

LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS DE ALTO GRAU EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV

HIGH-GRADE CERVICAL INTRAEPITHELIAL LESIONS AMONG HIV INFECTED PATIENTS

Ricardo JO Silva¹, Aldo FF Reis², Fábio B Russomano³, Susana CAV Fialho⁴,
Beatriz Grinsztejn⁵, Maria José PM Athayde⁶

RESUMO

Introdução: O mecanismo através do qual a infecção pelo HIV aumenta a incidência de neoplasias não está bem esclarecido. Os tumores de células escamosas, embora fortemente associados à infecção, não são, em sua totalidade, considerados como definidores de aids. Apenas o carcinoma cervicouterino é assim classificado. **Objetivo:** Estudar a prevalência de lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau e a influência de variáveis clínicas, laboratoriais e comportamentais em pacientes infectadas pelo HIV. **Métodos:** De um total de 420 pacientes infectadas pelo HIV atendidas em serviços públicos de saúde no Rio de Janeiro, entre 1996 e 2000, 354 formaram o banco de dados consolidado para análise. A colposcopia foi realizada sistematicamente em todas as pacientes. A presença de lesão intra-epitelial cervical de alto grau (HSIL) foi cotejada com variáveis disponíveis e de interesse clínico. O diagnóstico de lesão de alto grau foi obtido em espécimes analisadas à histopatologia, quando eram observados os aspectos colpocitológicos de padrão B, C e alguns achados de padrão E da classificação colposcópica de Roma (1990). **Resultados:** A prevalência de lesões de alto grau foi de 7,9%. Na análise multivariada mostraram-se significativos: contagem de CD4 abaixo de 350 células/mm³ OR = 2,62 [IC 95% 1,13 – 6,10], hábito de fumar OR = 2,72 [IC 95% 1,20 – 6,21] e a idade abaixo de 33 anos OR = 2,56 [IC 95% 1,10 – 5,96]. **Conclusão:** É alta a prevalência de lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau em pacientes infectadas pelo HIV. A imunodeficiência, o hábito de fumar e a idade abaixo de 33 anos foram variáveis associadas à presença dessas lesões.

Palavras-chave: lesão intra-epitelial cervical de alto grau, HIV

ABSTRACT

Introduction: It has not been demonstrated yet how HIV infection increases cancer's incidence. Although squamous cell carcinoma is strongly associated to infection, only cervical cancer can be classified as aids definer. **Objective:** To study the prevalence of high-grade cervical intraepithelial lesions and the influence of clinical, laboratorial and behavioral variables in HIV infected patients. **Methods:** From a total of 420 patients infected by HIV assisted in public healthcare institutions from 1996 to 2000, 354 attended the data system for analysis. The colposcopy was systematically made in all patients. The presence of high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) was compared with available variables. The high-grade lesions diagnosis was obtained in material analysed in histopathology while some colposcopic aspects of B, C patterns and some E pattern (Roma colposcopic classification, 1990) were being observed. **Results:** The prevalence of high-grade lesions was 7.9%. The variables that were significant in the multivariate analysis were: CD4 lower than 350 cel/mm³ OR = 2.62 [CI 95%: 1.13-6.10], tabagism OR = 2.72 [CI 95%: 1.2-6.21] and age lower than 33 years old OR = 2.56 [CI 95%: 1.1-5.96]. **Conclusion:** It is high the prevalence of high-grade cervical intraepithelial lesions in patients infected by HIV. Immunodeficiency, tabagism and age lower than 33 years old were the variables associated to the presence of these lesions.

Keywords: high-grade cervical intra-epithelial lesions, HIV

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 15(4): 22-26, 2003

INTRODUÇÃO

O mecanismo através do qual a infecção pelo HIV aumenta a incidência de neoplasias não está bem esclarecido.

A imunossupressão não relacionada ao HIV tem sido associada ao desenvolvimento de tumores no trato genital inferior. Pacientes transplantados, em uso de drogas imunossupressoras, tais como prednisona e azathioprina, têm demonstrado aumento do risco em 30 a 100 vezes, incluindo aí os tumores escamosos do colo uterino, vulva, vagina e ânus¹.

Russomano *et al.* (1989)² verificaram prevalência de 21,24% de CIN nas pacientes em tratamento de doenças do tecido con-

juntivo, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da UFRJ.

Os tumores de células escamosas, embora fortemente associados à infecção, não são, em sua totalidade, considerados como definidores de aids. Apenas o carcinoma cervicouterino é assim classificado.

A associação entre o vírus da imunodeficiência humana e as neoplasias do colo uterino começou a ser relatada no final dos anos 80.

Em 1987, Bradbeer³ relata casos de onze mulheres infectadas em que a colpocitologia oncótica evidenciava anormalidades sugestivas de neoplasia. Esta comunicação é reconhecida como a primeira publicação a sugerir o maior risco de desenvolvimento de neoplasias epiteliais cervicais. Dos onze casos relatados, nove tiveram o diagnóstico histológico de CIN.

Em 1988, Provencher *et al.*⁴ compararam os exames colpocitológicos de mulheres infectadas pelo HIV com os de não-infectadas. Encontraram 63% de exames anormais dentre as infectadas contra, apenas, 5% nas não-infectadas. Justifica-se a alta preva-

¹ Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ e Hospital PRÓ-MATRE

² Faculdade de Medicina de Campos

³ Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ

⁴ Hospital Antonio Pedro – UFF

⁵ Hospital Evandro Chagas – FIOCRUZ

⁶ Hospital PRÓ-MATRE

lência nesse estudo, pelo amplo critério de caracterização de anormalidades citológicas, incluindo alterações consideradas reativas a processos inflamatórios bacterianos ou virais.

Em 1988, Maiman *et al.*⁵ reportaram a prevalência de cerca de 10% de infectadas pelo HIV em pacientes atendidas em clínica de colposcopia no Brooklin, na cidade de Nova Iorque, contrastando com 2% em pacientes obstétricas da mesma população do bairro. Em 1990, os mesmos autores reportaram uma série de casos de câncer do colo uterino em pacientes infectadas, cuja evolução levava ao óbito, em média, no período de dez meses. Uma das pacientes, com apenas 16 anos de idade, já apresentava câncer invasor no estágio IIIB.

Como consequência dessas observações o Center for Disease Control and Prevention (CDC), em 1993, classificou na categoria B as displasias moderada e acentuada; e na categoria C o carcinoma invasor do colo, como condições definidoras de aids⁶.

Desde então, cerca de 2,3% dos casos da síndrome, na Europa Ocidental, são definidos pelo câncer do colo⁷.

A avaliação da literatura identifica a imensa maioria dos trabalhos com características de séries de casos ou estudos transversais, o que é natural em se tratando de uma condição recente. As publicações concentraram-se no estudo da prevalência das alterações cito ou histológicas, no desempenho dos métodos diagnósticos, especialmente a citologia, nas infecções associadas, como o HPV e o herpesvírus, nos fatores de risco associados, nos aspectos imunológicos e no prognóstico das lesões.

Poucas e recentes são as publicações com desenho capazes de avaliar adequadamente a incidência e a evolução dessas neoplasias.

Estudos com melhor delineamento e casuística foram publicados no final da década passada.

Six *et al.* (1998)⁸ estudaram a prevalência e a incidência das lesões epiteliais escamosas, comparando pacientes soropositivas para o HIV (271) às soronegativas (171). As pacientes foram recrutadas em clínicas de DST, doenças infecciosas ou ainda de consultórios privados, na França e Guiana Francesa, no período de 1993 a 1995. O diagnóstico de entrada era feito pela colpocitologia, repetida aos seis e aos doze meses. A prevalência de SIL (lesões intra-epiteliais escamosas) foi de 7,5% nas não-infectadas e de 31,3% nas infectadas. A incidência observada foi de 4,9% nas não-infectadas e 27% nas infectadas.

A alta incidência no curto período, talvez possa ser atribuída ao critério diagnóstico de entrada, pois a citologia apresenta considerável percentual de falsos negativos.

Delmas *et al.* (2000)⁹ seguiram, no período de 1993 a 1998, 485 mulheres HIV positivo, atendidas em clínicas de DST, de ginecologia, de doenças infecciosas ou de tratamento de usuários de drogas em 12 países europeus. O seguimento médio foi de dois anos. Nessa coorte foram incluídas pacientes com infecção pelo HIV detectada há menos de dois anos. Em 70,9%, a transmissão do HIV foi atribuída ao contato heterossexual. A prevalência de SIL foi de 24,2%. A incidência cumulativa foi de 23,6% aos 12 meses e de 29,5% aos 18 meses.

Nesse estudo nota-se prevalência menor do que a detectada por Six *et al.* (1998)⁸. Embora considerando a fragilidade do diagnóstico citológico, aqui também utilizado, deve ser valorizado o critério de inclusão, restringindo a infecção a período menor que dois anos. Nesse estudo, 21% das pacientes contavam com

contagem CD4 menor que 200 céls/mm³, enquanto no de Six *et al.* esse percentual atingia 30% das mulheres examinadas.

Ellerbrock *et al.* (2000)¹⁰ analisando coorte de pacientes cadastradas em clínicas de DST (Doenças Sexualmente Transmissíveis) ou de tratamento para usuários de drogas, no período de 1991 a 1996, comparou a incidência de SIL entre 328 mulheres infectadas pelo HIV e 325 não-infectadas. No momento da inclusão, todas as pacientes eram submetidas à colpocitologia, cervicografia e colposcopia, que orientava a biópsia quando indicada. Os testes foram repetidos a cada seis meses, por um período médio de 30 meses. Nas pacientes infectadas, a incidência cumulativa foi de 20% contra 5% nas não-infectadas. Essas lesões foram confirmadas por histopatologia. Em análise univariada, demonstraram-se significantes: a idade menor que 37 anos, a idade da primeira relação sexual abaixo dos 16 anos e a infecção persistente pelo HPV.

A menor incidência verificada nesse estudo é justificada pelo maior rigor na identificação inicial das lesões intra-epiteliais, minimizando a possibilidade de falsos negativos na citologia de entrada.

Nos países desenvolvidos da América do Norte e da Europa nota-se, claramente, o aumento da prevalência do câncer do colo nas pacientes infectadas. Nos Estados Unidos, a chance de desenvolvimento do carcinoma invasor é cinco a seis vezes maior^{11,12}.

Nos países do norte da Europa existem programas bastante consistentes de detecção das lesões do colo uterino, bem como estreito acompanhamento das pacientes infectadas. Resulta, pois, que embora ocorra maior prevalência de lesões intra-epiteliais, essas são tratadas precocemente e a incidência do carcinoma invasor não sofre grande modificação¹³. Já nos países do sul da Europa são encontrados os mais significativos registros da associação. Na Itália, França e Espanha o risco de detecção do carcinoma entre pacientes HIV positivo é de 13 a 18 vezes maior que nas HIV negativo^{14,15,16}.

Em resumo, a magnitude do risco é tanto maior quanto menor for a prevalência do câncer do colo na população estudada e pior for a política de rastreamento e intervenção nas lesões precursoras¹⁷.

OBJETIVO

Estudar a prevalência de lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau e a influência de variáveis clínicas, laboratoriais e comportamentais em pacientes infectadas pelo HIV.

MÉTODOS

De um total de 420 pacientes infectadas pelo HIV atendidas em serviços públicos de saúde no Rio de Janeiro, entre 1996 e 2000, 354 formaram o banco de dados consolidado para análise.

A colposcopia foi realizada sistematicamente em todas as pacientes. A presença de lesão intra-epitelial cervical de alto grau (HSIL) foi cotejada com variáveis disponíveis e de interesse clínico.

O desfecho da lesão de alto grau foi obtido em espécimes analisadas à histopatologia, quando eram observados os aspectos

colpocitológicos de padrão B, C e alguns achados de padrão E da classificação colposcópica de Roma (1990).

A análise foi primeiramente realizada através do cotejamento de cada variável contra o desfecho de interesse. Em seguida foi construído um modelo logístico, a partir das variáveis com significância estatística.

A estratégia de construção do modelo logístico seguiu o procedimento *stepwise-backward* manual do modelo completo, sendo retiradas, uma a uma, as variáveis com menor significância, e/ou relevância, até se chegar ao modelo desejado. As variáveis foram mantidas no modelo quando o nível de significância era inferior a 0,05 após sua inclusão. O nível de significância associado a cada variável, nesses modelos, foi estimado pela razão de log-verossimilhança, através da comparação entre o modelo com todas as variáveis e os demais modelos, obtidos com a remoção de uma variável por vez.

RESULTADOS

Dado o interesse pela predição (explicação) dos casos mais graves, foi realizada análise de um subgrupo da população de estudo, formada de pacientes com lesões cervicais de alto grau. Seguindo a mesma metodologia, foram submetidos os dados a análises bivariadas, tendo como variável dependente a lesão epitelial de alto grau e, como independentes, as seguintes variáveis: idade < 33 anos, tabagismo, número de parceiros sexuais > 7, contagem de CD4 < 350 céls/mm³ e presença de lesões intra-epiteliais da vulva. Uma vez efetivadas as análises, ficou demonstrado que a variável idade < 33 anos e o número de parceiros sexuais, acima de sete, não se associaram com o desfecho. Por outro lado, ficou evidenciado que mulheres com idade inferior a 33 anos, que se declararam fumantes e possuíam nível de CD4 inferior a 350 céls/mm³, apresentaram associação significativa

com a presença de lesão intra-epitelial de alto grau (**Tabela 1**). Estes resultados se confirmaram, quando da aplicação do modelo logístico (**Tabela 2**).

O propósito usual da análise multivariada é compreender quais importantes são as variáveis independentes, tanto individual quanto conjuntamente, para explicar a modificação da variável dependente. Além disso, os métodos de análise multivariada produzem coeficientes que permitem estimar a força da associação entre as variáveis independentes (os fatores explicativos) e a variável dependente (o desfecho de interesse), de uma maneira muito peculiar, de modo que a estimativa de associação obtida dos coeficientes dos modelos multivariados seja mais válida do que a dos modelos bivariados, uma vez que foram obtidas, levando-se em conta as demais variáveis.

DISCUSSÃO

Ao estudarmos a prevalência de uma condição associada à atividade sexual em amostra formada por mulheres que freqüentam clínicas de DST (como a maior parte dos estudos norte-americanos), é esperada uma freqüência aumentada. Da mesma forma, se as lesões cervicouterinas estão associadas à infecção pelo HIV, é provável que a prevalência seja maior em indivíduos infectados há mais tempo.

Outra limitação desses estudos, incluindo este, são os diferentes métodos de aferição (diagnóstico) das lesões cervicais.

Por motivos éticos não se poderia utilizar a remoção de todo o tecido cervical e submetê-lo a exame histológico seriado, o que seria o padrão-ouro para a detecção de lesões.

Não obstante a probabilidade de subestimar a prevalência, entendemos que a utilização da citologia somada à colposcopia e à biópsia orientada constituem a melhor metodologia disponível para a investigação.

Tabela 1 – Distribuição das variáveis do subgrupo da população estudada, segundo análise bivariada, tendo como desfecho a ocorrência de lesão epitelial cervical de alto grau em portadoras do HIV.

Variáveis	Lesão intra-epitelial de alto grau				Total	Razão de chances	Razão de chances (IC 95%)	p
	Sim		Não					
	Fator presente	Fator ausente	Fator presente	Fator ausente				
Idade < 33 anos	19	9	150	176	354	2,48	1,02-6,16	0,0430
Tabagismo	18	10	115	187	330	2,93	1,22-7,14	0,0123
> 7 parceiros	9	19	103	216	347	0,99	0,40-2,43	0,8453
CD4 < 350	19	9	150	173	351	2,43	1,01-6,06	0,0478
Lesão epitelial vulvar	13	15	123	200	351	1,41	1,60-3,28	0,5043

p = 0,05 = significativo

Tabela 2 – Distribuição das variáveis do subgrupo da população estudada, segundo análise multivariada (modelo final), tendo como desfecho a ocorrência de lesão intra-epitelial de alto grau, em portadoras do HIV (taxa de acerto de 91,38%).

Variável	β	Razão de chances	Razão de chances (IC 95%)	p
Idade < 33 anos	0,9421	2,56	1,10-5,96	0,0287
Tabagismo	1,0005	2,72	1,20-6,21	0,0163
CD4 < 350	0,9661	2,62	1,13-6,10	0,0248

p = 0,05 = significativo

A idade, estudada como variável de risco neste trabalho, assume importância maior na medida em que, ao contrário da esperada correlação linear entre o seu aumento e a prevalência das lesões do epitélio cervicouterino, aqui observamos o revés.

A idade menor que 33 anos, mediana da amostra, mostrou-se como fator de risco tanto para o desfecho mais abrangente de lesão intra-epitelial escamosa, quanto no subgrupo das lesões de alto grau.

Podemos relacionar nossos resultados à tendência observada na incidência do câncer do colo, e de suas lesões precursoras, ao aumento da prevalência do HPV, em especial, nas pacientes infectadas pelo HIV.

A tendência de maior risco de lesões intra-epiteliais em pacientes mais jovens coincide com a opinião dos autores que consideram o aparecimento de lesões neoplásicas, especialmente as de alto grau, como conseqüentes à integração precoce do DNA viral ao genoma da célula hospedeira, no colo uterino, sem necessariamente se ter iniciado pelo “estágio” de displasia leve ou lesão de baixo grau. A integração precoce seria conseqüente à diminuição da capacidade imunológica e a possível atuação de outros oncôgenos¹⁸.

Com relação ao tabagismo, presente em 40% das pacientes, optamos pelo critério de aferir o uso atual do tabaco, não considerando o seu uso no passado, nem a quantidade de cigarros. Esta variável mostrou-se significativa na análise univariada ($p < 0,01$), mantendo-se no modelo multivariado (0,013), tanto na análise contra o desfecho mais abrangente, quanto para a explicação das lesões de alto grau.

Esse resultado está de acordo com os estudos que apontam o fumo como oncôgeno para o epitélio cervical^{19,20}.

O estado imunológico foi analisado através da contagem dos linfócitos T CD4, células-alvo do HIV e principal parâmetro laboratorial de acompanhamento da infecção. Nossa amostra contou com 67,4% de pacientes com contagem abaixo de 500 céls/mm³, 48,1% abaixo de 350 céls/mm³ e 24,8% abaixo de 200 céls/mm³. São considerados valores normais os acima de 500 céls/mm³.

Classicamente, os pontos de corte para a tomada de decisões clínicas ou estadiamento da doença são 500 e 200 céls/mm³. Contudo, considera-se hoje, como parâmetro indicativo de início de terapia anti-retroviral, a contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 350 céls/mm³²¹.

Em nosso material, tanto a categoria abaixo de 500, quanto abaixo de 350 céls/mm³, demonstraram associação com o desfecho.

Esses resultados, além da plausibilidade biológica, encontram concordância com outros estudos. Wright Junior *et al.* (1994)²² verificaram OR = 2,67 [IC 95%: 1,19-5,99] para níveis de CD4 inferiores a 200 céls/mm³. Delmas *et al.* (2000)⁹ também verificaram OR = 2,4 [IC 95%: 1,2-4,7] em análise de prevalência de lesões intra-epiteliais, o que também verificaram com relação à incidência dessas lesões (RR = 1,9). Na amostra de Six *et al.* (1998)⁸ tanto as pacientes com contagem entre 500 e 200 céls/mm³, quanto aquelas com níveis abaixo de 200 céls/mm³ demonstraram maior razão de chances para lesão intra-epitelial, respectivamente, OR = 3,4 [IC 95%: 1,4-8,3] e OR = 4,4 [IC 95%: 1,7-11,4].

Note-se que seis dos 28 casos (21,4%) com diagnóstico histológico de lesão de alto grau, o laudo citológico foi normal ou inflamatório.

Esses resultados reforçam as críticas ao rastreamento, exclusivamente citológico, das lesões do epitélio cervicouterino em pacientes infectadas pelo HIV.

CONCLUSÃO

É alta a prevalência de lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau em pacientes infectadas pelo HIV. A imunodeficiência, o hábito de fumar e a idade abaixo de 33 anos foram variáveis associadas à presença dessas lesões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PENN I. Cancers of the anogenital in renal transplant recipients. *Cancer*, New York, v. 58, n.3, p.611-616, Aug. 1986.
- RUSSOMANO FB *et al.* Fatores envolvidos na associação lúpus eritematoso-neoplasia cervical. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v.11, n.12, p.238-242, dec. 1989.
- BRADBEER C. Is infection with HIV a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia? *Lancet*, London, v.2, n.8570, p.1277-1278, Nov. 1987.
- PROVENCHER D *et al.* HIV status and positive papanicolaou screening: identification of high-risk populations. *Gynecologic Oncology*, New York, v.31, n.1, p.184-190, Sep. 1988.

5. *et al.* Prevalence of human immunodeficiency virus in a colposcopy clinic. *Journal of the American Medical Association*, Chicago, v.260, n.15, p.2214-2215, Oct. 1988.
6. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for aids among adolescents and adults, 1993. *MMWR. Recommendations and reports*, Atlanta, v.41, n.RR-17, p.1-19, Dec. 1992.
7. DAL MASO L, SERRAINO D, FRANCESCHI S. Epidemiology of Aids-related tumours in developed and developing countries. *European Journal of Cancer*, Oxford, v.37, n.10, p.1188-1201, July 2001.
8. SIX C et al. Comparative prevalence, incidence and short-term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. *aids*, Philadelphia, v.12, n.9, p.1047-1056, Jun.1998.
9. DELMAS M et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. The European Study Group on natural history of HIV infection in women. *AIDS*, Philadelphia, v.14, n. 12, p. 1775-1784, Aug. 2000.
10. ELLERBROCK TV et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 283, n. 8, p. 1031-1037, Feb. 2000.
11. SELIK RM, RABKIN CS. Cancer death rates associated with human immunodeficiency virus infection in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, Bethesda, v. 90, n.17, p.1300-1302, Sep. 1998.
12. FRISCH M, BIGGAR RJ, GOEDERT JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*, Bethesda, v. 92, n. 18, p.1500-1510, Sep. 2000.
13. DILLNER J. Trends over time in incidence of cervical neoplasia in comparison to trends over time in human papillomavirus infection. *Journal of Clinical Virology*, Amsterdam, v. 19, n.1-2, p. 7-23, Oct. 2000.
14. FRANCESCHI S et al. Risk of cancer other than Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in persons with aids in Italy. Cancer and aids Registry Linkage Study. *British Journal of Cancer*, Edinburgh, v. 78, n. 7, p. 966-970, Oct. 1998.
15. SERRAINO D et al. Risk of invasive cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection. *International Journal of Cancer*, New York, v.82, n.3, p. 334-337, Jul. 1999.
16. MAYANS MV et al. Disproportionate high incidence of invasive cervical cancer as an aids: indicative disease among young women in Catalonia, Spain. *Sexual Transmitted Diseases*, Philadelphia, v. 26, n. 9, p. 500-503, Oct. 1999.
17. SAN JOSÉ S, PALEFSKY J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Research*, Amsterdam, v. 89, n. 2, p. 201-211, Nov. 2002.
18. STOLER MH. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. *International Journal of Gynecological Pathology*, New York, v.19, n.1, p.16-28, Jan. 2000.
19. SASSON IM et al. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 312, n. 5, p. 315-316, Jan. 1985.
20. HELLBERG D et al. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and no-smokers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St.Louis, v.158, n.4, p.910-913, Apr. 1988.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/aids. *Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis*. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.
22. WRIGHT JTC et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. *Gynecologic Oncology*, New York, v. 55, n. 2, p. 253-258, Nov. 1994.

Endereço para Correspondência:

RICARDO JOSÉ DE OLIVEIRA E SILVA

Av. Venezuela, 153 – Praça Mauá, Rio de Janeiro – RJ.

CEP 20081-310

e-mail: superintendencia@promatre.org.br

Recebido em: 15/10/03

Aprovado em: 04/12/03

**Para Ser Ouvido e Respeitado,
Você Tem Que Ser LIDO. ESCREVA.**

**O DST - Jornal Brasileiro de
Doenças Sexualmente Transmissíveis**

chega para mais de 15.000 médicos e profissionais de saúde.
E mais, está nas principais bibliotecas do Brasil.

www.uff.br/dst/