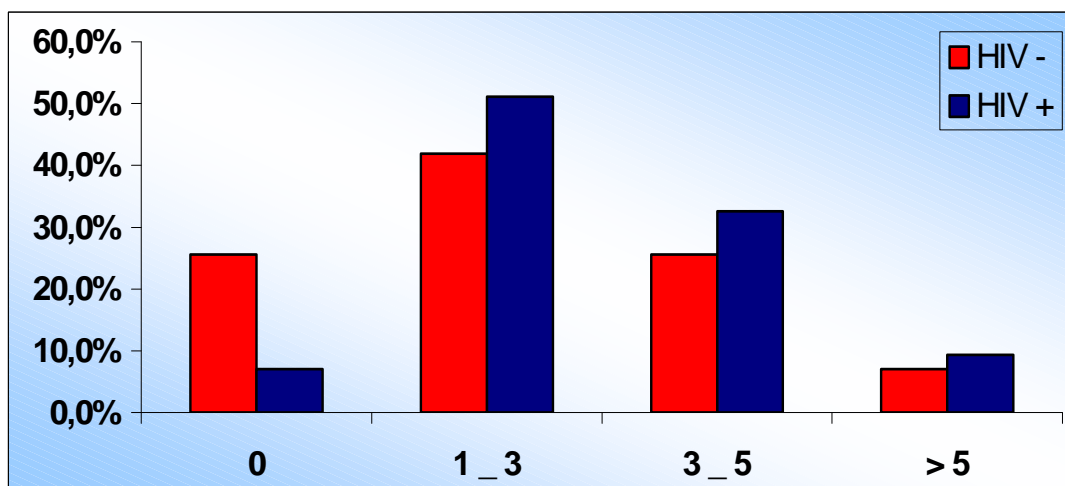


FIGURA 7 – Representação gráfica da distribuição da paridade segundo os grupos sorológicos.

* Houve associação estatística entre a paridade e os grupos sorológicos (Qui-quadrado, $p < 0,05$).

TABELA 11 – Mediana, 1º e 3º quartis da paridade segundo grupos sorológicos.

GRUPO	MEDIANA	25%	75%
HIV NEGATIVO	2,0	0,0	3,0
HIV POSITIVO	2,0	1,0	3,0

* Grupos diferem estatisticamente (Mann-Whitney, $p < 0,05$).

NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL CERVICAL

TABELA 12– Distribuição de freqüências absolutas e relativas da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC).

NIC	NÚMERO	PERCENTUAL (%)
NEGATIVO	145	84,3
NIC 1	22	12,8
NIC 2	2	1,2
NIC 3	3	1,7
TOTAL	172	100,0

TABELA 13– Distribuição de freqüências absolutas e relativas da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) segundo o grupo sorológico.

SOROLOGIA	NEGATIVO	NIC 1	NIC 2	NIC 3	TOTAL
HIV NEGATIVO	83 (57,24)	3 (13,64)	0 (0,00)	0 (0,00)	86
HIV POSITIVO	62 (42,76)	19 (86,36)	2 (100,00)	3 (100,00)	86
TOTAL	145	22	2	3	172

* Houve associação estatística entre a sorologia para o vírus de imunodeficiência humana (HIV) e NIC (Exato de Fisher, $p < 0,01$).

TABELA 14– Distribuição de freqüências absolutas e relativas da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) segundo a paridade.

PARIDADE	NEGATIVO	NIC 1	NIC 2	NIC 3	TOTAL
0	26 (17,93)	2 (9,09)	0 (0,00)	0 (0,00)	28
1 – 3	65 (44,83)	12 (54,55)	0 (0,00)	3 (100,00)	80
3- 5	42 (28,97)	7 (31,82)	1 (50,00)	0 (0,00)	50
≥ 5	12 (8,28)	1 (4,55)	1 (50,00)	0 (0,00)	14
TOTAL	145	22	2	3	172

* Não houve associação estatística entre a paridade e NIC (Exato de Fisher, $p>0,05$).

TABELA 15– Distribuição de freqüências absolutas e relativas da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) segundo o número de parceiros sexuais.

NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS	NEGATIVO	NIC 1	NIC 2	NIC 3	TOTAL
< 5	71 (48,97)	14 (63,64)	1 (50,00)	1 (33,33)	87
5 – 10	27 (18,62)	3 (13,64)	1 (50,00)	1 (33,33)	32
≥ 10	44 (30,34)	4 (18,18)	0 (0,00)	1 (33,33)	49
IGNORADO	3 (2,07)	1 (4,55)	0 (0,00)	0 (0,00)	4
TOTAL	145	22	2	3	172

* Não houve associação estatística entre o número de parceiros sexuais e NIC (Exato de Fisher, $p>0,05$).

TABELA 16– Distribuição de freqüências absolutas e relativas da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) segundo a coitarca.

COITARCA	NEGATIVO	NIC 1	NIC 2	NIC 3	TOTAL
< 15	37 (25,52)	7 (31,82)	0 (0,00)	0 (0,00)	44
15 – 20	87 (60,00)	14 (63,64)	2 (100,00)	3 (100,00)	106
20 – 25	19 (13,10)	1 (4,55)	0 (0,00)	0 (0,00)	20
≥ 25	2 (1,38)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	2
TOTAL	145	22	2	3	172

* Não houve associação estatística entre a coitarca e NIC (Exato de Fisher, $p>0,05$).

TABELA 17– Distribuição de freqüências absolutas e relativas da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) segundo o tabagismo.

TABAGISMO	NEGATIVO	NIC 1	NIC 2	NIC 3	TOTAL
SIM	46 (31,72)	5 (22,73)	0 (0,00)	2 (66,67)	53
NÃO	95 (65,52)	15 (68,18)	2 (100,00)	1 (33,33)	113
IGNORADO	4 (2,76)	2 (9,09)	0 (0,00)	0 (0,00)	6
TOTAL	145	22	2	3	172

* Não houve associação estatística entre o tabagismo e NIC (Exato de Fisher, $p>0,05$).

TABELA 18– Distribuição de freqüências absolutas e relativas da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) segundo o grau de instrução.

GRAU DE INSTRUÇÃO	NEGATIVO	NIC 1	NIC 2	NIC 3	TOTAL
1º GRAU	82 (56,56)	13 (59,09)	2 (100,00)	1 (33,33)	98
2º GRAU	31(21,38)	2 (9,10)	0 (0,00)	2 (66,66)	35
3º GRAU	5 (3,45)	1 (4,55)	0 (0,00)	0 (0,00)	6
ANALFABETO	9 (6,21)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	9
IGNORADO	18 (12,41)	6 (27,27)	0 (0,00)	0 (0,00)	24
TOTAL	145	22	2	3	172

Obs.: Para cada grau de instrução foram incluídos os completos e incompletos. Não houve associação estatística entre o grau de instrução e NIC (Exato de Fisher, $p>0,05$).

TABELA 19– Distribuição de freqüências absolutas e relativas da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) segundo a cor.

COR	NEGATIVO	NIC 1	NIC 2	NIC 3	TOTAL
BRANCA	93 (64,14)	13 (59,09)	1 (50,00)	3 (100,00)	110
NEGRA	21 (14,48)	2 (9,09)	0 (0,00)	0 (0,00)	23
PARDA	30 (20,69)	7 (31,82)	1 (50,00)	0 (0,00)	38
IGNORADO	1 (0,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1
TOTAL	145	22	2	3	172

* Não houve associação estatística entre a cor e NIC (Exato de Fisher, $p>0,05$).

TABELA 20– Distribuição de freqüências absolutas e relativas da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) segundo a idade.

IDADE	NEGATIVO	NIC 1	NIC 2	NIC 3	TOTAL
< 20	14 (9,66)	4 (18,18)	0 (0,00)	0 (0,00)	18
20 – 30	55 (37,93)	11 (50,00)	0 (0,00)	1 (33,33)	67
30 – 40	57 (39,31)	6 (27,27)	0 (0,00)	1 (33,33)	64
≥ 40	19 (13,10)	1 (4,55)	2 (100,00)	1 (33,33)	23
TOTAL	145	22	2	3	172

* houve associação estatística entre a idade e NIC (Exato de Fisher, $p>0,05$).

Discussão

A citologia introduzida por Papanicolaou permitiu que ocorresse uma redução na incidência bem como na mortalidade pelo câncer cervical em países que utilizam o "screening" citológico como rotina em larga escala. A redução da incidência e morbidade pelo câncer cervical invasivo é predominantemente devido à identificação e manejo ativo de pacientes com lesões precursoras.

É reconhecido que a citologia é tecnicamente limitada pelo fato de a amostra citológica remover, somente, células de lesões superficiais ou capturar células descamadas. O "screening" pode falhar como decorrência da inabilidade para obtenção de células das lesões neoplásicas (erro de amostragem), falha da preparação celular (impropriamente fixada, transferida ou aplicada na lâmina) e falha para reconhecer anormalidades celulares sob o exame microscópico (erro de leitura).

Quando a histologia é usada para o diagnóstico de doença cervical neoplásica, a taxa de falso negativo do "screening" com uma única citologia pode ser maior que 50% (16).

SHERMAN & KELLY, 1992, citado por DEMAY (1996) analisando esfregaços falsos negativos, em 50% destes esfregaços havia poucas células (< 100) que diagnosticariam as lesões escamosas intra-epiteliais. Ainda encontrou casos em que a

inflamação obscurecia o diagnóstico correto ou ainda casos de lâminas em que a interpretação foi dificultada devido às alterações reativas ou atróficas (10).

A decisão do tratamento é baseada no dado histológico na maioria dos casos e não nos dados citológicos ou colposcópicos. Vários estudos têm mostrado que a correlação entre a severidade da anormalidade cervical e os resultados das análises citológicas pode ser pobre.

Ainda algumas mulheres com doença cervical altamente anormal ou câncer podem ter Papanicolaou satisfatório negativo ou não ter lesão visível sob análise colposcópica. Algumas lesões que ocorrem no canal endocervical são tão pequenas que podem não ser visualizadas sob colposcopia e podem também não ser acessíveis a amostragem citológica (16).

Em mulheres HIV positivas existe um questionamento sobre se não haveria uma maior taxa de falso negativo na citologia que a população em geral, e, portanto, estas pacientes deveriam ter avaliação colposcópica simultaneamente. A presença de infecções vaginais concomitantes por neisseria, clamídia, herpes, cândida e tricomonas e a diferença do padrão esfoliativo das células cervicais poderiam justificar tal preocupação (7).

MAIMAN e cols. em 1991 (19), avaliando 32 pacientes sabidamente HIV positivas encontraram na citologia evidência de NIC em 3%, atipias inflamatórias em 6%. Na avaliação colposcópica com biópsia encontraram 41% com evidência de NIC. Não houve grupo controle neste trabalho.

ADACHI e cols. em 1993 (1), publicaram que em 38 mulheres (25 HIV positivas e 13 HIV negativas) com citologia alterada quando submetidas à colposcopia seguida de biópsia, encontrou-se uma concordância entre a citologia e histologia de 60,5%, sendo que nas pacientes HIV positivas a concordância foi melhor que no grupo HIV negativo.

CONTI e cols. em 1993 (8), encontraram uma taxa de falso negativo na citologia de 10% em relação à colposcopia e biópsia num grupo de 273 mulheres HIV positivas.

FRUCHTER e cols. em 1994 (12), publicaram que em 482 mulheres (47 HIV positivo) com Papanicolaou sugerindo NIC, quando submetidas a colposcopia e a biópsia verificou-se que no grupo HIV positivo a citologia foi menos correlacionada com o grau histológico que em pacientes não infectadas ($P < 0,05$).

TWEDDEL e cols. em 1994 (30), publicaram que em 21 pacientes HIV positivas submetidas à citologia cervical,

colposcopia e biópsia encontraram uma taxa de falso negativo de 23% para NIC na citologia. Não houve grupo controle neste trabalho.

KORN e cols. em 1994 (14), publicaram que na avaliação de 52 mulheres HIV positivas e 85 HIV negativas submetidas à avaliação citológica e colposcópica, a sensibilidade e especificidade da citologia não diferiram estatisticamente entre os grupos ($P > 0,05$). Os autores sugerem que o "screening" colposcópico em pacientes HIV positivos pode ser justificado em vista da alta prevalência de displasia cervical, bem como o risco de não obediência ao seguimento adequado por parte deste grupo.

WRIGHT e cols. em 1994 (33), publicaram estudo em que avaliando-se 398 mulheres HIV positivas submetidas à citologia cervical e colposcopia simultaneamente, encontrou-se uma taxa de falso negativo do Papanicolaou de 19%, que é semelhante aos dados da população em geral, que usualmente é relatado em torno de 10 a 40% (KOSS & JAMA, 1989; 261:737-43).

Segundo o autor uma possibilidade para reduzir os falsos negativos seria fazer dois exames de Papanicolaou dentro de um curto intervalo de tempo, após a mulher saber de sua sorologia positiva para o HIV. Esta abordagem seria menos cara e mais fácil

de providenciar que uma rotina colposcópica para todas as mulheres HIV positivas.

SPNILLO e cols. publicaram em 1998 (27) estudo transversal que avaliou 241 mulheres HIV positivas e 991 controles (404 HIV negativo e 587 de "status" HIV não sabido) de risco para NIC.

Todas as pacientes tinham um Papanicolaou e um exame colposcópico, sendo que as biópsias foram feitas quando indicadas. Dentro das mulheres HIV positivas a sensibilidade, especificidade e a taxa de falso negativo da citologia para NIC foram: 73,4%, 97,1% e 26,6% respectivamente. Em relação aos controles 83,8%, 99,04% e 16,2%, respectivamente e os resultados não diferiram estatisticamente entre os grupos HIV positivo e HIV negativo. A concordância entre citologia e colposcopia/histologia foi mais forte no grupo controle que no grupo HIV positivo e houve diferença estatística ($P < 0,001$). O valor preditivo negativo do Papanicolaou foi menor aproximadamente 10% no grupo HIV positivo que no HIV negativo ($P < 0,001$). Neste trabalho foi constatado que quase 50% dos falsos negativos do Papanicolaou tanto das HIV positivo quanto das HIV negativo deveram-se a erros na amostragem.

Os autores sugerem que um "screening" citológico mais freqüente é benéfico para este grupo de alto risco para NIC (paciente HIV positivo). O manejo clínico de mulheres com Papanicolaou mostrando atipias celulares leves ou inflamação severa com atipia reparativa é controversa. Alguns serviços recomendam colposcopia para todas as mulheres; outros recomendam tratar a infecção e repetir o Papanicolaou em 2 a 6 meses. Decisões como estas dependem, em parte, da prevalência do câncer cervical e NIC na população.

Em trabalho publicado em 1996 por WRIGHT e cols. (13), o Papanicolaou com atipias celulares leves foi mais visto em mulheres HIV positivo (25% de 453 pacientes) que nas do grupo controle HIV negativo (9% de 401 mulheres) sendo $P < 0,01$. Mais importante ainda é que mulheres HIV positivas com alterações celulares leves no Papanicolaou tinham 2,7 vezes mais chances de ter coexistência de NIC que mulheres HIV negativo ($P < 0,01$). Em mulheres com ASCUS à citologia encontrou-se nas HIV positivas a coexistência de NIC em 38% quando submetidas à colposcopia e biópsia, já no grupo controle HIV negativo encontrou-se 14% desta associação. Portanto, os autores recomendam que toda paciente

HIV positiva com atipia celular leve, entre os quais o ASCUS, seja encaminhada à colposcopia.

O CDC, Center for Diseases Control, recomenda que a avaliação ginecológica com exame pélvico e citologia pelo Papanicolaou seja realizada na consulta inicial, sendo repetida após seis meses, e a partir de então, anualmente, se os exames forem normais.

Se o Papanicolaou inicial ou subsequente mostrar inflamação severa com alterações celulares reativas, outro Papanicolaou deve ser feito em três meses.

Se o Papanicolaou inicial ou subsequente mostrar lesão intra-epitelial ou ASCUS, a mulher deve ser referida à colposcopia do trato genital baixo e à biópsia, se indicado (23).

Em relação ao estudo realizado, foi encontrada uma prevalência de NIC maior nas mulheres HIV positivas (24 casos de NIC, que correspondem a 27,9% da amostra HIV positiva estudada) que nas mulheres HIV negativas (3 casos de NIC, que correspondem a 3,4% da amostra HIV negativa estudada), sendo estes resultados semelhantes aos da Literatura:

Autor	HIV positivo	HIV negativo	Metodologia	Número de casos de NIC	
				HIV positivo	HIV negativo
VERMUND e cols. (1991)	51	49	citologia	33%	13%
CONTI e cols. (1993)	115	161	citologia e colposcopia	42%	8%
WRIGHT e cols. (1994)	398	357	citologia e colposcopia	20%	4%
MASSAD e cols. (1999)	1.713	482	citologia	17,2%	3,5%

Devido ao aumento da prevalência das neoplasias intra-epiteliais cervicais em mulheres HIV positivas; ao comportamento mais agressivo destas lesões, que podem levar de um a dois anos para transformar-se em câncer invasor; às altas taxas de recorrência, apesar das medidas terapêuticas padrão; tem sido sugerido por alguns autores que o "screening" citológico seja mais freqüente que o habitual, e a colposcopia faça parte da rotina da avaliação destas pacientes (2,6).

Conclusão

O resultado deste trabalho mostra que:

1) Mulheres soro-positivas para o vírus da imunodeficiência humana apresentaram maior prevalência de neoplasia intra-epitelial que mulheres soro-negativas ($P < 0,01$).

2) Sendo o câncer do colo uterino uma patologia prevenível e com o atual aumento da expectativa de vida das mulheres HIV positivas, este grupo de pacientes merece uma atenção diferenciada no enfoque ginecológico, com consultas e citologias oncológicas mais freqüentes e livre acesso à colposcopia.

Resumo

Objetivando estudar a prevalência de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) em mulheres soro-positivas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ao compará-las com um grupo controle de mulheres soro-negativas, foi realizado um trabalho retrospectivo em que foram avaliadas 86 mulheres HIV positivas e 86 mulheres HIV negativas, que freqüentaram um serviço público de acompanhamento em DST/AIDS na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. Foram realizadas avaliações citológicas pelo Papanicolaou, colposcopias e biópsias quando indicadas. Encontrou-se uma prevalência maior de NIC no grupo de mulheres HIV positivas em comparação ao grupo de mulheres HIV negativas, e esta diferença foi estatisticamente significativa. Conclui o autor que, sendo o câncer do colo uterino uma patologia prevenível e com o atual aumento da expectativa de vida das pacientes HIV positivas, este grupo de mulheres merece atenção ginecológica diferenciada com consultas mais frequentes e livre acesso à colposcopia.

Palavras-chave: *Neoplasia Intra-epitelial Cervical (NIC); Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Citologia.*

Summary

Objetiving to study the prevalence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in human immunodeficiency virus (HIV) – infected women and to compar with a group control of seronegative women, it was realized a retrospective study being assessed 86 HIV – infected and 86 HIV – uninfected women, who were attended in a public service of accompaniment in TSD/AIDS in Campo Grande City, Mato Grosso do Sul, Brazil.

Were realized evolution cytologic for the Papanicolaou test, colposcopy and biopsies, when indicated.

It was found a prevalence of CIN significantly greater in HIV – seropositive women than in seronegative women.

In conclusion, being the cervical cancer a pathology that can be prevented and with the current increase of the life's expectative of the HIV – seropositive women, this group of women needs a better gynecologic atention with visits and Papanicolaou smears more often and free access to colposcopy.

Referências Bibliográficas

1. ADACHI, A., FLEMING, I., BURR, R.D., FHO, G.Y., KLEIN, R.S.
Women with human immunodeficiency virus infection and abnormal papanicolaou smears: a prospective study of colposcopy and clinical outcome. **Obstet. Gynecol.**, v.81, p.372-7, 1993.
2. AIDS: Boletim Epidemiológico. Brasília : Ministério da Saúde, v.12, n.4, 1999.
3. AIDS: Boletim Epidemiológico. Secretaria de Estado de Saúde MATO GROSSO DO SUL, ANO: 15, nº 3, semana epidemiológica nº 42, 1999.
4. BRADBEER C. Is infection with HIV a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia? **Lancet**, p.1277-8,1987.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. **Revisão da definição nacional de caso aids em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, para fins de vigilância epidemiológica**. Brasília, 1998.

* UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. Coordenadoria Geral de Bibliotecas. **Normas para publicações da UNESP**. São Paulo: Editora UNESP, 1994. v.2: Referências Bibliográficas.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **List of journals indexed in Index Medicus**. Washington, 1997.

6. BARTLETT, J. G. **Tratamento clínico da infecção pelo HIV.**
São Paulo: Três Editorial, 1999.
 7. CHUBA, C.C., PEREIRA, E.A.G., PARELLADA, C.I. Interação entre HIV e HPV. **Rev. Bras. Colposcopia**, v.2, p.23-5, 1999.
 8. CONTI, M., AGAROSSO, A., PARAZZINI, F. *et al.* HPV, HIV infection, and risk of cervical intraepithelial neoplasia in former intravenous drug abusers. **Gynecol. Oncol.**, v.49, p.344-8,1993.
 9. CONTI, M. Prevalence and risk of progression of genital intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection. **Adv. Gynecol. Obstet. Res.**, v.3, p.283-7,1991.
 10. DEMAY, R.M. Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.75, p.1110-3, 1996.
 11. FRUCHTER, R.G., MAIMAN, M.I., SEDLIS, A., BARTLEY, L., CAMILIEN, L., ARRASTIA, C.D. Multiple Recurrences of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with the Human immunodeficiency virus. **Obstet. Gynecol.**, v.87, p.338-44, 1996.
-

12. FRUNCHTER, R.G., MAIMAN, M., SILLMAN, F.H., CAMILIEN, L., WEBBER, C.A., KIM, D.S. Characteristics of cervical intra-epithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.171, p.531-7, 1994.
 13. HALPERT, R., FRUCHTER, R.G., SEDLIS, A. *et al.* Human papillomavirus and lower genital neoplasia in Renal Transplant patients. **Obstet. Gynecol.**, v.68, p.251-8 , 1986.
 14. KORN, A.P., AUTRY, M., DEREMER, P.A., TAN, W. Sensitivity of the papanicolaou smear in human immunodeficiency virus-infected women. **Obstet. Gynecol.**, v.83, p.401-4, 1994.
 15. LAGA, M., ICENOGLE, J. P., MARSELLA, R. *et al.* Genital papillomavirus infection and cervical dysplasia — opportunistic complications of HIV infection. **Int J. Cancer**, v.50, p.45-48, 1992.
 16. LONKY, N. M., SADEGHI, M., TSADIK, G. W., PETITTI, D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.181, p.560-6, 1999.
-

17. MAGGWA, B. N., HUNTER, D. J., MBUGUA, S., TUKEI, P., MATI, J. K. The relationship between HIV infection and cervical intraepithelial neoplasia among women attending 2 family planning clinics in Nairobi, Kenya. **AIDS**, v.7, p.733-8,1993.
 18. MAIMAN, M., FRUCHTER, R. G., SERUR, E., LEVINE, P. L., ARRASTIA, C., SEDLIS, A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. **Obstet. Gynecol.**, v.82, p.170-4, 1993.
 19. MAIMAN, M., TARRICONE, N., VIEIRA, J., SUAREZ, J., SERUR, E., BOYCE, J.G. Colposcopic evolution of human immunodeficiency virus seropositive women. **Obstet. Gynecol.**, v.78, p.84,1991.
 20. MARTE, C., KELLY, P., COHEN, M. *et al.* Papanicolaou smear abnormalities in ambulatory care sites for women infected with human immunodeficiency virus. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.166, p.1232-7, 1992.
 21. MARTINS, N.V., PEREYRA, E.A.G. **Conhecendo o HPV, patologia do trato genital inferior colposcopia e CAF.** São Paulo, Frôntis Editorial, 2000.
-

22. MASSAD, L. S., RIESTER, K.A., ANASTOS, K.M., FRUCHTER, R., G., PALEFSKY, J.M., BURK, R. D., BURNS, D., GREENBLATT, R.M., MUDERSPACH, L. I. An Paolo Miotti for the Women's Interagency HIV study Group. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v.21, p.33-41, 1999.
23. PROVENCHER, D., VALME, B., AVERETTE, H. E. *et al.* HIV status and positive Papanicolaou screening: identification of a high — risk populations. **Gynecol. Oncol.**, v.31, p.184-8, 1998.
24. SHRAGER, L., FRIEDLAND, G. H., MAUDE, D. Cervical and vaginal squamous abnormalities in women infected with human immunodeficiency virus. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v.2, p.570-5, 1989.
25. SILLMAN, F. H., SEDLIS, A. Anogenital papillomavirus Infection and neoplasia in immunodeficient women: an update. **Dermatol. Clin.**, v.9, p.353-69, 1991.
-

26. SILLMAN, F. H., SEDLIS, A., BOYCE, J. G. A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of Topical 5-fluoracil. **Obstet. Gynecol.**, v.40, p.190-220, 1985.
27. SPINILLO, A., CAPUZZO, E., TENTI, P., SANTOLO, A., PIAZZI, G., IASCI, A. Adequacy of screening cervical cytology among human immunodeficiency virus-seropositive women. **Gynecol. Oncol.**, v.69, p.109-13, 1998.
28. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA . **Manual de normas e rotinas em patologia do trato genital inferior em colposcopia.** 1999
29. SUN, X-W., KUHN, L., ELLERBROCK, T.V., CHIASSON, M.A., BUSH, T.J., WRIGHT JR, T.C. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. **N. Engl. J. Med.**, v.337,p.1343-9, 1997.
30. TWEDDEL, G., HELLER, P., CUNNANE, M., MULThaupt, H., ROTH, K. The correlation between HIV seropositivity, cervical dysplasia and HPV subtypes 6/11, 16/18, 31/33/35. **Gynecol. Oncol.**, v. 52, p.161-4, 1994.
-

31. VERMUND, S. H., KELLEY, K. F., KLEIN, R. S. *et al.* High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.165, p. 392-400, 1991.
32. WRIGHT, T. C., Papillomavirus infection and neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. **New developments in cervical cancer screening and prevention.** New York - USA. Ed. Franco e Monsonogo, 1997. P.131-43.,
33. WRIGHT, T. C., ELLERBROCK, T. V., CHIASSON, M. E., SUN, X., VANDERVANTER, N. New York Cervical Disease Study. Cervical Intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smear. **Obstet. Gynecol.**, v.84, p.591-7, 1994.
34. WRIGHT, T.C., MOSCARELLI, R.D., DOLE, P., ELLERBROCK, T.V., CHIASSON, M.A., VANDEVANTER, N. Significance of mild cytologic atypia in women infected with human immunodeficiency virus. **Obstet. Gynecol.**, v.87, p.515-9, 1996.
-

Anexos

- ANEXO A -

PACIENTES HIV POSITIVO

PACIENTE HIV POSITIVO	IDADE	COR	GRAU DE INSTRUÇÃO	TABAGISMO	COITARCA	Nº DE PARCEIROS SEXUAIS	PARIDADE	DISPLASIA CERVICAL
01	25	b	1º grau completo	n	18	40	02	Negativo
02	36	n	1º grau completo	n	25	01	02	Negativo
03	27	p	1º grau incompleto	n	17	06	03	NIC-I
04	29	b	1º grau incompleto	n	15	04	02	NIC-I
05	35	b	2º grau completo	s	22	03	01	Negativo
06	49	b	1º grau incompleto	n	19	02	03	NIC-II
07	38	b	1º grau incompleto	n	18	07	02	Negativo
08	29	b	ignorado	n	15	inúmeros	03	Negativo
09	25	p	1º grau incompleto	s	14	03	04	NIC-I
10	36	n	1º grau incompleto	s	14	inúmeros	05	Negativo
11	35	b	ignorado	n	ignorado	inúmeros	05	Negativo
12	24	p	1º grau incompleto	n	14	inúmeros	01	Negativo
13	22	b	ignorado	s	16	05	02	NIC-I
14	35	n	1º grau incompleto	n	19	02	03	Negativo
15	35	b	1º grau incompleto	n	18	01	02	NIC-I
16	22	b	1º grau incompleto	s	15	04	03	Negativo
17	23	b	2º grau completo	s	15	10	0	Negativo
18	22	p	1º grau incompleto	n	17	01	03	Negativo
19	27	b	1º grau incompleto	n	14	10	03	Negativo
20	18	b	1º grau incompleto	s	13	inúmeros	0	Negativo
21	26	b	1º grau incompleto	n	18	01	04	NIC-I
22	55	p	analfabeta	s	14	04	10	Negativo
23	21	b	1º grau incompleto	s	14	07	02	Negativo
24	31	b	1º grau incompleto	n	17	10	01	Negativo
25	32	b	1º grau incompleto	s	10	inúmeros	04	Negativo
26	30	b	3º grau completo	n	19	06	01	Negativo
27	27	b	2º grau completo	s	18	01	01	Negativo
28	18	b	ignorado	ignorado	14	inúmeros	01	NIC-I
29	38	b	2º grau completo	n	17	04	03	Negativo
30	38	p	1º grau incompleto	n	20	03	02	Negativo
31	36	p	2º grau completo	n	17	03	02	NIC-I
32	33	b	ignorado	n	24	05	01	NIC-I
33	21	p	1º grau incompleto	s	14	04	02	NIC-I
34	41	p	1º grau incompleto	n	19	05	05	NIC-II
35	20	p	1º grau incompleto	n	15	03	03	NIC-I
36	34	b	ignorado	s	19	10	02	Negativo
37	33	b	ignorado	n	15	05	02	Negativo
38	29	b	2º grau completo	n	17	04	02	NIC-III
39	34	b	1º grau incompleto	n	19	04	03	NIC-I
40	33	b	1º grau incompleto	s	16	inúmeros	02	Negativo
41	45	b	1º grau incompleto	n	18	02	05	NIC-I
42	28	b	1º grau incompleto	n	12	10	01	Negativo
43	28	p	1º grau incompleto	n	15	02	02	NIC-I
44	48	b	1º grau completo	s	17	inúmeros	02	Negativo
45	31	b	ignorado	n	12	10	02	Negativo
46	38	b	ignorado	n	19	01	01	NIC-I
47	32	b	2º grau incompleto	s	12	20	04	Negativo
PACIENTE	IDADE	COR	GRAU DE	TABAGISMO	COITARCA	Nº DE	PARIDADE	DISPLASIA

HIV POSITIVO			INSTRUÇÃO			PARCEIROS SEXUAIS		CERVICAL
48	32	b	ignorado	ignorado	18	ignorado	02	NIC-I
49	34	b	1º grau incompleto	n	20	06	01	Negativo
50	24	b	1º grau incompleto	n	17	03	05	Negativo
51	35	b	ignorado	n	19	04	04	Negativo
52	41	n	1º grau incompleto	n	15	10	04	Negativo
53	25	p	1º grau incompleto	n	14	03	02	Negativo
54	38	b	1º grau incompleto	n	16	06	02	Negativo
55	36	b	1º grau incompleto	s	17	03	0	Negativo
56	33	b	3º grau incompleto	n	20	01	02	Negativo
57	32	n	2º grau completo	n	24	05	01	Negativo
58	36	b	2º grau completo	N	23	09	02	Negativo
59	23	n	1º grau incompleto	n	17	02	04	Negativo
60	36	b	ignorado	n	14	06	01	Negativo
61	18	b	1º grau incompleto	s	13	inúmeros	01	NIC-I
62	29	b	3º grau completo	n	18	02	01	Negativo
63	31	b	1º grau incompleto	n	15	02	03	Negativo
64	27	b	1º grau incompleto	n	12	10	03	Negativo
65	24	b	1º grau incompleto	n	15	inúmeros	01	Negativo
66	32	b	3º grau completo	n	21	04	03	Negativo
67	40	n	2º grau completo	s	15	inúmeros	04	Negativo
68	25	n	1º grau completo	n	15	04	05	Negativo
69	27	p	1º grau incompleto	n	12	inúmeros	03	Negativo
70	34	b	1º grau incompleto	n	16	10	05	Negativo
71	44	p	1º grau incompleto	s	11	05	03	Negativo
72	31	b	1º grau incompleto	n	17	02	02	Negativo
73	23	b	1º grau incompleto	ignorado	16	03	02	Negativo
74	33	b	2º grau incompleto	s	17	20	02	NIC-III
75	30	p	ignorado	n	13	ignorado	03	Negativo
76	26	b	2º grau incompleto	s	17	15	03	NIC-I
77	27	n	2º grau incompleto	n	18	01	0	Negativo
78	45	b	1º grau incompleto	s	16	05	01	NIC-III
79	33	b	2º grau incompleto	n	18	05	02	Negativo
80	19	b	1º grau incompleto	s	13	inúmeros	02	Negativo
81	21	b	2º grau incompleto	s	16	10	0	Negativo
82	13	b	1º grau incompleto	n	11	01	0	Negativo
83	33	b	2º grau completo	n	16	04	03	Negativo
84	27	p	1º grau incompleto	n	16	inúmeros	02	Negativo
85	27	p	1º grau incompleto	n	12	10	03	NIC-I
86	24	p	1º grau incompleto	ignorado	13	inúmeros	03	Negativo

PACIENTES HIV NEGATIVO

PACIENTE HIV NEGATIVO	IDADE	COR	GRAU DE INSTRUÇÃO	TABAGISMO	COITARCA	Nº DE PARCEIROS SEXUAIS	PARIDADE	DISPLASIA CERVICAL
01	20	b	1º grau incompleto	n	17	04	0	Negativo
02	23	b	2º grau completo	n	14	04	02	Negativo
03	18	n	1º grau incompleto	s	13	inúmeros	01	Negativo
04	22	b	1º grau incompleto	n	14	inúmeros	0	Negativo
05	31	b	2º grau completo	s	19	02	02	Negativo
06	31	b	2º grau completo	n	23	02	01	Negativo
07	49	b	1º grau completo	ignorado	13	05	02	Negativo
08	27	b	2º grau incompleto	n	19	04	01	Negativo
09	32	p	1º grau completo	s	20	06	0	Negativo
10	18	b	1º grau incompleto	n	15	01	01	Negativo
11	19	b	2º grau completo	s	16	inúmeros	0	Negativo
12	23	b	2º grau incompleto	s	17	06	0	Negativo
13	34	b	1º grau incompleto	n	14	02	04	Negativo
14	30	b	1º grau incompleto	s	15	inúmeros	02	Negativo
15	29	p	analfabeta	s	13	inúmeros	06	Negativo
16	22	n	1º grau incompleto	s	15	inúmeros	01	Negativo
17	21	n	1º grau incompleto	n	14	inúmeros	04	Negativo
18	25	b	1º grau incompleto	n	13	03	02	Negativo
19	23	p	1º grau incompleto	s	11	04	01	Negativo
20	19	n	2º grau incompleto	n	16	02	0	Negativo
21	39	b	1º grau completo	s	19	20	02	Negativo
22	34	b	1º grau incompleto	n	19	10	04	Negativo
23	42	p	analfabeta	n	18	01	08	Negativo
24	20	b	ignorado	n	15	inúmeros	01	Negativo
25	25	b	ignorado	s	16	05	02	Negativo
26	21	b	ignorado	n	19	02	0	Negativo
27	34	p	ignorado	s	18	01	02	Negativo
28	47	b	ignorado	s	18	10	03	Negativo
29	19	i	ignorado	s	16	05	0	Negativo
30	45	p	1º grau completo	n	22	01	03	Negativo
31	41	p	analfabeta	s	15	03	06	Negativo
32	33	n	analfabeta	s	14	03	02	Negativo
33	54	b	1º grau incompleto	n	17	02	05	Negativo
34	28	n	2º grau completo	n	16	06	02	Negativo
35	32	p	1º grau incompleto	n	14	05	03	Negativo
36	22	b	1º grau incompleto	n	18	01	01	Negativo
37	31	p	analfabeta	n	ignorado	inúmeros	04	Negativo
38	39	b	1º grau incompleto	n	15	01	03	Negativo
39	37	b	ignorado	s	20	10	03	Negativo
40	20	b	ignorado	n	14	03	02	Negativo
41	37	b	ignorado	s	21	03	04	Negativo
42	19	b	1º grau incompleto	n	13	04	02	Negativo
43	59	b	analfabeta	s	18	01	0	Negativo
44	48	b	1º grau incompleto	n	18	01	03	Negativo
45	35	b	2º grau completo	n	20	03	02	Negativo
46	19	b	1º grau incompleto	n	14	06	01	Negativo
47	21	b	2º grau completo	n	16	08	0	Negativo
48	33	b	1º grau completo	n	16	06	02	Negativo
PACIENTE HIV	IDADE	COR	GRAU DE INSTRUÇÃO	TABAGISMO	COITARCA	Nº DE PARCEIROS	PARIDADE	DISPLASIA CERVICAL

NEGATIVO				SEXUAIS				
49	32	n	1º grau incompleto	n	17	04	03	Negativo
50	24	p	1º grau incompleto	n	15	04	02	Negativo
51	45	b	1º grau incompleto	n	28	02	02	Negativo
52	21	b	2º grau completo	n	20	02	0	Negativo
53	18	b	1º grau completo	n	15	inúmeros	0	Negativo
54	37	p	1º grau incompleto	n	17	03	03	Negativo
55	40	n	1º grau incompleto	n	19	01	03	Negativo
56	20	b	2º grau completo	s	16	10	0	Negativo
57	20	p	2º grau completo	n	17	02	0	Negativo
58	34	b	2º grau incompleto	n	23	01	01	Negativo
59	26	b	1º grau incompleto	n	18	02	01	Negativo
60	15	p	1º grau completo	n	15	01	0	Negativo
61	27	p	1º grau incompleto	n	19	inúmeros	03	Negativo
62	22	b	1º grau incompleto	n	15	05	03	Negativo
63	15	p	1º grau incompleto	n	14	03	0	Negativo
64	40	b	analfabeta	n	22	04	03	Negativo
65	34	n	1º grau incompleto	s	17	01	03	Negativo
66	22	b	2º grau incompleto	s	16	05	01	Negativo
67	32	b	1º grau incompleto	n	20	01	02	Negativo
68	49	b	1º grau incompleto	n	18	01	06	Negativo
69	49	b	1º grau incompleto	n	15	05	05	Negativo
70	22	b	2º grau completo	n	16	01	01	Negativo
71	35	b	1º grau incompleto	s	15	03	01	Negativo
72	39	p	1º grau completo	s	15	06	02	Negativo
73	33	b	1º grau incompleto	s	14	01	02	Negativo
74	46	n	1º grau incompleto	n	18	03	03	Negativo
75	28	b	3º grau completo	n	16	08	01	Negativo
76	32	p	1º grau incompleto	n	16	03	03	Negativo
77	29	b	ignorado	ignorado	17	ignorado	03	Negativo
78	24	p	2º grau incompleto	s	15	inúmeros	02	Negativo
79	22	p	2º grau completo	s	18	inúmeros	0	Negativo
80	31	n	2º grau completo	n	20	02	0	Negativo
81	24	p	analfabeta	n	22	ignorado	0	Negativo
82	15	b	ignorado	n	14	01	0	NIC-I
83	15	n	1º grau incompleto	n	14	01	01	NIC-I
84	21	n	3º grau incompleto	n	18	01	0	NIC-I
85	17	b	1º grau incompleto	s	16	02	0	Negativo
86	28	n	1º grau completo	n	18	05	03	Negativo

**- ANEXO C –
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

CAMPUS DE BOTUCATU

FACULDADE DE MEDICINA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

BOTUCATU, SP - Rubião Júnior - Cep 18.618-970 - PAIX ☎ (014) 821-2121 - RAMAL 2258 - FAX (014) 821-4691 - TELEX 0142107

Botucatu, 02 de outubro de 2.000

Of. nº 359/2000-CEP
MVCR/asc

Prezado Senhor,

De Ordem da Senhora Presidente deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa intitulado **“Prevalência da Neoplasia intra-epitelial cervical em mulheres soropositivas para o vírus da Imunodeficiência Humana”** de autoria de Orlando Monteiro Junior, orientada por Vossa Senhora, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 02/10/2000.

Sendo só para o momento, aproveito o ensejo para renovar os protestos de elevada estima e distinta consideração.

**Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP**

**Ilustríssimo Senhor
Prof.Dr. Paulo Traidman
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina de Botucatu**