



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS
CURSO DE FARMÁCIA

ÍCARO CAMILO BELMINO GIRÃO

ANÁLISE DOS RESULTADOS DE EXAMES DE PAPANICOLAOU DE MULHERES
ATENDIDAS NO CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA FAMÍLIA (CEDEFAM)
EM FORTALEZA

FORTALEZA

2016

ÍCARO CAMILO BELMINO GIRÃO

**ANÁLISE DOS RESULTADOS DE EXAMES DE PAPANICOLAOU DE MULHERES
ATENDIDAS NO CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA FAMÍLIA (CEDEFAM)
EM FORTALEZA**

Monografia submetida à Coordenação do Curso de Farmácia, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Farmácia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará – UFC.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Rita de Cássia Carvalho Barbosa.

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- G432a Girão, Ícaro Camilo Belmino.
Análise dos resultados de exames de Papanicolaou de mulheres atendidas no Centro de Desenvolvimento da Família (CEDEFAM) em Fortaleza / Ícaro Camilo Belmino Girão. – 2016.
40 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2016.
Orientação: Profa. Dra. RITA DE CÁSSIA CARVALHO BARBOSA.
1. Exame de Papanicolaou. 2. Câncer do colo uterino. 3. Triagem. I. Título.

CDD 615

ÍCARO CAMILO BELMINO GIRÃO

**ANÁLISE DOS RESULTADOS DE EXAMES DE PAPANICOLAOU DE MULHERES
ATENDIDAS NO CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA FAMÍLIA (CEDEFAM)
EM FORTALEZA**

Monografia submetida à Coordenação do Curso de Farmácia, como parte dos requisitos necessários a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará – UFC.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Rita de Cássia Carvalho Barbosa (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dra. Teresa Maria de Jesus Ponte Carvalho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dra. Renata de Sousa Alves
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais, Ivonilde e Alísio.

Ao meu irmão, Iuri.

A minha namorada, Rebeca.

AGRADECIMENTOS

Antes e acima de qualquer coisa, Deus! Que através dos meus pais, me deu a existência e sempre me guiou com saúde e coragem para enfrentar os desafios da vida.

Aos meus pais, Ivonilde e Alísio, por terem me dado o que há de mais precioso: amor, educação e valores humanos básicos como honestidade e humildade.

Ao meu irmão, Iuri, que sempre foi um grande amigo e apoiador de todas as minhas escolhas.

À minha namorada, Rebeca, que caminha comigo desde o ensino médio e sempre me incentivou e amparou nos momentos em que mais precisei.

À todos os meus familiares que sempre me motivam a buscar o melhor.

Aos meus cunhados, Neto e Bianca, formados em ciências da computação, sempre me socorrendo quando meu notebook “pifava”.

À Profa. Dra. Rita de Cássia Carvalho Barbosa, minha orientadora, por todos os conhecimentos transmitidos durante esses dois anos de monitoria e projeto de extensão. Sua orientação e dedicação foram fundamentais para elaboração e conclusão deste trabalho.

À Profa. Dra. Teresa Maria de Jesus, que sempre foi muito solícita e por todos os conhecimentos repassados nas disciplinas de Análises Toxicológicas e Toxicologia Forense.

À Profa. Dra. Renata de Sousa Alves, pela sua paciência e delicadeza na forma como leciona, se tornou uma forte influência na minha carreira.

À todos os professores, que, com certeza, tiveram importante papel na minha formação, não apenas como profissional, mas, também, pessoal.

À todos os amigos e futuros colegas de profissão que conheci durante o curso. Com certeza, nós crescemos juntos!

"Deus não escolhe os capacitados, capacita os escolhidos. Fazer ou não fazer algo só depende de nossa vontade e perseverança".

Albert Einstein

RESUMO

O colo uterino é tanto uma sentinela para infecções potencialmente graves do trato genital superior, quanto um alvo de carcinógenos virais, químicos e outros. A suscetibilidade do trato genital feminino às infecções variam de acordo com a idade e a localização anatômica, assim como o câncer do colo do útero é um importante problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento, e tem uma alta incidência e mortalidade. Embora tenha alta incidência, este câncer apresenta forte potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente, seja por meio de consultas regulares ao ginecologista seja pela realização regular dos exames recomendados (Papanicolaou e Colposcopia) a partir dos 25 anos de idade. Nesse contexto, a análise dos aspectos sócio-demográficos, história ginecológica e aspectos comportamentais, determinam os fatores predisponentes para essas alterações cervico-vaginais. Assim o presente estudo teve como objetivo analisar os resultados citopatológicos, empregados para o rastreamento do câncer do colo do útero, nas mulheres atendidas no Centro de Desenvolvimento da Família (CEDEFAM). Dos 479 laudos analisados, verificou-se que em 75,6% (362 casos) foi constatado algum grau de inflamação e que em 2,7% (13 pacientes) foram observadas alterações celulares sugestivas de pré-malignidades. A frequência majoritária da faixa etária das pacientes evidenciou um grupo jovem, no qual 71,4% das mulheres estão incluídas na faixa etária entre 11 a 42 anos. Nota-se que 69,8% das gestantes apresentaram algum grau de inflamação. Conclui-se que há uma prevalência considerável para processos inflamatórios na amostra estudada, sugerindo que medidas profiláticas devam ser mais frequentemente adotadas com o objetivo de reduzir a ocorrência desses processos, que futuramente poderá levar ao desenvolvimento de processos pré-malignos ou malignos do colo uterino.

Palavras-chave: Exame de Papanicolaou. Câncer do colo uterino. Triagem.

ABSTRACT

The cervix is both a sentinel for potentially serious infection of the upper genital tract as a target viral carcinogens, chemicals and others. The susceptibility of the female genital tract infections vary according to age and anatomical location, as well as cervical cancer is a major public health problem, especially in developing countries, and has a high incidence and mortality. Although high incidence, this cancer shows strong potential for prevention and cure when diagnosed early, either through regular visits to the gynecologist is the regular holding of the recommended tests (Pap smear and colposcopy) from 25 years of age. In this context, the analysis of socio-demographic factors, gynecologic history and behavioral aspects, determine the predisposing factors for these cervicovaginal changes. Thus the present study aimed to analyze the cytological results, used for the screening of cervical cancer in women treated at the Family Development Center (CEDEFAM). 479 reports the analysis, it was found that in 75.6% (362 cases) was observed some degree of inflammation, and 2.7% (13 patients) were observed cellular changes suggesting pre-malignancies. The majority frequency of age group of patients showed a young group, in which 71.4% of women are included in the age group between 11-42 years. Note that 69.8% of pregnant women had some degree of inflammation. It is concluded that there is considerable prevalence of inflammatory processes in the sample studied, suggesting that preventive measures should be more often adopted in order to reduce the occurrence of these processes, which ultimately could lead to the development of premalignant processes or malignant cervical.

Keywords: Pap smear. Cervical cancer. Screening.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Faixa etária das pacientes atendidas no CEDEFAM	26
Gráfico 2 - Inspeção do colo do útero	27
Gráfico 3 - Apanhado geral dos laudos divididos entre negativo para lesão intraepitelial de malignidade (NLM) e alterações de pré-malignidade (L-SIL, H-SIL, ASC-US e ASC-H), segundo o sistema Bethesda, 2001	28
Gráfico 4 – Laudos negativos para citologia oncótica	28
Gráfico 5 – Alterações celulares de pré-malignidade ou malignidade	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Frequência dos diagnósticos dos laudos citopatológicos de acordo com a idade	27
Tabela 2 – Informações obtidas sobre as pacientes gestantes atendidas no CEDEFAM	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado
ASC-H	Células escamosas atípicas que não permite excluir lesão intraepitelial de alto grau
CEDEFAM	Centro de Desenvolvimento da Família
DST	Doença sexualmente transmissível
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papiloma vírus humano
HSIL	Lesão intraepitelial de alto grau
HSV	Herpes simples vírus
IVA	Inspeção visual com ácido acético
LSIL	Lesão intraepitelial de baixo grau
NLM	Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade
<i>G. vaginalis</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
VB	Vaginose Bacteriana
UFC	Universidade Federal do Ceará

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Principais agentes patógenos	15
<i>1.1.1 Gardnerella vaginalis</i>	<i>15</i>
<i>1.1.2 Mobiluncus</i>	<i>16</i>
<i>1.1.3 Candida sp.</i>	<i>17</i>
<i>1.1.4 Trichomonas vaginalis</i>	<i>18</i>
<i>1.1.5 Herpes simplex vírus</i>	<i>18</i>
<i>1.1.6 Papilomavirus Humano (HPV)</i>	<i>19</i>
1.2 Coloração de Papanicolau	19
1.3 Câncer do colo do útero	20
1.4 Diagnóstico de processos inflamatórios cervico-vaginais.....	21
2 OBJETIVOS	24
2.1 GERAL.....	24
2.2 ESPECÍFICO.....	24
3 METODOLOGIA.....	25
3.1 Delineamento do estudo	25
3.2 Local do estudo.....	25
3.3 Seleção da amostra	25
3.4 Parâmetros estudados	25
4 RESULTADOS	27
5 DISCUSSÃO	33
6 CONCLUSÃO.....	35
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	Erro! Indicador não definido.
REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

A constituição do conteúdo vaginal é complexa, incluindo muco cervical, secreções transudadas e células epiteliais escamosas descamadas da mucosa cervico vaginal. O conteúdo, quando fisiológico, é claro, inodoro, viscoso, homogêneo, com pH variando entre 3,5 e 4,5 e não apresenta sinais inflamatórios (presença significativa de neutrófilos). Os constituintes orgânicos principais da secreção vaginal são proteínas, hidratos de carbono e ácidos graxos, que se tornam produtos metabólicos da microbiota bacteriana vaginal (GONÇALVES *et al.*, 2008).

A microbiota vaginal normal é constituída por uma grande variedade de microorganismos, que se modificam durante o processo fisiológico normal de amadurecimento da mulher. Quando há um desequilíbrio nessa microbiota vaginal, pode ocasionar um ambiente favorável para o crescimento de microorganismos patogênicos (OLIVEIRA e SOARES, 2007). Assim, a mesma é variável dentro de certos limites (porque é dinâmica e não estática), e ainda difere em regiões anatômicas da vagina e da cérvice: o orifício externo do colo e o canal cervical inferior apresentam flora semelhante à vaginal, mas o canal cervical superior é estéril, ou contém escassos microorganismos (SILVA, 2004).

Os *Lactobacillus sp* são os organismos predominantes na vaginal normal e constituem um grupo heterogêneo de bactérias encontradas nas secreções cervico-vaginais; responsável pela determinação do pH ácido (4 a 4.5), e que produzem um biofilme natural que reveste toda a mucosa. Esses bacilos inibem a adesão, crescimento e proliferação de outros microorganismos estranhos ao meio vaginal, mediante diferentes mecanismos, incluindo secreção de ácidos orgânicos, produção de substâncias antimicrobianas (peróxido de hidrogênio, bacteriocinas e biossurfactantes) e competição por nutrientes (arginina) e por receptores, no momento da adesão ao epitélio. Portanto, quando ocorre a ausência ou a baixa concentração de *Lactobacillus sp* na microbiota vaginal esta ocorrência leva ao aparecimento de processos patogênicos diversos (OLIVEIRA e SOARES, 2007).

O colo uterino é tanto uma sentinela para infecções potencialmente graves do trato genital superior, quanto um alvo de carcinógenos virais, químicos e outros. A infecção constitui uma das queixas clínicas mais comuns na prática ginecológica. A suscetibilidade do trato genital feminino à inflamação varia de acordo com a idade e a localização anatômica. Em mulheres com idade reprodutiva, o epitélio escamoso

altamente proliferativo da ectocérvice serve como uma excelente barreira contra as lesões. Em crianças e mulheres menopausadas, nas quais o epitélio é geralmente atrófico, essa condição facilita a instalação de reações inflamatórias. O epitélio colunar simples da endocérvice e o endométrio são particularmente suscetíveis a agentes infecciosos, especialmente na presença de ectopia, expondo a mucosa glandular ao agressivo meio vaginal, de pH ácido, e a possibilidade da presença de uma diversificada população de microrganismos, além de eventuais lesões traumáticas. Dispositivos aplicados ao colo com intenção anticoncepcional podem determinar a irritação ao epitélio (TAVARES *et al.*, 2007).

1.1 Principais agentes patógenos

No ambulatório de ginecologia as infecções vaginais constituem um frequente problema. Portanto, reconhecer os agentes envolvidos é de grande interesse clínico, visto que depois dos microrganismos identificados, pode-se tomar uma conduta adequada sobre o tratamento e acompanhamento da paciente (DIEFENTHALER; ZANELLA; COSER, 2012).

1.1.1 *Gardnerella vaginalis*

A *Gardnerella vaginalis* apresenta-se morfológicamente como cocobacilos curtos, Gram-variáveis, pleomórficos, não capsulados, imóveis e anaeróbios facultativos. Uma de suas principais características é a reação Gram-variável que ocorre devido à fina camada de peptidoglicano encontrada na parede celular, podendo corar-se Gram positivo, Gram negativo e/ou Gram-variável (AMARAL, 2006). Pode ser encontrada na microbiota vaginal normal, e por isso sua presença isolada não deve ser usada como indicativo de vaginose, embora seja considerada a principal bactéria associada à vaginose bacteriana (VB) (AMORIM *et al.*, 2003; MOTA *et al.*, 2012).

De acordo com Argenta; Hanchar; Leinig (2011), o aumento descontrolado de bactérias anaeróbias assimila-se ao aumento da produção de enzimas proteolíticas que quebram os peptídeos formando inúmeras aminas voláteis responsáveis pelo odor desagradável (peixe podre) no teste de KOH. Devem-se colocar duas gotas de KOH a 10% no material coletado do fundo-de-saco vaginal por meio de swab de algodão. A impregnação do ambiente com odor desagradável, apesar de subjetiva, é muito clara (GIRALDO *et al.*, 2007).

A vaginose bacteriana ocasiona uma mudança na microbiota vaginal, o que inclui a diminuição e/ou ausência de *Lactobacillus sp* e neutrófilos polimorfonucleares (TRABULSI, 2008). Quando causada por *Gardnerella vaginalis* promove aumento do transudado e descamação de células epiteliais escamosas com apagamento de bordas citoplasmáticas (“clue cells”) que são repletas de *G. vaginalis* ligadas resultantes do aumento do pH (BRANDÃO; TURMERO e ÀVILA, 2010).

A *Gardnerella vaginalis* por si só é capaz de causar vaginose, porém quando associada a outros anaeróbios ou agentes etiológicos conhecidos, os sinais e sintomas tornam-se mais evidentes (NIELSEN *et al.*, 2005). Sua ocorrência predomina entre mulheres com idade reprodutiva, sexualmente ativas, e relacionadas com essa patologia existem alguns fatores predisponentes como idade, etnia, uso de dispositivo intrauterino como método contraceptivo, fumo e comportamento sexual. Mas ainda, um grande número de mulheres com essa infecção apresenta-se assintomática. (DIEFENTHALER; ZANELLA; COSER, 2012); (CHIUCHETTA *et al.*, 2002).

Segundo Leite *et al.*, (2010), a vaginose bacteriana não é considerada uma doença sexualmente transmissível, uma vez que o tratamento do parceiro, embora seja recomendado, parece não trazer benefícios para a mulher. Conforme ainda cita o autor, o propósito do tratamento é aliviar os sintomas, equilibrar a microbiota vaginal fisiológica e extinguir ou diminuir o número das bactérias patogênicas.

1.1.2 Mobiluncus

As bactérias do gênero *Mobiluncus sp*, assim como a *G. vaginalis* são anaeróbicas, Gram-variáveis ou mesmo Gram negativo, com 4 a 8 flagelos, subpolares, e considerado como um microrganismo de difícil isolamento, por ser de crescimento lento e bioquimicamente pouco reativo. Está diretamente associada às vaginoses bacterianas. Encontrados em secreções com pH alcalino, estes agentes compreendem espécies bem definidas e morfologicamente diferentes como o *Mobiluncus mulieris* e o *Mobiluncus curtisii*, que nos exames à fresco apresentam-se como bacilos espiralizados ou curvos e móveis (OLIVEIRA *et al.*, 2007). De acordo com Eleutério Júnior e Cavalcante (2004), vários estudos demonstram a presença de *Mobiluncus sp* nas vaginoses bacterianas associada a *Gardnerella vaginalis*, com prevalência variável (65 a 85%) conforme o método de escolha para diagnóstico.

1.1.3 *Candida sp*

Candida albicans é um fungo dimórfico, que se apresenta sob formas leveduriformes no estado saprofítico (colonização assintomática) ou como formas filamentosas (pseudo-hifas), observadas em processos patogênicos (ÁLVAREZ; SVIDZINSKI; CONSOLARO, 2007; SILVEIRA; SOUZA; ALBINI, 2010; BASSO *et al.*, 2012).

Devido à anatomia da genitália feminina, as leveduras podem chegar à vagina por um processo de auto transmissão da região perianal por contaminação com a microbiota normal do intestino e/ou por transmissão sexual. Em condições normais, estes microorganismos colonizam a microbiota vaginal sem provocar alterações no local, apenas quando o ambiente se torna favorável ocorre crescimento desses patógenos (FERRAZZA *et al.*, 2005; LI *et al.*, 2008).

Fisiologicamente, os lactobacilos presentes na vagina, constituem uma barreira defensiva importante contra a candidíase, pois competem com os fungos pelos nutrientes, bloqueando os receptores nas células epiteliais impedindo que os fungos se liguem e produzam também bacteriocinas capazes de inibir a germinação de micélios. Isso pode ser uma explicação plausível para o aparecimento de candidíase em paciente acometidas por vaginoses (que descompensam a microbiota vaginal) e também em usuários de antibióticos e com alterações no sistema imunológico (ÁLVAREZ; SVIDZINSKI; CONSOLARO, 2007; COUTO; CARLOS; MACHADO, 2011).

Em mulheres na idade fértil, a candidíase é apontada como a causa mais frequente de vulvovaginite, sendo a *C. albicans* o agente prevalente de candidíase vulvovaginal. A candidíase é o segundo tipo mais comum de vulvovaginite. (SILVA FILHO e LONGATO FILHO, 2000).

As incidências dessas infecções dependem de vários fatores incluindo idade, atividade sexual, número de parceiros sexuais, outras Doenças Sexualmente Transmissíveis, fase do ciclo menstrual e condições socioeconômicas (RIBEIRO *et al.*, 2007).

1.1.4 Trichomonas vaginalis

Trichomonas vaginalis é um protozoário flagelado, existente apenas na forma trofozoíta, encontrado na uretra e na vagina das mulheres e na uretra e glândula prostática dos homens (MURRAY, 2009).

A tricomoníase é considerada por diversos autores como uma DST, que acomete grande parte da população mundial (ALVES; CARMARGO; GOULART, 2010), podendo variar entre assintomática para alguns pacientes à graves para outros e geralmente está associada à paciente de baixo nível sócio-econômico e com vida sexual ativa.

A doença inflamatória pélvica, parto prematuro, infertilidade, infecção por HIV e desenvolvimento para o câncer cervical está associado à tricomoníase persistente (CHIUCHETTA *et al.*, 2002; RIBEIRO *et al.*, 2007; TRABULSI, 2008).

A tricomoníase apresenta-se muitas vezes associada a outras patologias, como candidíase, gonorréia e vaginoses bacterianas, devido à variação do pH e ao desequilíbrio da microbiota (REY, 2010).

1.1.5 Herpes simplex vírus

Os vírus do herpes simples (HSV, de Herpes Simplex Virus) podem ser divididos em dois grupos identificáveis, HSV-1 e HSV-2. O HSV-1 é transmitido principalmente pelas vias orais ou respiratórias e a infecção normalmente acontece na infância. O HSV-2 é transmitido principalmente por contato sexual e considerado o agente causador usual do herpes genital.

As lesões de herpes genital aparecem após um período de incubação de no máximo uma semana e causam uma sensação de queimação. A seguir, aparecem as vesículas. Tanto em homens quanto em mulheres, a micção pode ser dolorosa e caminhar é muito desconfortável; até mesmo as roupas irritam os pacientes. Normalmente, as vesículas cicatrizam em algumas semanas (TORTORA *et al.*, 2012).

Muito raramente, qualquer um dos dois tipos de vírus herpes simples pode se alastrar para o cérebro, causando a encefalite herpética. Nesses casos, as infecções pelo HSV-2 são mais graves, com uma taxa de mortalidade de até 70% quando não

tratadas. Somente 10% dos sobreviventes se recuperaram totalmente (TORTORA *et al.*, 2012).

1.1.6 Papilomavirus Humano (HPV)

Existem mais de 100 tipos de HPV, sendo que cerca de 15 (tipos 16, 18, 31, 33, 45, 58 e outros) são considerados de alto risco para malignidade (BRICKS, 2007).

Os tipos virais oncogênicos mais comuns são HPV 16 e 18, responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero, enquanto os HPV 6 e 11 estão associados a até 90% das lesões anogenitais (SCHILLER *et al.*, 2013).

A principal forma de transmissão do HPV é por via sexual, que inclui contato oral-genital, genital-genital ou mesmo manual-genital. Embora tenha baixa frequência, pode ocorrer a infecção por sexo oral. Estima-se que entre 25% e 50% da população feminina e 50% da população masculina mundial esteja infectada pelo HPV (GIULIANO *et al.*, 2011).

1.2 Coloração de Papanicolau

O exame citológico dos raspados cervico-vaginais foi apresentado à comunidade científica americana em 1933 por Papanicolau que, ao visualizar células malignas de câncer cervical, enfatizou a importância desse achado na prevenção do câncer de colo e, nas décadas seguintes, o emprego do novo método de exame resultou em redução significativa dessa neoplasia, quando o teste foi aplicado em larga escala na população. O próprio Papanicolau apontou, em seu trabalho original, as "grandes flutuações do número de leucócitos sob diferentes condições", quantidade "também afetada pela presença de certas formas bacterianas", mas de "limitado valor diagnóstico para câncer uterino" e classificou a inflamação como da Classe II, em 1954 (HASENACK *et al.*, 2008).

O teste de Papanicolau é um método simples e barato que avalia a presença de lesões neoplásicas ou pré-neoplásicas bem como processos de outras naturezas. O nome do teste é uma referência ao seu idealizador, o médico George Nicolas Papanicolau, que publicou em 1943 os resultados e conclusões de seus estudos citológicos na famosa monografia "Diagnóstico do câncer uterino pelo esfregaço

vaginal.” O exame consiste basicamente na colheita de material do colo uterino com uma espátula de Ayres e uma escova endocervical, sendo este material colocado em uma lâmina e analisado posteriormente por um citologista ao microscópico (MORTOZA e BORGES, 2006). A realização sistemática desse exame faz parte do Programa de Prevenção do Câncer de Colo de Útero, implantado no Brasil no ano de 1997 (VASCONCELOS e MARTINS, 2005).

A coloração de Papanicolau é utilizada na rotina laboratorial para a identificação dos processos inflamatórios, pois é um procedimento sensível, barato e altamente reprodutível. É considerada uma importante alternativa diagnóstica na pesquisa de câncer de colo uterino ou lesões precursoras de neoplasia cervical, além de infecções cervico-vaginais associadas à transmissão sexual e observação de vaginites (CHIUCHETTA *et al.*, 2002; MARTINS *et al.*, 2007; HASENACK *et al.*, 2008).

No Papanicolau, também é possível observar a intensidade da reação inflamatória, acompanhar sua evolução e visualizar algumas alterações citológicas ocasionadas por vírus, como por exemplo, o coilócito típico da infecção por HPV (MARTINS *et al.*, 2007).

1.3 Câncer do colo do útero

Devido à sua alta incidência e mortalidade, o câncer do colo do útero é um importante problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento. Embora tenha alta incidência, este câncer apresenta forte potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente, seja por meio de consultas regulares ao ginecologista seja pela realização regular dos exames recomendados a partir dos 25 anos de idade. Entre as estratégias de prevenção mais utilizadas, além da detecção precoce, está a vacinação, o uso de preservativo e ações educativas.

No Brasil, o câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais frequente entre mulheres, após o câncer de mama, com alta mortalidade e faz, por ano, 4.800 vítimas fatais. Em 2012, as estimativas foram de 17.540 casos novos, com risco estimado variando de 17 a 21 casos a cada 100 mil mulheres, com grandes iniquidades regionais, sendo maiores incidências registradas em estados com menor nível de desenvolvimento socioeconômico, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada no mundo (SCHILLER *et al.*, 2013).

Existem evidências epidemiológicas consistentes de que o papilomavírus humano (HPV) é causa necessária para a ocorrência do câncer cervical. A história natural e vários estudos demonstram claramente que a infecção pelo HPV precede o desenvolvimento do câncer cervical em vários anos, e confirmam que a transmissão sexual é o modo predominante de aquisição do vírus (BOSCH *et al*, 2002). Estima-se que 70% de todos os cânceres cervicais do mundo são provocados pelos HPV 16 e 18 (LI *et al*, 2010).

A realização periódica do exame citopatológico continua sendo a estratégia mais adotada para o rastreamento do câncer do colo uterino (WHO, 2010).

1.4 Diagnóstico de processos inflamatórios cervico-vaginais

Os exames utilizados para diagnóstico dessas infecções são o exame a fresco e as colorações de Papanicolau ou de Gram. Apesar da técnica de Papanicolau ser preconizada e usada comumente como teste de triagem para detectar lesões pré-neoplásicas do colo uterino, o interesse na sua utilização como diagnóstico de infecções cervico-vaginais associadas à patógenos tem sido considerada uma importante alternativa diagnóstica nestes casos (DIEFENTHALER; ZANELLA; COSER, 2012).

Esta aplicação de Papanicolau apresenta grande relevância em termos de conduta terapêutica, uma vez que, segundo alguns autores, a microbiota vaginal tem sido considerada um cofator na patogênese da neoplasia intraepitelial cervical, tendo em vista que a agressão da mucosa favorece a entrada de alguns tipos de vírus oncogênicos. A citologia de Papanicolau tem papel importante no reconhecimento das alterações inflamatórias e infecciosas do trato genital feminino, designadas pelo Sistema Bethesda para Diagnóstico Citológico/2001 como alterações celulares reativas (MARTINS *et al.*, 2007).

Nos últimos tempos, têm crescido o interesse na utilização da citologia no diagnóstico de algumas infecções cervico-vaginais associadas à patógenos de transmissão sexual, pois a utilização desta técnica laboratorial sensível, barata e altamente reprodutível tem sido considerada uma importante alternativa diagnóstica nestes casos (MARTINS *et al.*, 2007).

Sem dúvida, há mais de meio século, a citologia é utilizada no diagnóstico de infecções vaginais, pois a presença do microrganismo no esfregaço cervico-vaginal e as alterações citológicas produzidas pelos mesmos são suficientes para a emissão de

diagnóstico de vaginite ou vaginose. Portanto, o método Papanicolau é baseado no processo citológico e não bacteriológico o que leva uma frequente avaliação e aperfeiçoamento da metodologia para estes casos, uma vez que os clínicos, com elevada frequência, tomam como base este diagnóstico para o tratamento das inflamações inespecíficas, das vaginoses e vaginites (CHIUCHETTA *et al.*, 2002).

Para uniformizar o sistema de terminologias utilizados na citologia cervico-vaginal, foi criado o Sistema Bethesda em uma reunião de especialistas realizada na cidade de mesmo nome em Maryland (EUA), em 1988. Seu objetivo era ser um sistema representativo, com informações clinicamente relevantes, uniformes e reprodutíveis entre diferentes patologistas, estabelecendo normas de classificação citológica para reduzir confusões diagnósticas, principalmente entre alterações celulares benignas e diagnósticos comprovadamente atípicos (SOUZA e KALIL, 2004). A atual classificação segue a revisão ocorrida após a reunião em Bethesda 2001, onde são utilizados os termos:

- **NLM** – negativo para lesão intraepitelial ou malignidade.

- **Microbiologia:**

- *Trichomonas vaginalis*;
- Organismos fúngicos morfológicamente consistentes com *Cândida spp*;
- Desvio na microbiota sugestivo de Vaginose bacteriana;
- Bactérias morfológicamente consistentes com *Actinomyces spp*;
- Alterações celulares consistentes com o vírus herpes simples.

- **Outros achados não-neoplásicos:**

- Inflamação;
- Estado das células glandulares pós-histerectomia;
- Dispositivo intrauterino;
- Atrofia;
- Radiação;

- **Alterações das células escamosas epiteliais:**

- **LSIL** – lesão intraepitelial de baixo grau.
- **HSIL** – lesão intraepitelial de alto grau.
- **ASC-US** – células escamosas atípicas de significado indeterminado.

- **ASC-H** – células escamosas atípicas não se podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau
- **Carcinoma.**

- Alterações das células epiteliais glandulares:

- **Atípicas:**
 - Células endocervicais (SOE ou especificar nos comentários);
 - Células endometriais (SOE ou especificar nos comentários);
 - Células glandulares (SOE ou especificar nos comentários).
- **Típicas:**
 - Células endocervicais, possivelmente neoplásicas;
 - Células glandulares, possivelmente neoplásicas;
- **Adenocarcinoma:**
 - Endocervical;
 - Endocervical in situ;
 - Endometrial;
 - Sem outras especificações (SOE).

O CEDEFAM é um projeto de extensão da Universidade Federal do Ceará (UFC), que visa atender as demandas da comunidade onde a universidade está inserida, além de bairros próximos. Tal projeto oferece à população local assistência à saúde por meio de atividades realizadas por profissionais e estudantes. Os serviços dedicados às mulheres se destacam devido à demanda do atendimento e à importância dos cuidados preventivos normalmente requeridos por esse gênero.

Trata-se de um tema relevante em função do aumento significativo do número de casos de infecções cervico-vaginais, bem como DST's. Portanto, a investigação da incidência de processos inflamatórios cervico-vaginais, juntamente com a avaliação da frequência dos patógenos associados a essas inflamações, correlacionando-as com aspectos epidemiológicos, poderão servir como auxílio aos profissionais de saúde na condução e adoção de protocolos terapêuticos eficazes. Além disso, as consequências do estudo podem contribuir com a redução da propagação dos agentes e desta forma, agir indiretamente para o controle da incidência de lesões pré-malignas e malignas do colo uterino.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Analisar a prevalência dos resultados citopatológicos, empregados para o rastreamento do câncer do colo do útero, em mulheres atendidas no Centro de Desenvolvimento da Família (CEDEFAM) de outubro de 2014 a abril de 2016.

2.2 ESPECÍFICOS

- Observar as principais alterações encontradas nos laudos estudados e identificar a faixa etária mais afetada.
- Analisar as alterações celulares significativas para a detecção precoce do câncer do colo uterino.
- Avaliar a situação ginecológica das gestantes.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, de caráter retrospectivo e quantitativo, baseado na análise de dados obtidos de laudos arquivados dos exames citológicos cervico-vaginais.

3.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Centro de Desenvolvimento da Família (CEDEFAM), localizado no município de Fortaleza.

3.3 Seleção da amostra

Pacientes atendidas no CEDEFAM no período de outubro de 2014 a abril de 2016, com solicitação de exame de citologia oncótica. A amostra constou de 479 pacientes de 11 a 85 anos, com idade média de 34,1 anos.

3.4 Parâmetros estudados

Vale ressaltar que, após preenchimento da ficha pela equipe de enfermagem, os exames citológicos foram coletados pelo método convencional, e as lâminas, prontamente coradas pela técnica de Papanicolau no Laboratório de Citologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, as quais foram analisadas pelo citologista responsável, segundo a classificação do Sistema Bethesda versão de 2001. Assim sendo, no presente estudo não houve contato com as pacientes. Os parâmetros estudados foram idade, situação gestacional, inspeção do colo do útero, alterações benignas e alterações celulares de malignidade ou pré-malignidade, após visualização das lâminas.

3.5 Análise de dados

Foi construído um Banco de dados no Excel 2010 utilizando as informações em estudo para avaliar as alterações nos laudos de Papanicolau, bem como, sua correlação com diferentes variáveis epidemiológicas e limites de normalidade.

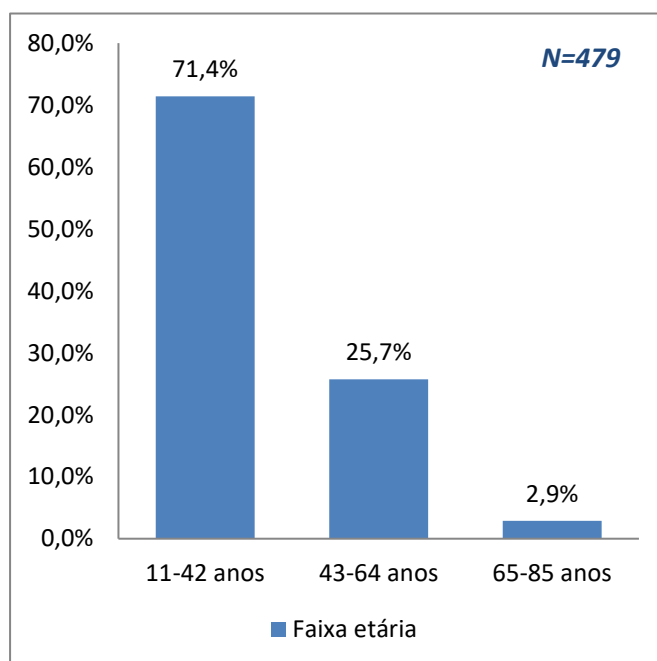
Os dados foram apresentados como percentuais (ou valores relativos) e agrupados em categorias para discussão e análise.

4 RESULTADOS

Todas as amostras deste estudo foram classificadas como satisfatória citologicamente, obtendo os requisitos necessários para se realizar uma análise de qualidade, com representação de células escamosas, bem preservadas, em quantidade adequada e presença de componentes endocervicais e ou metapásicos.

No gráfico 1 é possível observar a distribuição das pacientes atendidas no CEDEFAM, através da faixa etária.

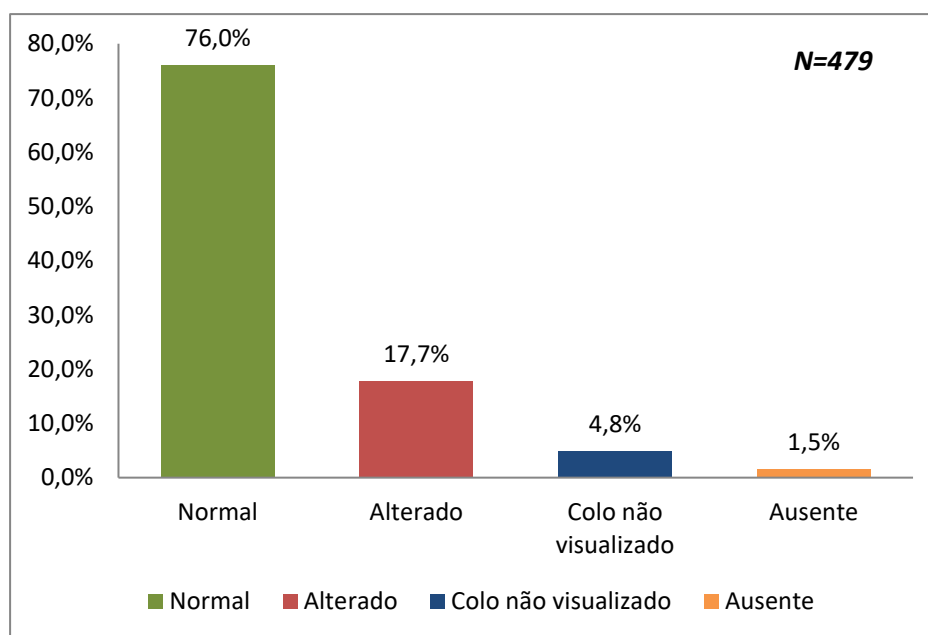
GRÁFICO 1 – Faixa etária das pacientes atendidas no CEDEFAM.



Das 479 pacientes atendidas no período do estudo, 71,4% (342 pacientes) encontravam-se na faixa de 11-42 anos, 25,7% (123 pacientes) na faixa de 43-64 anos e 2,9% (14 pacientes) na faixa de 65-85 anos (Gráfico 1).

No gráfico 2 é possível quantificar as observações feitas pela equipe de enfermagem ao exame clínico do colo uterino.

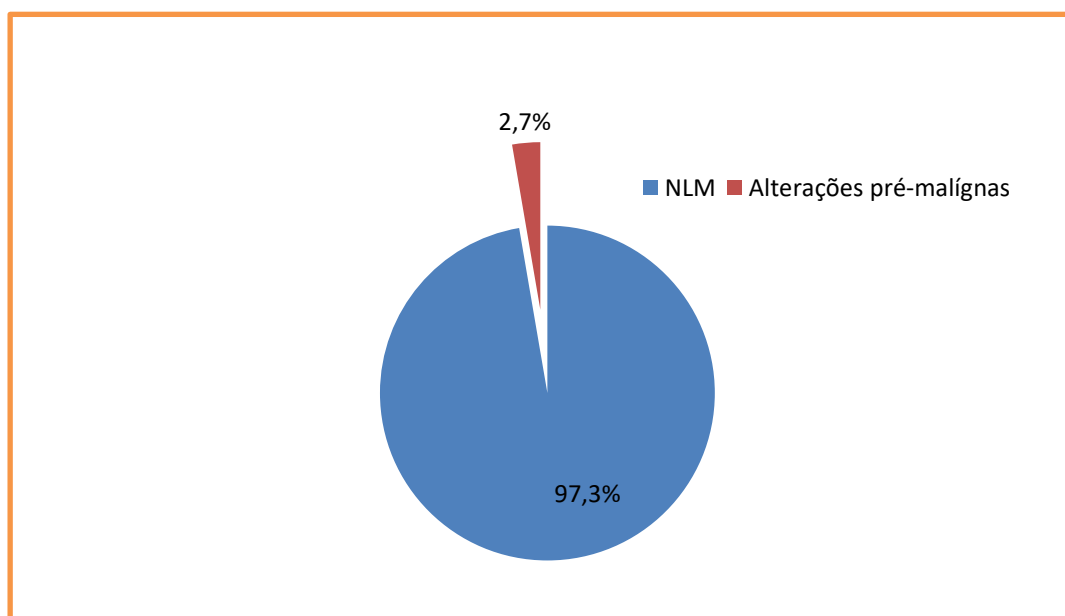
GRÁFICO 2 – Inspeção do colo do útero.



A análise do gráfico 2 permite inferir que 76,1% (364 pacientes) estavam com o colo considerado normal, 17,8% (85 pacientes) com o colo alterado, 4,8% (23 pacientes) com o colo não visualizado e 1,5% (7 pacientes) com o colo ausente. NOTA: Em todos os casos em que o colo do útero foi considerado ausente, no exame clínico, as pacientes haviam realizado histerectomia (retirada do útero).

O gráfico 3 mostra um resultado global do estudo, utilizando a classificação Bethesda, de todas as pacientes atendidas no CEDEFAM, considerando a positividade ou não para alterações celulares sugestivas de pré-malignidade ou malignidade.

GRÁFICO 3 – Apanhado geral dos laudos divididos entre negativo para lesão intraepitelial e malignidade (NLM) e alterações de pré-malignidade (L-SIL, H-SIL, ASC-US e ASC-H), segundo o sistema Bethesda, 2001.



A partir da reunião total dos laudos e analisando segundo o sistema Bethesda 2001 (Gráfico 3), pode-se concluir que 97,3% (466 pacientes) encontravam-se com laudo negativo para citologia oncótica, enquanto 2,7% (13 pacientes) apresentaram alterações celulares de pré-malignidade

Na tabela 1 é possível fazer uma associação dos resultados obtidos nos laudos citopatológicos com as faixas etárias atribuídas para o estudo.

TABELA 1 – Frequência dos diagnósticos dos laudos citopatológicos de acordo com a idade.

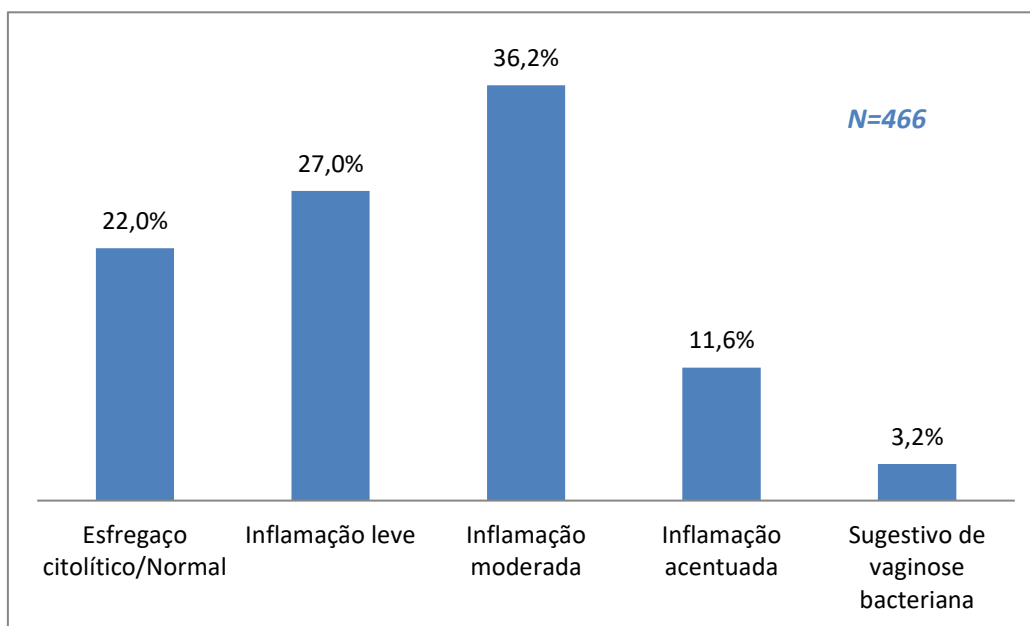
VARIÁVEIS		NORMAL/ CITÓLISE (%)	PROCESSO INFLAMATÓRIO (%)	PRÉ- MALIGNIDADE ⁽¹⁾ (%)	TOTAL
	11 - 42	22,8 (78 casos)	74,8 (256 casos)	2,4 (8 casos)	100% (342 casos)
Idade	43 - 64	18,7 (23 casos)	78,0 (96 casos)	3,3 (4 casos)	100% (123 casos)
	65 - 85	7,1 (1 caso)	85,7 (12 casos)	7,1 (1 caso)	100% (14 casos)

(1): ASC-US; ASC-H; L-SIL ou H-SIL.

Considerando-se os principais laudos observados no estudo, correlacionados com as faixas etárias (Tabela 1) e verificou-se que os laudos normais/ citólise, foram encontrados em 22,8% (78 pacientes) de 11-42 anos, 18,7% (23 pacientes) de 43-64 anos e 7,1%(um paciente) de 65-85 anos. Com relação à presença de processos inflamatórios, foram constatados 74,8% (256 pacientes) de 11-42 anos, 78,0% (96 pacientes) de 43-64 anos e 85,7% (12 casos) de 65-85 anos. No que se refere aos indícios sugestivos de pré-malignidade, observou-se 2,4% (8 pacientes) de 11-42 anos, 3,3% (4 pacientes) de 43-64 anos e 7,1% (um paciente) de 65-85 anos.

Todos os laudos considerados negativos para citologia oncótica, encontradas nos laudos estudados estão relacionados e podem ser observados no Gráfico 4.

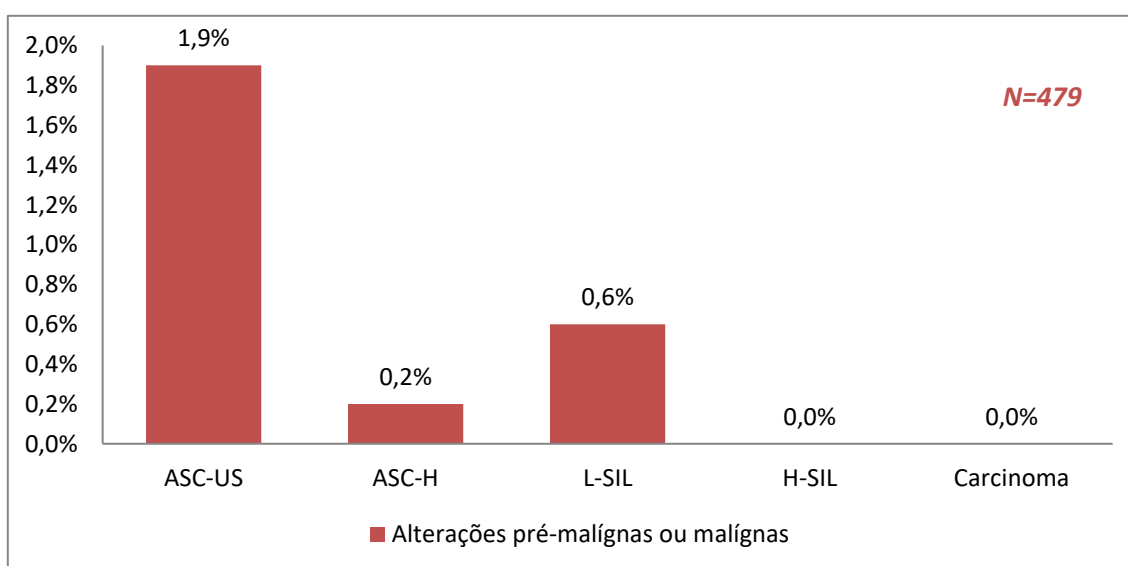
GRÁFICO 4 – Laudos negativos para citologia oncótica



A análise do gráfico 4 demonstra que 22% (102 laudos) foram liberados como esfregaço citolítico ou normal, 27% (126 laudos) liberados com inflamação leve, 36,2% (169 laudos) com inflamação moderada, 11,6 (54 laudos) com inflamação acentuada e 3,2% (15 laudos) sugestivos de vaginose bacteriana.

O gráfico 5 mostra todos os laudos liberados com alterações celulares de pré-malignidade ou malignidade e a forma como essas alterações estão distribuídas utilizando a classificação do Sistema Bethesda de 2001.

GRÁFICO 5 – Alterações celulares de pré-malignidade ou malignidade.



ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC-H: células escamosas atípicas não se podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau. L-SIL: lesão intraepitelial de baixo grau. H-SIL: lesão intraepitelial de alto grau.

Na totalidade dos laudos, apenas 13 apresentaram alterações celulares de pré-malignidade ou malignidade, e se distribuíram conforme o Gráfico 5. Em nove pacientes (1,9%) a alteração encontrada foi ASC-US, em um paciente (0,2%) foi ASC-H e nos outros três pacientes que restaram a alteração encontrada foi L-SIL.

A tabela 2 expõe algumas informações obtidas a partir dos laudos citopatológicos das pacientes gestantes atendidas no CEDEFAM.

TABELA 2 – Informações obtidas sobre as pacientes gestantes atendidas no CEDEFAM.

VARIÁVEIS	CATEGORIA	CASOS (Nº)	FREQUÊNCIA (%)
	Normal/Citólise	13	30,2
	Leve	8	18,6
GRAU DE INFLAMAÇÃO	Moderada	19	44,2
	Acentuada	3	7
TOTAL		43	100
	Normal	29	67,4
INSPEÇÃO DO COLO	Alterado	13	30,3
	Não-visualizado	1	2,3
TOTAL		43	100
SINAIS SUGESTIVOS DE DST'S	Não	36	83,7
	Sim	7	16,3
TOTAL		43	100

Das 43 amostras de pacientes gestantes, verificou-se na Tabela 2 que 44,2% estavam com uma inflamação moderada, 67,4% apresentavam o colo normal, ao exame clínico e 16,3% tinham sinais sugestivos de DST's, também ao exame clínico.

5 DISCUSSÃO

As informações obtidas nesse estudo em relação à frequência majoritária da faixa etária das pacientes evidenciou um grupo jovem, no qual 71,4% das mulheres estão incluídas na faixa etária entre 11 a 42 anos e que segue os dados obtidos na literatura, como no estudo realizado por Mota e Loiola em 2008, no qual 70% das pacientes atendidas pertenciam à faixa etária dos 17 a 44 anos, em que na maioria das vezes são mulheres sexualmente ativas, em idade reprodutiva e que possuem maiores predisposições para desenvolver o câncer de colo uterino.

Analisando a variável idade, verificou-se que 8 casos das alterações citológicas de pré-malignidade ocorreram em pacientes na faixa etária de 11 a 42 anos. Isso se deve ao início cada vez mais precoce da atividade sexual, aumentando a oportunidade de múltiplos parceiros sexuais ao longo da vida e, conseqüentemente ocorrendo uma maior probabilidade de desenvolver múltiplas infecções cervico-vaginais. Com isso a má educação sexual praticada por estas pacientes, como falta de higiene, múltiplos parceiros e principalmente a falta do uso de preservativos são agravos na saúde pública (SILVA, 2004; SILVA E LONGATO, 2000). Os processos benignos mais encontrados foram as inflamações moderadas, com 36,2% (169 pacientes), seguido de inflamação leve com 27,0% (126 pacientes). Somando-se os três graus de inflamação obteve-se um valor de 74,8%, um pouco mais elevado quando comparado à valores encontrados na literatura. Segundo Tavares (2007), 63% das pacientes do seu estudo apresentavam algum grau de cervicite no resultado do exame citopatológico. Um valor bem semelhante também pode ser observado no estudo de Oliveira (2014) que foi de 62%. Os autores também são unânimes em relacionar um maior número de casos de inflamação com pacientes que se apresentam com vida sexualmente ativa.

No que se refere à inspeção clínica do colo do útero, a inspeção visual com ácido acético (IVA), também chamada de inspeção visual direta, tem recebido atenção considerável como técnica acessível para países em desenvolvimento (GONTIJO, 2004). No estudo, verifica-se que 76,1% das pacientes tiveram o colo considerado normal, enquanto 17,8% foram classificadas com alguma alteração ao exame clínico. No estudo de Gontijo, (2004), 10,9% das pacientes tiveram alterações na IVA.

Às vezes, as análises são complexas e podem levar a resultados falso-positivos. Observam-se, com certa frequência, avaliações controversas entre a

colpocitologia e a colposcopia, porém os dois métodos em geral se completam (TAVARES, 2007).

Fazendo uma observação apenas das pacientes gestantes (n= 43 pacientes), nota-se que 69,8% (Tabela 2) apresentaram algum grau de inflamação. Segundo Brandão (2010), os processos inflamatórios fizeram-se presentes em mais de 60% das gestantes. Valor semelhante também é observado em Lima, (2012) que foi 64,4%.

Durante o período gestacional, o achado de inflamação, mesmo sem causa conhecida, deve ser acompanhado com cautela, visto que o processo inflamatório nesse período tem sido associado à partos pré-termos, devido à resposta inflamatória prolongada mesma após resolução de um processo infeccioso (VERSTRAELE, 2007).

As alterações indeterminadas das células escamosas (ASC-US) no estudo de Thuler (2016) obtiveram um valor percentual de 1,26, semelhante ao encontrado no presente estudo, 0,2%. Esse autor também observou lesões compatíveis com carcinoma escamoso invasivo em 0,05% dos exames, enquanto no presente estudo não houve nenhuma ocorrência.

O exame colpocitológico é considerado um relevante método para o diagnóstico precoce do câncer do colo uterino, principalmente em países em desenvolvimento. Pode ser feito em postos ou unidades de saúde da rede pública que tenham profissionais capacitados. É fundamental que os serviços de saúde orientem sobre o que é e qual a importância do exame preventivo, pois sua realização periódica permite que o diagnóstico seja feito cedo e reduza a mortalidade por câncer do colo do útero.

É essencial, também, para a redução do número de mortes por câncer do colo uterino e melhor prognóstico dessa enfermidade, uma vez que tem a capacidade de identificar precocemente alterações e microorganismos carcinogênicos.

6 CONCLUSÃO

Conforme resultados obtidos, concluímos que a citologia cervico-vaginal é um importante recurso para o diagnóstico de processos cervico-vaginais, principalmente os processos inflamatórios do trato genital feminino, uma vez que 74,8% das pacientes tiveram algum grau inflamatório detectado, laudo de frequência mais expressiva no estudo.

Conclui-se, também, que a faixa etária mais afetada por processos inflamatórios e alterações celulares significativas é a de 11 a 42 anos, intervalo em que está presente a maior parcela de mulheres em idade reprodutiva.

Entre as gestantes a inflamação foi presente em 69,8% (30 gestantes).

REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ, C. A.; SVIDZINSKI, T. I. E.; CONSOLARO, M. E. L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **J Bras Patol Med Lab**. v. 43, nº5, p. 319-327, 2007.

ALVES, I. A.; CAMARGO, F. P.; GOULART, L.S. Identificação por PCR e sensibilidade a antifúngicos de isolados clínicos vaginais de *Candida* sp. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v.43, nº5, p. 575-579, 2010.

AMARAL, R G. Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. **RBAC**, v. 38, nº1, p 3-6, 2006.

AMORIM, M. M. R.; SANTOS, L. C. Tratamento da Vaginose Bacteriana com Gel Vaginal de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi): Ensaio Clínico Randomizado. **RBGO**. v. 25, n.2, p. 95-102, 2003.

BASSO, R. et al., Etiología de la candidiasis vulvovaginal recidivante en la Atención Primaria de Salud en Santa Catarina, Brasil. **Acta Bioquím Clín Latinoam**. v. 46, nº3, p. 405-412, 2012.

BOSCH F.X., LORINCZ A., MUÑOZ N., MEIJER C.J., SHAH K.V. **The causal 1. relation between human papillomavirus and cervical cancer**. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65

BRANDÃO, M. B. S; TURMERO, G. H. C; ÀVILA, I. I.C. Análise de vaginoses microbianas em pacientes atendidas no Laboratório Central de Saúde Pública de Roraima. **Norte Científico**, v.5, nº1, p.46-57, 2010.

BRANDÃO, V. C. R. A.; LACERDA, H. R.; XIMENES, R. A. A Frequência de Papilomavírus humano (HPV) e *Chlamydia trachomatis* em gestantes. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 19(1):43-50, jan-mar 2010.

BRICKS, L. F. **Vacina HPV: nova perspectiva na prevenção de câncer.** *Pediatria*, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 154-156, 2007.

CHIUCHETTA, G.I.R. et al. Estudo das inflamações e infecções cervico-vaginais diagnosticadas pela citologia. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR**, v. 6, p. 123-128, 2002.

DIEFENTHALER, V.L.; ZANELLA, J.F.P.; COSER, J. Prevalência de agentes infecciosos em exames citopatológicos de mulheres atendidas em um serviço de saúde pública do sul do Brasil. **Revista Newslab**, v. 110, p. 142-150, 2012.

ELEUTÉRIO JUNIOR, J.; CAVALCANTE, D. I. M. Contagem de Morfotipos de *Mobiluncus* sp e Concentração de Leucócitos em Esfregaços Vaginais de Pacientes com Vaginose Bacteriana. **RBGO**, v.26, nº3, p. 221-225, 2004.

FERRAZZA, M. H. S. H. et al., Caracterização de leveduras isoladas da vagina e sua associação com candidíase vulvovaginal em duas cidades do sul do Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet.** v. 27, nº2, p.58-63, 2005.

GIRALDO, P.C., PASSOS, M.R.L., BRAVO, R., *et al.* O freqüente desafio do entendimento e do manuseio da vaginose bacteriana. **J Bras Doenças Sex Transm** 2007; 19(2): 84-91 – ISSN: 0103-4065.

GIULIANO A.R., LEE J.H., FULP W., *et al.* **Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study.** *Lancet* 2011; published *on line* March 1.

GONÇALVES, A. K. S. et al. Microbiota vaginal – manejo das vulvovaginites no climatério. **Rev. Femina**, v. 36 nº 6, p. 345-349, 2008.

GONTIJO, R. C., DERCHAIN, S. F. M., ROTELI-MARTINS, C., *et al.* Avaliação de Métodos Alternativos à Citologia no Rastreamento de Lesões Cervicais: Detecção de DNA-HPV e Inspeção Visual. **Rev Bras. Gin Obst.** - v. 26, nº 4, 2004.

HASENACK, B.S. et al. Estudo comparativo dos diagnósticos de vaginose bacteriana pelas técnicas de Papanicolau e Gram. **RBAC**, v.40, p.159-162, 2008.

LEITE, S. R. R. F. et al., Perfil clínico e microbiológico de mulheres com vaginose bacteriana. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 32, nº2, p. 82-87, 2010.

LI N., FRANCESCHI S., HOWELL-JONES R., SNIJDERS P.J., CLIFFORD G.M. **Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication.** *Int Journal of Cancer.* Ahead of print 2010.

LIMA, T. *Análise dos exames colpocitológicos em gestantes de baixo risco* 2012. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2012.

MOTA, D. A. et al., Prevalência de vaginose bacteriana em pacientes que realizaram bacterioscopia de secreção vaginal em laboratório de saúde pública. **Rev Bras Clin Med.** v.10, nº1, 2012.

MOTA, A.M.; LOIOLA, H.A.D. **Prevenção do câncer do útero em mulheres assistidas em um Hospital Público de São Luís – MA.** Monografia apresentada ao curso de enfermagem do Centro Universitário do Maranhão, 2008.

MORTOZA, J. G.; BORGES, S. C. V. Doenças sexualmente transmissíveis. In: MORTOZA, J. G. **Patologia cervical: da teoria à prática clínica.** Rio de Janeiro: Med book, p. 113, 2006.

MURRAY, P. R. **Microbiologia médica.** 3ª. ed. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan, 2009.

NIELSEN, J.M. Endometritis in the mare: A diagnostic study comparing cultures from swab and biopsy. **Theriogenology**, v. 64, nº3, p. 510-518, 2005.

OLIVEIRA, E. H.; SOARES, L. F. Prevalência de Vaginites infecciosas através da Citologia Clínica: Um estudo no Laboratório Central de Saúde Pública do Piauí. **RBAC**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 33-35, 2007.

REY, Luís. **Bases da parasitologia médica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

RIBEIRO, A. et al. **Agentes microbiológicos em exames citopatológicos: estudo de prevalência**. **RBAC**, v. 39, nº3, p. 179-181, 2007.

SCHILLER, J. T.; LOWY, D. R.; MARKOWITZ, L. E. **Human papillomavirus vaccines**. In: Plotkin, Stanley A.; Orenstein, Walter; Offit, Paul A. (Orgs). *Vaccines*. Elsevier Saunders, 2013, p. 234-256.

SILVA FILHO, A.M.; LONGATTO FILHO, A. **Colo Uterino e Vagina: Processos Inflamatórios - Aspectos Histológicos, Citológicos e Colposcópicos**. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.

SILVA, M. P. S. **Alcances e limites do exame citopatológico com a coloração de papanicolaou no diagnóstico das cérvico-vaginites**. Tese. Universidade Federal de Pernambuco. 2004.

SOUZA, José Helvécio Kalil; KALIL, Ivana Vilela Et. al. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS. **Revista Brasileira de Ginecologia e obstetrícia**, Rio de Janeiro. v. 26, n. 3, p.233-240, 2004.

TAVARES, T.G. et al. Cervicites e seus agentes na rotina dos exames colpocitológicos. **DST – Jornal Brasileiro Doenças Sexualmente Transmissíveis**. v.19, nº1, p.30-4, 2007.

THULER, L. C. S.; ZARDO, L. M.; ZEFERINO, L. C. Perfil dos laboratórios de citopatologia do Sistema Único de Saúde. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 43, n.2, p.103-114, 2007.

TRABULSI, Luiz Rachid. **Microbiologia**. 5 ed São Paulo: Atheneu, 2008.

VASCONCELOS, S. A. M. & MARTINS, L. A. Correlação entre alterações microbiológicas e o conhecimento das alterações presentes no laudo do exame colpocitológico pelas mulheres do município de Douradina em 2004. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**. v. 9, nº3, p. 167-173, 2005.

WANDERLEY, M. S. et al., Vaginose Bacteriana em Mulheres com Infertilidade e em Menopausadas. **Revista Brasileira Ginecológica e Obstetrícia**. v. 23, nº10, p.641-646, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Sexually transmitted and other reproductivetract infections**. Geneva: WHO, 2010, 191p.

VERSTRAELE, H., VERHELST, R., ROELENS, K., *et al.* Modified classification of gram- stained vaginal smears to predict spontaneous preterm birth: a prospective cohort study. **Am J Obstet Gynecol**. 2007 Jun; 196(6): 528.e 1-6.