

**NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL  
ASSOCIADA À VAGINOSE BACTERIANA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**MARIA DE FÁTIMA RAMOS BRANDÃO**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (MINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Universidade Federal do Vale do São Francisco, para obtenção do título de Mestre em Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

**Orientadora: Dr<sup>a</sup> Diana Lima Villela de Castro  
Coorientadora: Dr<sup>a</sup> Margaret Olinda de Souza  
Carvalho e Lira**

**São Paulo**

**2017**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Ramos Brandão, Maria de Fátima

**Neoplasia intraepitelial cervical associada à vaginose bacteriana: revisão sistemática** / Maria de Fátima Ramos Brandão - São Paulo, 2017. 65p.

Dissertação (Mestrado)-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (MINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Universidade Federal do Vale do São Francisco  
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Diana Lima Villela de Castro

Descritores: 1. Vaginose Bacteriana/Vaginosis, Bacterial. 2. Neoplasia Intraepitelial Cervical/Cervical Intraepithelial Neoplasia. 3. Neoplasia do Colo do Útero/Uterine Cervical Neoplasms. 4. Ensaio/Clinical Trial. 5. Terapêutica/Therapeutics. 6. Revisão Sistemática/Review.

## DEDICATÓRIA

*Ao meu marido muito querido que desde sempre me apoia e me incentiva em todos os momentos, companheiro, amigo e parceiro de todas as horas e que andou comigo passo a passo em mais essa árdua caminhada, socorrendo-me em ocasiões difíceis, em que tudo parecia ruir...*

*Mucio, o pai dos meus filhos.*

## AGRADECIMENTOS

A **Deus** e à **Espiritualidade Maior** que me ampararam e inspiraram nessa caminhada.

A **Mucio** meu marido amigo, pela paciência, compreensão e carinho. Por dividir em tantos momentos o desafio de construir o meu saber fazer.

À minha linda família, **Milena, David, Mucio Luiz, Marcele, Ricardo, Vanessa, Rafael, Laura, Davi, Ricardo e Beatriz**, meus tesouros, que me incentivam e estão sempre presentes em todos os momentos da minha vida.

À minha orientadora, Dra. **Diana**, que ofereceu sua perspicácia científica, opinião crítica inestimável, construtiva e incentivadora, colocando-se sempre disponível para que este estudo tivesse sucesso.

À minha co-orientadora Dra. **Margaret**, que com grande altruísmo e amizade aceitou o desafio de me acolher no final da jornada e muito contribuiu para o meu conhecimento, crescimento e aprendizado dedicando as suas horas a me conduzir com seu saber técnico e colaborando com cuidado e dedicação no desenvolvimento e finalização desse projeto.

À colega e amiga **Michelle**, minha maior incentivadora e uma das responsáveis pelo meu desenvolvimento profissional, que esteve sempre disponível e disposta a contribuir com seu saber e otimismo.

Às colegas **Sued, Rafaela, Luciana, Venâncio** e a todos do Colegiado de Enfermagem da UNIVASF que, com sua amizade, direta ou indiretamente participaram da elaboração deste trabalho, dando sua preciosa contribuição para a sua conclusão.

À Dra. **Kedma** por ter me acompanhado nos primeiros passos dessa caminhada e me orientado com paciência e amizade.

## RESUMO

Brandão MFR. **Neoplasia intraepitelial cervical associada à vaginose bacteriana: revisão sistemática**. São Paulo; 2017. [Dissertação de Mestrado-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (MINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Universidade Federal do Vale do São Francisco]

Neoplasias intraepiteliais cervicais são lesões proliferativas do colo do útero relacionadas a vários fatores de risco, em especial ao Papilomavírus Humano e que podem evoluir para o câncer cervical uterino. A presença deste tipo de lesão pode levar a mulher a apresentar alterações da microbiota vaginal e desenvolver infecções denominadas vaginose bacterianas, as quais precisam ser tratadas para que essa microbiota possa ser restabelecida. Com o objetivo de identificar evidência científica sobre a prevalência e influência da vaginose bacteriana em pacientes com neoplasia intraepitelial cervical, realizou-se revisão sistemática de literatura por meio de busca nas bases de dados Cochrane, Lilacs, CINAHL, Web of Science, SCOPUS e PubMed. Mediante a estratégia PICO, foram utilizados descritores indexados, tendo sido pré-selecionados 958 trabalhos publicados até dezembro de 2015. Destes, após leitura de títulos e resumos, foram selecionados 12 estudos descritivos para leitura na íntegra, e cinco foram incluídos após análise de qualidade pelo método STROBE, sendo um de coorte e quatro cortes transversais. Em quatro estudos, as prevalências das neoplasias intraepiteliais cervicais (4,16% a 13,93%) e da vaginose bacteriana (20% a 32,45%) variaram respectivamente acima e na média do relatado na literatura, enquanto em outro divergiram com taxa muito alta para neoplasia intraepitelial cervical (85,75%) e baixa para vaginose bacteriana (10,98%) em face do viés amostral. Houve associação significativa entre neoplasia intraepitelial cervical e vaginose bacteriana em apenas um estudo, em outro não foi constatada relação da vaginose

bacteriana com a gravidade das alterações histomorfológicas, enquanto que na coorte, foi percebida significância marginal ( $p = 0,05$ ) a sugerir que a vaginose bacteriana possa vir a se associar e ser co-fator para lesões cervicais de alto grau em mulheres infectadas por onco-HPV. Concluiu-se que o protagonismo da vaginose bacteriana nas lesões intracervicais é controverso, ressaltando-se sua co-fatorialidade com promiscuidade sexual, tabagismo, HPV e outras doenças sexualmente transmissíveis. Mais estudos precisam ser realizados, com seguimento mais prolongado e melhor controle dos casos, visando corrigir fatores de confusão.

## SUMMARY

Brandão MFR. **[Cervical intraepithelial neoplasia associated with bacterial vaginosis: systematic review]**. São Paulo; 2017. [Dissertação de Mestrado-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (MINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Universidade Federal do Vale do São Francisco]

Cervical intraepithelial neoplasms are proliferative cervical lesions related to various risk factors, especially the Human Papillomavirus, which may progress to uterine cervical cancer. The presence of this type of lesion may lead the woman to present alterations of the vaginal microbiota and to develop infections called bacterial vaginosis, which need to be treated so that this microbiota can be reestablished. In order to identify scientific evidence on the prevalence and influence of bacterial vaginosis in patients with cervical intraepithelial neoplasm, a systematic review of the literature was carried out by searching the Cochrane, Lilacs, CINAHL, Web of Science, SCOPUS and PubMed databases. Using the PICO strategy, indexed descriptors were used, and 958 papers were pre-selected by December 2015. After reading titles and abstracts, eight observational studies were selected, which were read and analyzed in their entirety, leading to the final choice five of them, one being a cohort and four cross-sections. In this selection, the STROBE methodology was used. In four studies, the prevalence of cervical intraepithelial neoplasm (4.16% to 13.93%) and bacterial vaginosis (20% to 32.45%) varied respectively above and in the mean of reported in the literature, while in another these prevalences diverged, with very high rate for cervical intraepithelial neoplasm (85.75%) and low rate for bacterial vaginosis (10.98%), because of sample bias. There was a significant association between cervical intraepithelial neoplasm and bacterial vaginosis in only one study; in another, there was no relation between bacterial vaginosis and severity of histomorphologic alterations,

whereas in the cohort, a marginal significance ( $p = 0.05$ ) was observed, suggesting that bacterial vaginosis may be associated with and become a co-factor for high-grade cervical lesions in women HPV infected. It was concluded that the role of bacterial vaginosis in intracervical lesions is controversial, emphasizing its co-factoriality with sexual promiscuity, smoking, HPV and other sexually transmitted disease. More studies need to be performed, with longer follow-up and better cases control, in order to correct confounding factors.

## LISTA DE QUADROS E FIGURA

<b>Quadro 1</b>	Cronologia e correlação entre as nomenclaturas citopatológicas e histopatológicas para diagnóstico das lesões cervicais.....	10
<b>Quadro 2</b>	Escore de Nugent para diagnóstico de vaginose bacteriana	18
<b>Quadro 3</b>	Estratégia de busca segundo a metodologia PICO, com descritores indexados na língua inglesa.....	24
<b>Quadro 4</b>	Características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre NIC e vaginose bacteriana.....	28
<b>Quadro 5</b>	Itens de recomendação do enunciado STROBE para análise qualitativa de cinco estudos incluídos na revisão sistemática..	32
<b>Quadro 6</b>	Consolidado de avaliação dos cinco estudos incluídos na revisão sistemática segundo enunciado STROBE.....	38
<b>Figura 1</b>	Fluxograma de busca e seleção dos estudos para a Revisão Sistemática segundo a metodologia PRISMA.....	26

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>AIS</b>	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
<b>AP PC</b>	Arbitrariness Primed Polymerase Chain Reaction
<b>ASCUS</b>	Atypical squamous cells of undetermined significance
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>DeCS</b>	Descritores em Ciências da Saúde
<b>DIU</b>	Dispositivo intrauterino
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucléico
<b>IST</b>	Infecções sexualmente transmissíveis
<b>HPV</b>	Human papilloma virus/Papillomavirus humano
<b>HSIL</b>	High grade squamous intraepithelial lesion
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>JEC</b>	Junção escamo colunar
<b>LIEAG</b>	Lesão intraepitelial de alto grau
<b>LIEB</b>	Lesão intraepitelial de baixo grau
<b>LIEBG</b>	Lesão intraepitelial de baixo grau
<b>LSIL</b>	Low grade squamous intraepithelial lesion
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>NIC</b>	Neoplasia Intraepitelial Cervical
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>pH</b>	Potencial hidrogeniônico
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta Analysis
<b>RS</b>	Revisão sistemática
<b>STROBE</b>	Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
<b>UNIVASF</b>	Universidade Federal do Vale do São Francisco
<b>VB</b>	Vaginose Bacteriana
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>ZT</b>	Zona de transformação

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>7</b>
2.1	Objetivo Geral.....	7
2.2	Objetivos Específicos .....	7
<b>3</b>	<b>EMBASAMENTO CIENTÍFICO .....</b>	<b>8</b>
3.1	Neoplasia Intraepitelial Cervical .....	8
3.1.2	Rastreo e Diagnóstico .....	12
3.2	Vaginoses Bacterianas.....	13
3.2.1	<i>Gardnerella Vaginalis</i> .....	16
3.2.2	Diagnóstico das Vaginoses Bacterianas .....	17
3.2.3	Tratamento da Vaginoses Bacterianas.....	18
3.3	Associação entre NIC e Vaginose Bacteriana .....	19
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>21</b>
4.1	Tipo de Estudo .....	21
4.2	Questão do Estudo.....	21
4.3	Local do Estudo.....	21
4.4	Amostra .....	21
4.4.1	Crítérios de Inclusão.....	22
4.4.2	Crítérios de Exclusão.....	22
4.5	Coleta dos Dados .....	23
4.6	Estratégias de Busca.....	23
4.7	Seleção dos Estudos .....	24
4.8	Análise dos Dados.....	25
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>

<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>53</b>

# 1 INTRODUÇÃO

As neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) são lesões proliferativas precursoras do câncer do colo do útero e relacionadas a vários fatores de risco, como as doenças sexualmente transmissíveis, e em especial ao Papilomavírus humano, o HPV (ZHANG et al. 2013).

O câncer do colo do útero é o quarto câncer mais comum, com aproximadamente 527 mil novos casos anuais em todo o mundo, e levando a óbito 266 mil mulheres anualmente, com maior risco na faixa etária de 45 a 49 anos (World Health Organization-WHO 2012). No Brasil, estimava-se em 2016, a ocorrência de 16.340 casos novos, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres, sendo o terceiro tumor mais frequente na população feminina, atrás do câncer de mama e do colorretal (Ministério da Saúde 2016b). É a segunda causa de morte por câncer, entre as mulheres, no nosso país (DALMOLIN 2016).

O desenvolvimento do câncer do colo uterino está diretamente relacionado à infecção persistente pelo HPV, que é considerado fator causal e necessário para o aparecimento das lesões precursoras (BOSCH et al. 2008; TERMINI e VILLA 2008). Tais lesões costumam se associar ao início sexual precoce, à multiplicidade de parceiros, ao uso de contraceptivos orais e ao tabagismo, fatores que podem levar à persistência viral do HPV e à progressão para o câncer invasivo. Por esse motivo, a detecção precoce das NIC é importante, sendo problema relevante de saúde pública, sobretudo nos países em desenvolvimento (WHO 2012; GINSBURG et al. 2017).

O controle do câncer do colo do útero é prioridade da agenda de saúde pública no Brasil. Desde a década de 80, políticas vêm sendo desenvolvidas neste sentido e foram impulsionadas pelo Programa Viva Mulher em 1996, passando a integrar o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis, lançado pelo Ministério da Saúde, em 2011 (MALTA et al. 2011).

Entretanto, dificuldades conjunturais contribuem para que a situação de baixa cobertura leve à morte muitas mulheres, devido a diagnósticos tardios de um tipo de câncer prevenível com medidas simples e pouco onerosas. Apesar de o programa de rastreamento e o exame citopatológico serem custo-efetivos na prevenção e diagnóstico precoce do câncer do colo do útero, as taxas de incidência e mortalidade se mantêm elevadas nas brasileiras, com baixa cobertura da população de risco, devido às limitações do teste, que incluem amostras coletadas de forma inadequada, interpretação equivocada, falha no seguimento clínico e baixa sensibilidade. (Ministério da Saúde 2016a). Além disso, a cobertura dos testes citopatológicos costuma ser influenciada negativamente por disparidades socioeconômicas e demográficas, além do predomínio do rastreamento oportunístico (GASPERIN et al. 2011).

Neste contexto, esforços vêm sendo despendidos, em todo o mundo, visando a utilização de novos testes e metodologias de rastreamento e controle que se adequem à realidade econômica dos países com poucos recursos financeiros. O progresso no entendimento da carcinogênese cervical relacionada ao HPV tem propiciado a avaliação de biomarcadores que podem melhorar o rastreamento e manejo das lesões deste câncer.

Sabe-se que os subtipos HPV-16 e HPV-18 são responsáveis por cerca de 70% das neoplasias cervicais (ZHANG et al. 2013). Condições infecciosas e reativas locais, promiscuidade sexual, tabagismo, fatores imunológicos, idade acima da terceira década, o uso prolongado de anticoncepcionais orais e gravidez são outros fatores que condicionam a aquisição e multiplicação do vírus no epitélio cérvico-vaginal (VINODHINI et al. 2012).

O elevado nível de expressão das oncoproteínas virais E6 e E7 é uma característica biológica dos cânceres associados ao HPV e o estabelecimento dessa associação provavelmente terá novas estratégias de triagem para lesões cervicais, bem como de uma vacina profilática que terá profundo impacto na saúde pública, reduzindo a incidência de lesões cervicais pré-malignas e malignas (GHITTONI et al. 2015). As técnicas de biologia molecular, dentre estas a genotipagem do HPV, desempenham papel relevante na vigilância epidemiológica principalmente com o surgimento da vacinação, sendo também um método excelente para estimar a prevalência da infecção cervical por HPV e da NIC em mulheres (ORMONDE JUNIOR et al. 2015).

As NIC são lesões proliferativas com maturação anormal e atipias de graus variáveis, substituindo em parte ou totalmente a espessura do epitélio escamoso cervical, e possuem algumas características histológicas que as diferenciam dos epitélios metaplásicos. Alguns critérios são considerados como diagnósticos desta alteração: distúrbio na maturação celular, desorganização celular, anormalidades nucleares, presença de efeito citopático viral, aumento da atividade mitótica nas porções superficiais de

epitélio. Classificam-se em de baixo grau – NIC I – e de alto grau de risco – NIC II e NIC III – (SKINNER et al. 2016).

O câncer do colo do útero invasivo, em cerca de 90% dos casos, evolui a partir de uma NIC, mas nem toda NIC progride para um processo invasor (Neoplasia-CIN 2000). Ainda não são conhecidos com exatidão os fatores que desencadeiam a doença. O desenvolvimento normalmente lento do câncer cervical, de 15 a 20 anos de evolução, permite que o tratamento adequado das lesões pré-cancerosas, classificadas do ponto de vista citohistológico como de baixo grau ou de alto grau, possibilite a prevenção da progressão para o câncer cervical invasivo (FRAZER 2007).

Apesar de as lesões por HPV serem fator necessário e causal do câncer do colo do útero, estudos mostram também uma associação entre vaginose bacteriana (VB) e o desenvolvimento do câncer do colo do útero (GILLET et al. 2012; PERES et al. 2015).

Entende-se por VB a situação resultante do desequilíbrio da microbiota e consequente comprometimento dos mecanismos de defesa do ecossistema vaginal, normalmente mantidos por várias interações: a microbiota vaginal fisiológica, os produtos do metabolismo microbiano, o estado hormonal e a resposta imunológica da mulher. Entre as defesas fisiológicas predominam, nas secreções cérvico-vaginais, os lactobacilos ou bacilos de Döderlein, que compõem um grupo de bactérias na sua maioria correspondentes aos *Lactobacillus acidophilus* (OLIVEIRA e SOARES 2007), os quais produzem peróxido de hidrogênio e ácido láctico, contribuindo para a inibição do crescimento de micro-organismos nocivos à mucosa vaginal. Havendo desequilíbrio da microbiota, pode ocorrer o predomínio de

uma microbiota anômala, levando essas mulheres a apresentar quadros de infecções por um ou mais agentes microbianos (BONFANTI e GONÇALVES 2010). Entre tais agentes, verificam-se como mais prevalentes bactérias anaeróbicas – *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, Bacteróides – e comensais como o *Mycoplasma Hominis*. O protozoário *Trichomonas vaginalis* e o fungo *Candida albicans* eventualmente costumam ser beneficiários desse desequilíbrio podendo levar a quadros clínicos mais específicos (LESSA et al. 2012; TAFURT-CARDONA et al. 2012).

Em mulheres com NIC ocorrem mais frequentemente alterações da microbiota vaginal por VB quando comparadas a mulheres cuja citologia é normal. Assim, vem sendo sugerido que a VB também poderia ter papel importante no desenvolvimento das NIC, devido às nitrosaminas oncogênicas produzidas pelas bactérias anaeróbicas e, também, ao estímulo para a produção de citocinas (BEHBAKHT et al. 2002; MARCONI et al. 2014).

Tais bactérias são capazes de produzir proteases que degradariam o muco secretado na cérvix, rompendo dessa maneira a barreira química protetora dos epitélios vaginal e cervical (DISCACCIATI et al. 2004).

O manejo clínico de tais pacientes não é fácil, pois muitos fatores modificam a sintomatologia e o aspecto do fluido vaginal, como a utilização de cremes vaginais inapropriados, duchas, coito recente, associação de diferentes doenças, automedicação, higiene inadequada e uso de substâncias locais irritantes (GIRALDO et al. 2005a). Cerca de 20% a 25% das mulheres saudáveis e assintomáticas têm culturas vaginais positivas para *Gardnerella vaginalis*. Algumas, assintomáticas mas com antecedentes

de vulvovaginites recidivantes, apresentam níveis altos de *Candida albicans* na mucosa vaginal (GIRALDO et al. 2000). Por esse motivo, o diagnóstico e tratamento devem ser individualizados, através de exames como mensuração do pH vaginal, teste das aminas e estudo da microbiota vaginal (LAMONT et al. 2011).

O tratamento tem o objetivo de restabelecer o equilíbrio da microbiota vaginal, e os imidazólicos são a primeira opção terapêutica. O metronidazol é ainda um antibiótico e antiparasitário de primeira linha, sendo ativo para praticamente todos os anaeróbios (MAYER et al. 2015). É totalmente absorvido por via oral, difundido no plasma e nos diversos fluidos corpóreos e viscerais, sendo metabolizado no fígado e eliminado pela urina e fezes. (LAMONT et al. 2011).

Anormalidades cervicais associadas à VB aumentam a chance de desenvolver câncer do colo do útero, estando a resposta inflamatória à infecção associada à gravidade da neoplasia intraepitelial cervical em mulheres com HPV oncogênico. Isso sugere que o microambiente se relacionaria com a história natural de NIC principalmente nessas pacientes (CASTRO-SOBRINHO et al. 2016). Não só a detecção das lesões precursoras, mas também o diagnóstico e tratamento adequados das VB passam a se revestir de suma importância.

Assim, este estudo foi motivado pelo interesse na melhoria da qualidade da assistência à saúde da mulher, se fazendo necessário o desenvolvimento de uma revisão sistemática sobre estudos que abordem as infecções vaginais associadas às NIC, a fim identificar correlação entre as duas patologias.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

- Identificar evidência científica sobre a presença da VB em pacientes com NIC.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar a prevalência da VB.
- Identificar a prevalência da NIC.
- Identificar a prevalência da VB em concomitância com NIC.
- Investigar se a evolução das NIC associadas à VB ocorre de forma diferente dos casos isolados.
- Investigar se há evidência científica que afirme a associação da ocorrência de NIC à presença de VB.

### **3 EMBASAMENTO CIENTÍFICO**

#### **3.1 NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL**

No colo uterino, a endocérvice é revestida por epitélio colunar constituído por glândulas produtoras de muco, enquanto a ectocérvice reveste-se de epitélio pavimentoso estratificado, do tipo escamoso, não queratinizado (BAGGISH 2012). Entre os dois epitélios há uma zona de transição denominada Junção Escamo-Colunar (JEC), que se exterioriza durante processos inflamatórios e/ou sob atuação de estrógenos. Sob estresse, essas células colunares ectópicas sofrem um processo de metaplasia, modificando-se para escamosas. Essa zona metaplásica denomina-se Zona de Transformação (ZT) e delimita uma nova JEC (CORRÊA 2016).

É na JEC que acontecem, com maior frequência, as alterações que dão origem ao câncer do colo do útero (FEBRASGO 2010a). As lesões pré-neoplásicas da cérvice denominam-se lesões intraepiteliais cervicais e são comuns em mulheres jovens, em fase reprodutiva. As células epiteliais apresentam vários graus de atipia, distúrbio na maturação e desorganização celular, caracterizado por núcleos celulares anormais e aumento de mitose em células superficiais (FEBRASGO 2010b). Desde que PAPANICOLAOU e TRAUT (1941) estabeleceram a primeira classificação das atipias cérvico-vaginais com cinco classes – I: normal; II: inflamatórias; III: anormalidades

celulares ou discarioses; IV: suspeição e V: esfregaço com células comprovadamente malignas – essas alterações citopatológicas têm sido alvo de constantes revisões e atualizações. REAGAN (1953) correlacionou a classe III com a estratificação histológica das displasias (leve, moderada e acentuada), verificadas mediante biópsias. RICHART (1967) refinou essa estratificação, ao introduzir o conceito de neoplasia intra-epitelial cervical como lesão precursora do câncer do colo uterino, graduando-a em três categorias (NIC I, NIC II e NIC III).

Em 1988 foi criado o sistema de Bethesda com fim de ser um modo representativo, com informações clinicamente relevantes, uniformes e reproduzíveis entre diferentes patologistas, além de ser significativamente relevante para o clínico, permitindo-lhe melhor compreensão da neoplasia (LUNDBERG 1989). As anomalias do epitélio pavimentoso cérvico-vaginal passaram a ser categorizadas em: anomalias celulares de significado indeterminado (ASCUS); *low grade intraepithelial lesion* (LSIL) – ou lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG) na nomenclatura brasileira –; *high grade intraepithelial lesion* (HSIL) – ou lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG) – e carcinoma invasivo (KURTYCZ 2014).

Muito embora número não desprezível de profissionais continuem a relatar NIC em laudos de citologia, no Brasil, o sistema de Bethesda passou a ser recomendado para laudos citopatológicos (esfregaços), ficando a graduação em NIC restrita a laudos histopatológicos de biópsias ou peças cirúrgicas (FEBRASGO 2010c). O Quadro 1 demonstra a correlação entre as diversas nomenclaturas.

**Quadro 1** - Cronologia e correlação entre as nomenclaturas citopatológicas e histopatológicas para diagnóstico das lesões cervicais.

Classificação citológica (Papanicolaou) 1941	Classificação histológica (Reagan-OMS) 1952	Classificação histológica (Richart) 1967	Sistema de Bethesda (1988) Classificação citológica brasileira* (2006)
<b>Classe I</b>	-	-	-
<b>Classe II</b>	-	-	- Alterações benignas - <i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> (ASCUS) ou Atipias de significado indeterminado
<b>Classe III</b>	- Displasia leve - Displasia moderada - Displasia acentuada	- NIC I - NIC II e - NIC III	- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)
<b>Classe IV</b>	- Carcinoma <i>in situ</i>	- NIC III	- HSIL - AIS
<b>Classe V</b>	- Carcinoma invasor	- Carcinoma invasor	- Carcinoma invasor

\*Na classificação brasileira: LSIL = LIEBG (lesão intraepitelial de baixo grau); HSIL = LIEAG (lesão intraepitelial de alto grau); ASCUS = ASC (atipias celulares no epitélio escamoso); AIS (adenocarcinoma *in situ*).

**Fonte:** Ministério da Saúde (2016a).

A graduação das lesões precursoras em NIC I, NIC II e NIC III correlaciona-se com a intensidade das alterações celulares relacionadas à proliferação, à atipia e às mitoses. Tais critérios morfológicos são avaliados também quanto ao nível que alcançam na espessura do epitélio – inferior, mediano e superficial –, sendo que NIC I ficaria restrita ao terço inferior, NIC II aos 2/3 inferiores e NIC III aos 3/3 do epitélio, permanecendo a membrana basal íntegra. A NIC III e o carcinoma *in situ*, pela dificuldade de diferenciação diagnóstica, representam hoje legenda única. No carcinoma invasor, a lesão progride além da membrana basal (SILVA 2004; FONSECA et al. 2012).

A Organização Mundial de Saúde-OMS recomenda a seguinte utilização de classificação histológica das NIC para as alterações morfológicas (WELLS et al. 2014):

- Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grau 1 (NIC I): A maturação está presente nos dois terços superiores do epitélio, e as células superficiais contêm atipia variável mas geralmente leve, que pode incluir efeito citopático viral (coilocitose). Anormalidades nucleares estão presentes ao longo de todo o epitélio, mas são leves. As figuras mitóticas estão presentes no terço basal e não são numerosas. As formas anormais são raras.
- Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grau 2 (NIC II): A maturação está presente na metade superior do epitélio e a atipia nuclear é evidente tanto nas camadas epiteliais superior como inferior. As figuras mitóticas são geralmente confinadas aos dois terços basais do epitélio. Formas anormais podem ser vistas.
- Neoplasia Intraepitelial cervical de Grau 3 (NIC III): A maturação (incluindo a queratinização superficial) pode estar ausente ou confinada ao terço superior do epitélio. As insuficiências nucleares são marcantes na maior parte ou em toda a espessura do epitélio. As figuras mitóticas podem ser numerosas e ser encontradas em todos os níveis do epitélio. Mitoses anormais são frequentes.

Desde a década de 1990 já se sabia que 60% dos casos de NIC I tinham probabilidade de regressão; 30% persistiam; 10% progrediam para NIC III e apenas 1% evoluíam para carcinoma invasivo. Analogamente, as

correspondentes proporções para NIC II eram 40%, 40%, 20% e 5% respectivamente, concluindo-se que a probabilidade de um epitélio atípico tornar-se invasivo aumenta com a gravidade da atipia, mas não acontecendo em 100% dos casos (ÖSTÖR 1993). Assim, a idéia de que as NIC de alto grau resultavam do desenvolvimento de NIC I para NIC II e, posteriormente, para NIC III, com as lesões evoluindo num continuum progressivo até chegar ao câncer cervical, foi revista. Estudos posteriores demonstraram o surgimento de NIC III sem antecedente de lesões de baixo grau, evidenciando que há desigualdade de procedimento biológico entre a NIC I, a NIC II e a NIC III (MOODLEY 2005).

### **3.1.1 Rastreamento e Diagnóstico**

As diretrizes brasileiras de 2011 já recomendavam que o método de rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras fosse o exame citopatológico (Ministério da Saúde 2011). Estudos internacionais têm confirmado que esse exame realizado em mulheres de 25 a 60 anos de idade a cada três anos é seguro, após dois ou três resultados anuais consecutivamente negativos (SIMONELLA e CANFELL 2013). Evidência anterior indicava que o rastreamento de mulheres abaixo dessa faixa etária não tem impacto na redução da incidência nem na mortalidade pela doença (Anonymous 1986). Por outro lado, não há dados objetivos de que o rastreamento seja efetivo após 65 anos de idade (CASTAÑÓN et al. 2014).

O protocolo atual recomenda início da coleta aos 25 anos, para mulheres que tiveram ou têm atividade sexual. O rastreamento antes disso

deve ser evitado. Os exames periódicos devem seguir até os 64 anos de idade e, em mulheres sem história prévia de doença neoplásica pré-invasiva, deverão ser interrompidos se tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Para mulheres com mais de 64 anos e que nunca se submeteram ao exame citopatológico, recomenda-se dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos forem negativos, elas poderão ser dispensadas de exames adicionais (Ministério da Saúde 2016a).

### **3.2 VAGINOSES BACTERIANAS**

A VB é um quadro infeccioso causado pelo desequilíbrio da microbiota vaginal, representado pela diminuição de *Lactobacillus* e um crescimento dos anaeróbios, seguida pela elevação do pH vaginal e corrimento vaginal fétido (leucorréia não fisiológica). Há uma correlação entre a *Gardnerella vaginalis* e outras bactérias anaeróbias revelando que ocorre, nessa doença, uma origem polimicrobiana. Esse desequilíbrio provoca capacidade diminuída de elaborar substâncias bactericidas e peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), contribuindo desse modo para o crescimento dessas bactérias anaeróbias. Apesar de ser um quadro infeccioso polimicrobiano, ainda se discute se é provocada pela ação conjunta de várias espécies ou se existem espécies chave que favorecem a doença. Nesse caso, a *Gardnerella vaginalis* é a bactéria presente na maioria dos casos e exerce papel relevante na patogênese dessa infecção, sendo capaz

de formar um biofilme aderente ao epitélio vaginal que favorece a colonização por outras bactérias anaeróbias (PLECKAITYTE et al. 2012).

Toda mulher na fase reprodutiva apresenta fluido vaginal fisiológico de cor clara, que inclui as secreções cervicais, variando na quantidade e no aspecto, a depender do período do ciclo menstrual. O *Lactobacillus sp* é a espécie bacteriana predominante que metaboliza o glicogênio das células epiteliais vaginais, promovendo assim a formação de ácido láctico que mantém um pH ácido (3,8 a 4,5), e, com isso, inibe o crescimento de outras espécies bacterianas patogênicas e exerce atividade de defesa local. Os *Lactobacillus* produzem também peróxido de hidrogênio que inibe o crescimento de anaeróbios e sua conseqüente produção de bacteriocinas (MARTINO e VERMUND 2002).

As interações da microbiota normal, do estado hormonal, da resposta imune, e dos produtos do metabolismo é que mantêm o equilíbrio, e qualquer alteração desse ecossistema modifica a prevalência natural da microbiota (HOFFMAN et al. 2014). Esse equilíbrio, se rompido, pode levar a uma alteração das comunidades bacterianas da vagina, que sofrem, então, modificações com aumento do número de espécies, ocasionando as infecções e inflamações vaginais (OLIVEIRA 2014).

A leucorréia vaginal não fisiológica é aquela relacionada às doenças ginecológicas e que pode ter várias etiologias, que vão desde as de origem inflamatórias, neoplásicas até as infecciosas em que as numerosas espécies de micro-organismos, que inclusive compõem este ecossistema, se modificam e tornam-se patogênicos, desenvolvendo infestações e/ou

infecções (FREITAS et al. 2014). As mais frequentes são as vaginites causadas por *Candida albicans* ou por *Trichomonas vaginalis* e a VB (MILHOMENS et al. 2015).

A VB é a causa mais comum de todas, com 10% até 30% de prevalência na população feminina em idade reprodutiva (LIVENGOOD 2009; Center for Disease Control and Prevention-CDC 2010), e cujo agente, a *Gardnerella vaginalis*, é o responsável por um quarto de todos esses atendimentos (WEBER e BACKES 2016).

A importância da VB se deve à sua alta prevalência. Nos Estados Unidos da América (EUA) 16% das mulheres grávidas têm VB, sendo, aproximadamente, 50% das pacientes assintomáticas. Outro fator de importância está relacionado às sequelas da doença não tratada como o aumento do risco de adquirir o HIV, infertilidade e moléstia inflamatória pélvica aguda (CDC 2010). Apesar de ser rara, a VB pode se desenvolver em crianças e em mulheres na pós-menopausa (GIRALDO et al. 2007; LEITE et al. 2010).

No Brasil, a VB mostra-se muito frequente, atingindo cerca de 40 a 50% das mulheres com queixa de corrimento vaginal (GIRALDO et al. 2007; LEITE et al. 2010). A multiplicidade de parceiros sexuais e a utilização do dispositivo intrauterino (DIU) como método contraceptivo têm sido associados ao aumento do risco de VB. O uso de contraceptivos hormonais, por sua vez, parece estabelecer um efeito protetor para o desenvolvimento de VB, por promover uma microbiota predominantemente lactobacilar. A utilização de preservativo também auxilia na proteção contra a VB (CDC

2010; HAY 2010; TUROVSKIY et al. 2011). Outros fatores de risco também são relacionados, como: etnia africana, *status* socioeconômico, tabagismo, utilização de duchas vaginais, tratamento com antibióticos, novo parceiro sexual e histórico recente de promiscuidade sexual, envolvendo parceiros masculinos ou femininos (CDC 2010; HAY 2010).

### **3.2.1 *Gardnerella vaginalis***

É uma bactéria anaeróbia facultativa, fastidiosa,  $\beta$ -hemolítica, oxidase e catalase negativa, imóvel, e que se apresenta sob a forma de cocobacilos pleomórficos, não possui cápsula, não forma esporos e é gram-variável (TUROVSKIY et al. 2011). Identificada primeiramente por GARDNER e DUKES (1955), que lhe atribuíram a denominação de *Haemophilus vaginalis* e a assinalaram como possível agente etiológico da maioria das vaginites então tidas como inespecíficas, hoje é consensual que seja o principal patógeno responsável pela VB (SCHWEBKE et al. 2014). Esse micro-organismo tem sido exaustivamente estudado, contudo sabe-se que não é a única bactéria envolvida na patogênese da VB e que existem outros fatores importantes envolvidos na doença (TUROVSKIY et al. 2011).

Sua importância clínica e científica decorre do fato de ser encontrada em praticamente 100% das mulheres com diagnóstico clínico de VB, exercendo um importante papel na sua patogênese (TUROVSKIY et al. 2011). Até 2010 pouco era conhecido sobre a genética da *Gardnerella vaginalis*. A técnica de AP-PCR (Arbitrarily Primed Polymerase Chain Reaction) para genotipagem entre amostras de *Gardnerella vaginalis*

recuperados de pacientes com e sem VB revelou que há uma grande diversidade entre os genomas dos diferentes espécimes isolados (SOUZA 2013).

### 3.2.2 Diagnóstico das vaginoses bacterianas

AMSEL et al. (1983) estabeleceram quatro parâmetros para diagnóstico das VB: (1) o pH maior que 4,5; (2) a presença de “*clue cells*” (ou células-alvo), denominação das células que, no esfregaço vaginal, apresentam-se recobertas por bactérias aderidas à sua superfície; (3) a leucorréia cinza ou branca com aspecto homogêneo, aderente como um filme às paredes vaginais e que exala característico odor fétido semelhante ao de peixe em putrefação; (4) o teste de Whiff positivo em que esse odor é exarcebado pela adição de hidróxido de potássio a 10%. A constatação de três desses quatro parâmetros já define o diagnóstico.

Outro critério diagnóstico é apoiado no escore de Nugent, em que se faz coloração de amostra do fluido vaginal pelo Gram e, à microscopia, quantifica-se o número de lactobacilos e de bactérias patogênicas. Um escore igual ou maior que 7 (Quadro 2) define o diagnóstico da VB (NUGENT et al. 1991).

O isolamento da *Gardnerella vaginalis* mediante cultura é considerado conduta inadequada e não deve ser utilizado para diagnóstico, visto ser uma bactéria comensal e fazer parte da microbiota vaginal de mulheres saudáveis (WERNER 2016).

**Quadro 2** - Escore de Nugent para diagnóstico da vaginose bacteriana.

Sistema de pontuação (0 a 10) para esfregaços vaginais			
Escore	Lactobacilos	Gardnerella, Bacterióides	Bacilos curvos
0	4 +	0	0
1	3 +	1 +	1+ ou 2+
2	2 +	2 +	3+ ou 4+
3	1 +	3 +	
4	0	4 +	

Fonte: NUGENT et al. (1991).

### 3.2.3 Tratamento das vaginoses bacterianas

A droga de eleição para tratar a VB é o metronidazol, um derivado nitroimidazólico com atividade antibacteriana e antiprotozoária, que age contra bacilos gram-negativos anaeróbios, bacilos gram-positivos esporulados e todos os cocos anaeróbios. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de ácido desoxirribonucléico e na degradação do DNA. Seus efeitos adversos são geralmente brandos, mas cefaléias e sintomas gastrointestinais são comuns. As reações mais graves compreendem estomatite, leucopenia, neurite periférica e ataxia (PHILLIPS e STANLEY 2012).

O metronidazol é oficialmente recomendado para VB na dose de 500 mg de 12 em 12 horas, por via oral, durante sete dias; e/ou por via vaginal, na formulação de gel a 0,75%, utilizando-se um aplicador de 1 g à noite, ao deitar-se, durante cinco dias. Uma alternativa para quem tem intolerância ao metronidazol, e para gestantes no primeiro trimestre, é o uso de clindamicina na dose de 300 mg de 12 em 12 horas, durante sete dias por via oral, ou

como creme vaginal a 2%, à noite, usando aplicador de 5 g, durante sete dias (CDC 2015).

A eficácia de tratar o parceiro, se assintomático, é discutível, pois parece não modificar a frequência da patologia na mulher, em quem não afetaria as taxas de cura e recorrência, como também poderia causar efeitos colaterais e custos desnecessários (MEHTA 2012; GIRALDO et al. 2014). Além disso, há a constatação de que mulheres virgens ou celibatárias, embora mais raramente, podem apresentar também essa doença independentemente da ocorrência de parceiros (TABRIZI et al. 2006).

Estudos apontam o controle fisiológico da VB através de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*), micro-organismos vivos que, se administrados em quantidades adequadas, beneficiam a saúde produzindo bacteriocinas, proteínas com ação antimicrobiana (REID 2002; GIRALDO et al. 2005b).

### **3.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE NIC E VAGINOSES BACTERIANAS**

A despeito da já comprovada evidência de associação entre cepas oncogênicas do HPV e lesões precursoras do câncer do colo do útero, a impressão de que a associação destas últimas também possa ocorrer com a VB ainda suscita dúvidas e controvérsias. Há publicações que indicam essa possibilidade (NAM et al. 2009) e outras que a descartam (LAZENBY et al. 2014). O pressuposto afirmativo baseia-se na suposição de que a alteração do pH vaginal, a produção de substâncias carcinogênicas (nitritos, citocinas e nitrosaminas) pela microbiota anaeróbia anômala e as alterações

inflamatórias por ela desencadeadas no epitélio cérvico-uterino, concorram para propiciar um substrato que favoreça a fixação do HPV nos tecidos lesados e, assim, permitir-lhe desencadear as modificações histológicas que costuma induzir (TAVARES-MURTA et al. 2008; CAMPOS et al. 2012a; MARTINS 2015).

Uma das ponderações que se faz é que a VB isoladamente poderia não ser um fator contribuidor para a infecção pelo HPV e consequente eclosão de lesões precursoras, mas seria um dos co-fatores de risco, a atuarem sinergicamente, favorecendo a evolução de lesão intraepitelial de baixo grau até lesão intraepitelial de alto grau (NIC I a 3) ou neoplasia invasiva. Entre os co-fatores destacam-se o tabagismo, a imunodepressão e a promiscuidade sexual. Parceiro único, uso de contraceptivo hormonal e baixa paridade seriam fatores de proteção (SILVA et al. 2014).

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura sobre a presença da VB em pacientes com NIC.

### **4.2 QUESTÃO DO ESTUDO**

A questão norteadora foi: “O que os estudos abordam sobre a VB em pacientes com neoplasia intraelcervical uterina?”

### **4.3 LOCAL DO ESTUDO**

A pesquisa foi desenvolvida no Colegiado do Curso de Enfermagem da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF).

### **4.4 AMOSTRA**

A amostra foi composta de estudos primários disponíveis em bases de dados, versando sobre a ocorrência de VB e NIC.

#### **4.4.1 Critérios de Inclusão**

- Ser estudo que incluiu VB e NIC em mulheres em idade reprodutiva e/ou pós menopausadas.
- Ter considerado como casos de VB aqueles diagnosticados pelos critérios de Amsel ou pelo escore de Nugent, ou mescla dos dois sistemas.
- Ter considerado como casos de NIC I a III aqueles detectados mediante esfregaços citológicos de Papanicolau, citologia em base líquida, ou com laudos de colpocitologia descrevendo lesões dos tipos LSIL ou LIEBG (baixo grau de risco), HSIL ou LIEAG (alto grau), e também aqueles com conclusões semelhantes, detectados em exames histopatológicos (biópsias de colo ou curetados endocervicais).

#### **4.4.2 Critérios de Exclusão**

- Ser estudo que incluiu gestantes ou pacientes imunodeprimidas tais como mulheres soropositivas para HIV, portadoras de neoplasias malignas e/ou em tratamentos com imunossupressores ou radioterápico.
- Ser estudo que abordou apenas um dos agravos (VB ou NIC).

## 4.5 COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados entre julho de 2016 e janeiro de 2017, em seis bases de dados (Cochrane, Lilacs, CINAHL, Web of Science, SCOPUS e PubMed) visando estudos publicados até dezembro de 2015, sem restrição de idioma.

Nos estudos incluídos foram resgatadas informações sobre as seguintes características: autor; ano de publicação; número de citações; período pesquisado (em anos, com frações em meses); local de realização (país ou região); tipo de estudo (desenho); tamanho da amostra ou da população (n); faixa etária e/ou média de idade dos participantes; métodos para diagnóstico das NIC (esfregaço de Papanicolaou, outras técnicas de colpocitologia ou biópsia); graduação das lesões cervicais (NIC I a III, baixo grau a alto grau, LSIL a HSIL, ou LIEBG a LIEAG); métodos de diagnóstico para VB (critérios de Amsel, escore de Nugent ou miscelânea); prevalência de NIC; prevalência da VB; prevalência conjunta de NIC e VB; conclusão ou evidência de associação entre NIC e VB.

## 4.6 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Para a captura prévia dos estudos, foram utilizados descritores indexados (recuperados em inglês no MeSH e em português no DeCS) sem limite de ano e idioma. Para melhor delineamento e efetividade no cruzamento dos descritores, foram usados operadores booleanos *OR* e *AND*,

mediante aplicação da metodologia PICO, em que P = *Population* (população, paciente ou problema clínico), I = *Interventions* (intervenção ou indicador), C = Comparison (comparação ou controle) e O = *Outcome* (desfecho ou resultado) (AKOBENG 2005; SANTOS et al. 2007). A estratégia de busca utilizada no presente estudo foi: **PICO = #1 AND # 2** (Quadro 3).

**Quadro 3** - Estratégia de busca segundo a metodologia PICO, com descritores indexados na língua inglesa.

<b>P</b>	# 1 (Vaginitis OR Trichomonas Vaginitis OR Vaginosis, Bacterial OR Candidiasis, Vulvovaginal OR Bacterial Vaginosis OR Bacterial Vaginosis OR Bacterial Vaginitis OR Nonspecific Vaginitis OR Leucorrhea OR Sexually Transmitted Disease OR STDs OR Venereal Disease OR Venereal Diseases)
<b>I</b>	Sem critérios para a intervenção. Independe do tipo de tratamento.
<b>C</b>	Sem limites para a comparação do tratamento.
<b>O</b>	# 2 (Uterine Cervical Neoplasms OR Papillomavirus Infections OR Human Papillomavirus 11 OR Human Papillomavirus 16 OR Human Papillomavirus 18 OR Cervix Uteri OR Uterine Cervical Dysplasia OR Uterine Cervical Erosion OR Cervical Intraepithelial Neoplasia)

#### 4.7 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os estudos coletados nas bases de dados foram selecionados em dois momentos, conforme as duas primeiras etapas da metodologia PRISMA (LIBERATI et al. 2009):

- Etapa 1: triagem, mediante leitura do título e resumo de todos os que foram rastreados nas bases de dados, por duas pesquisadoras diferentes e de maneira individual, que os analisaram e os

Identificaram para a segunda etapa, com base nos critérios de inclusão e exclusão. Em caso de dúvidas quanto ao conteúdo e não havendo consenso, o estudo foi pré-selecionado. Remoção dos duplicados.

- Etapa 2: Discussão dos estudos triados, mediante leitura integral por três pesquisadores independentes, visando seleção final daqueles a serem incluídos no estudo.

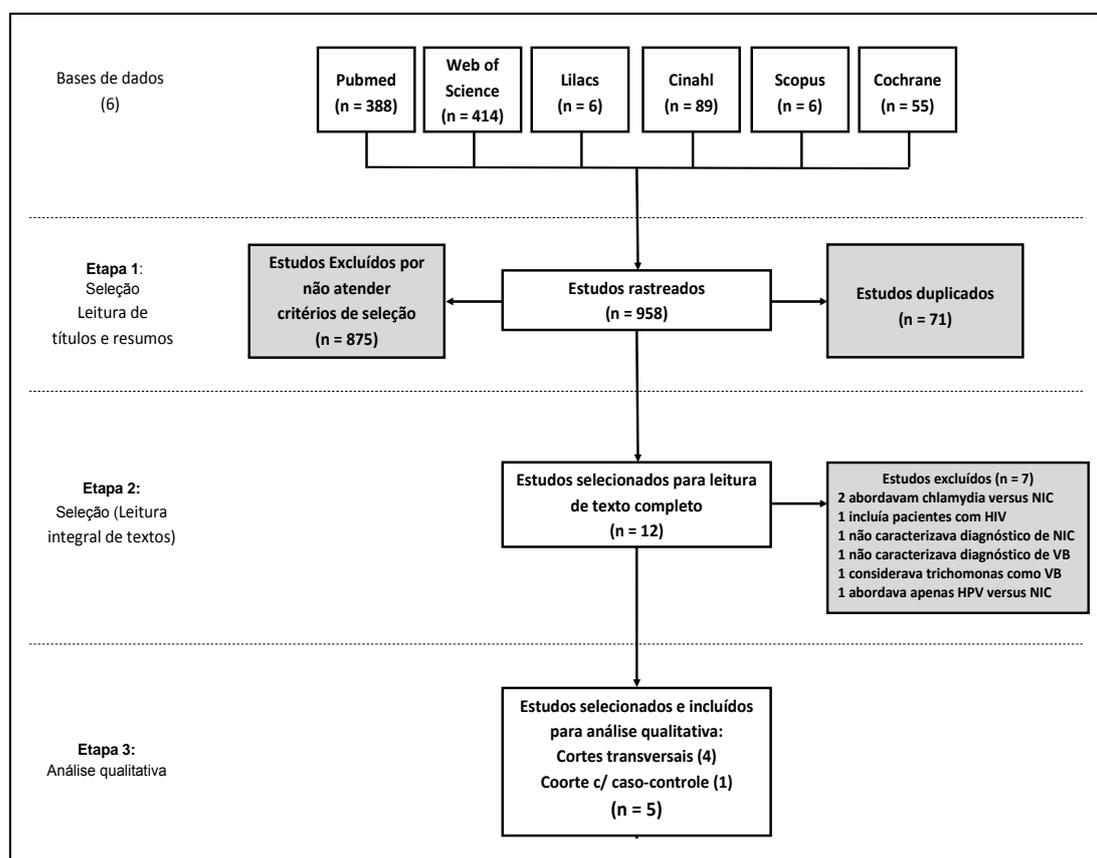
#### **4.8 ANÁLISE DOS DADOS**

Os estudos incluídos foram submetidos a análise, conforme preconizado na terceira etapa da metodologia PRISMA:

- Etapa 3: Avaliação da qualidade interna (análise qualitativa) dos estudos incluídos segundo os enunciados STROBE para estudos descritivos (VANDENBROUCKE et al. 2007; MALTA et al. 2010).

## 5 RESULTADOS

Foram rastreados 958 artigos nas seis bases de dados, sendo 12 pré-selecionados para leitura integral, após o que cinco foram triados e incluídos para análise (Figura 1). Os cinco estudos incluídos foram do tipo descritivo, sendo uma coorte controlada por casos (Estudo A) e quatro cortes transversais (Estudos B, C, D e E).



**Figura 1** - Fluxograma de busca e seleção dos estudos para a Revisão Sistemática segundo a metodologia PRISMA.

Os cinco estudos foram publicados entre 1995 e 2014, com realizações em três continentes: o Estudo A, em 2001, na América Central (Costa Rica); os Estudos B em 1995 e C em 2003, na Europa (Holanda e Inglaterra, respectivamente) e os estudos D em 2009 e E em 2014, no continente asiático (Coreia do Sul e Tanzânia). Segundo o Google Scholar (2017), os cinco trabalhos receberam as seguintes citações na literatura científica: A (223); B (58); C (49); D (40) e E (31). As principais características dos cinco trabalhos estão consolidadas no Quadro 4.

**Quadro 4 - Características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática sobre NIC e VB.**

	Tipo de estudo	País	Período pesquisado	N	Faixa etária (μ ou m)	Diagnóstico das lesões cervicais	Gradação das lesões cervicais	VB Detecção	Prevalência NIC	Prevalência VB	Prevalência NIC + VB	Associação entre NIC e VB
<b>A</b> CASTLE et al. 2001	Descritivo Coorte com caso controle	Costa Rica	1993 a 1994	8.582 <sup>1</sup> 445 <sup>1</sup>	< 50 (não consta)	Papanicolau Citologia BL Biópsia	Normal Duvidoso LSIL HSIL	Nugent	357/8.582 <sup>3</sup> 4,16%	122/445 <sup>4</sup> 27,40% <sup>4</sup>	61/445 13,70%	VB não foi associada à LSIL e à HSIL e nem à infecção por HPV.
<b>B</b> PETERS et al. 1995	Descritivo Corte transversal	Holanda	Set 1988 a Set 1993	280	20-66 (34,7) μ	Papanicolau e/ou Biópsia	Normal NIC I NIC II NIC III CA invasor	Amsel	39/280 13,93%	56/280 20,00%	39/280 13,93%	VB s/ relação c/ infecção por HPV nem com a gravidade das alterações histomorfológicas
<b>C</b> BOYLE et al. 2003	Descritivo Corte transversal controlado por casos	Inglaterra	Set 1996 a Jun 1998	379	16-59 (28,4) m	Papanicolau Captura Híbrida/HPV	Negativo NIC (I a III) Inflamação (borderline)	Amsel	32/379 8,44%	123/379 32,45%	12/379 3,16%	Não há associação
<b>D</b> NAM et al. 2009	Descritivo Corte transversal com caso controle	Coréia do Sul	Set 2002 a Mai 2006	510	Não informa	Papanicolau Citologia BL Biópsia Curetagem Cervical	- Baixo grau (NIC I) - Alto grau (NIC II e III)	Amsel	(437/510) 85,75%	56/510 10,98%	53/510 10,39%	Correlação significativa entre BV e presença de NIC. Associação insignificante de BV e HPV .
<b>E</b> LAZENBY et al. 2014	Descritivo Corte transversal	Tanzânia	Não informado	324	30-40 (não consta)	Citologia BL Biópsia Curetagem Cervical	LSIL (NIC I)  HSIL (NIC II e III)	Amsel e Nugent	36/324 11,11%	105 /324 32,40%	17/324 5,24%	Não foi encontrada associação.

<sup>1</sup>: Partiu de "n" inicial = 8.582 sujeitos (amostra inicial); após várias exclusões, foram selecionados dois grupos aleatórios, num total de 445 participantes (2ª amostra). <sup>2</sup>: Citologia em base líquida <sup>3</sup>: Baseada na amostra inicial <sup>4</sup>: Estimada com base na 2ª amostra μ : mediana m: média LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion HSIL: High grade squamous intraepithelial lesion NIC: neoplasia intraepithelial cervical

O número de participantes variou de 280 (Estudo B) a 510 (Estudo D) nos quatro cortes transversais. O estudo de coorte (A) partiu de uma base de 8.582 sujeitos (amostra inicial) dos quais, após sucessivos critérios de corte e exclusão, foi definida uma amostra aleatória de 445 mulheres com idade menor que 50 anos, sem referir a média (2ª amostra). Entretanto, foram aferidos dados sobre a prevalência das NIC com base na amostra inicial, razão porque estão sendo apresentados os dois respectivos “n” (Quadro 4).

Nos cortes transversais, as faixas etárias variaram de 20 a 66 anos (mediana de 34,7) e de 16 a 59 anos (média de 28,4) nos Estudos B e C, respectivamente. No Estudo D não foi informada a idade das pacientes e, no Estudo E, a faixa etária variou de 30 a 40 anos, mas sem constar nenhuma medida de tendência central.

Quanto aos métodos de rastreamento das NIC, tanto o esfregaço citológico de Papanicolau quanto a coleta em base líquida foram utilizados nos Estudos A e D. Os Estudos B e C mencionam apenas o Papanicolau, enquanto o Estudo E descreve apenas a coleta em meio líquido. Houve relatos de biópsias em quatro trabalhos, exceto o Estudo C. Em três, (B C e D), o grau das lesões aparece descrito pela classificação histopatológica de Richart, como NIC I, II e III, e pelo critério citopatológico de Bethesda nos dois restantes (A e D), que as relatam como de baixo e alto grau: LSIL e HSIL.

Elementos dos critérios de Amsel para diagnóstico das VB foram relatados nos quatro trabalhos de corte transversal, tendo sido, no Estudo E,

descrita também a concomitância ou opção pelo escore de Nugent. Este último método foi o único relatado na coorte (A).

Nesse estudo (A), inferimos as prevalências da NIC em 4,16%, e da VB em 27,40%, com base em dados descritos nas tabelas – referentes à amostra inicial (“n” = 8.582) e à segunda amostra (“n” = 445), respectivamente –, posto que não foi encontrada informação textual sobre esses indicadores. Nos cortes transversais, a NIC teve prevalências próximas nos Estudos B (13,93%) e E (11,1%), menor no Estudo C (8,44%) tendo sido observada a maior taxa no Estudo D (85,75%). Já a prevalência da VB foi equivalente nos Estudos C e E (32,45% e 32,40%), apresentou patamar médio no Estudo B (20,0%) e a mais baixa no Estudo D (10,98%).

Nas populações pesquisadas, a prevalência da co-infecção NIC + VB teve taxas bem próximas em três estudos: 13,70% na coorte (A), novamente mediante inferência por não estar explicitada; 13,93% no Estudo B e 10,39% no Estudo D. No Estudo C foi descrita a menor prevalência conjunta dos dois agravos (3,16%), abaixo da observada no estudo E (5,24%).

Quanto à possível evidência de associação entre VB e NIC, o Estudo A concluiu pela inexistência de associação, ressalvando, contudo, uma tendência de significância crescentemente marginal de que a inflamação cervical (VB) possa vir a se associar a lesões de alto grau em mulheres com HPV oncogênico. O estudo B admitiu que a VB pareceu não influenciar as alterações histológicas observadas e ser de pouco importância etiológica no desencadeamento das lesões. Os Estudos C e E não comprovaram

associação. Apenas o Estudo D admitiu significância na correlação entre VB e NIC, embora não significativa a associação de VB e HPV.

O Quadro 5 apresenta o consolidado dos itens recomendados no enunciado STROBE para avaliação qualitativa dos cinco estudos descritivos, utilizado nesta RS. O Quadro 6 demonstra o resultado dessa avaliação.

**Quadro 5** - Itens de recomendação do enunciado STROBE para análise qualitativa de cinco estudos incluídos na revisão sistemática

Secção	Item	A - Coorte (caso controle) Castle et al.	B - Corte transversal Peters et al.	C - C. Transv. prospectivo Boyle et al.	D - Corte transversal Nam et al.	E -Corte transversal Lazenby et al.
<b>Título</b>	<b>01</b>	<i>An Association of Cervical Inflammation with High-Grade Cervical Neoplasia in Women Infected with Oncogenic Human Papillomavirus (HPV)</i>	<i>Bacterial Vaginosis is Not Important in the Etiology of Cervical Neoplasia: a Survey on Women with Dyscariotic Smears</i>	<i>Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia?</i>	<i>Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia</i>	<i>An Association Between Trichomonas vaginalis and High-Risk Human Papillomavirus in Rural Tanzanian Women Undergoing Cervical Cancer Screening</i>
<b>Resumo</b>		Não indica o tipo de estudo	Não indica o tipo de estudo	Não faz referência ao tipo de estudo	Não faz referência ao tipo de estudo	Não indica o desenho do estudo
		Faz um sumário do estudo descrevendo o que foi feito e o que foi encontrado	Faz um sumário do estudo descrevendo o que foi feito e o que foi encontrado	Não disponibiliza sumário informativo sobre o que foi desenvolvido	Faz um sumário do estudo descrevendo o que foi feito e o que foi encontrado	Faz um sumário do estudo descrevendo o que foi feito e o que foi encontrado
<b>Introdução</b>						
<b>Contexto/ Justificativa</b>	<b>02</b>	Expõe o conteúdo científico, justifica sua necessidade de desenvolvimento	Expõe o conteúdo científico, e justifica sua necessidade de desenvolvimento	Expõe o contexto científico, justifica necessidade de seu desenvolvimento indica os benefícios prováveis da intervenção	Expõe o contexto científico; justifica a necessidade de desenvolvimento do estudo Cita objetivo principal	Expõe o contexto científico, justifica necessidade de seu desenvolvimento indicando os benefícios prováveis da pesquisa
<b>Objetivos</b>	<b>03</b>	Testar se VB e inflamação foram associados com Positividade do DNA do papilomavírus humano	Analisar a prevalência, fatores de risco e impacto sobre alterações histológicas de VB em mulheres com alterações citológicas do colo uterino	Realizar um estudo prospectivo, controlado por casos, em que a presença de infecções sexualmente transmissíveis, em particular o vírus do HPV, que se sabe está associado ao desenvolvimento da neoplasia intraepitelial cervical, foi controlada.	Determinar se a presença de VB está associada à neoplasia intra-epitelial cervical e à infecção pelo HPV Esclarecer a associação de VB com NIC e infecção por HPV entre mulheres coreanas submetidas a (LEEP). Há associação de VB com NIC e infecção por HPV entre mulheres coreanas submetidas a procedimento de excisão eletrocirúrgica em laço (LEEP)?	Determinar a prevalência da vaginite e sua associação com HPV de alto risco (HR HPV) em mulheres submetidas à triagem de câncer cervical .  As mulheres com infecções do trato reprodutivo na Tanzânia rural teriam alta infecção pelo HPV semelhante às das áreas urbanas?
<b>Hipótese</b>		Não descreve os específicos e não inclui a hipótese de forma clara	Descreve os objetivos específicos e inclui hipótese preexistente	Essa relação significaria uma mudança maior na prática de triagem cervical?		

## Cont/ Quadro 5

Secção	Item	A - Coorte (caso controle) Castle et al.	B - Corte transversal Peters et al.	C - C. Transv. prospectivo Boyle et al.	D - Corte transversal Nam et al.	E -Corte transversal Lazenby et al.
<b>Métodos</b>						
<b>Desenho do estudo</b>	<b>04</b>	Coorte (caso controle) Não apresenta os elementos –chave	Estudo de corte transversal (Inquérito). Não apresenta os elementos –chave	Estudo transversal prospectivo, controlado por casos; Apresenta elementos-chave	Estudo de corte transversal (caso controle) Apresenta elementos-chave	Corte Transversal) Apresenta elementos-chave
<b>Contexto (setting)</b>	<b>05</b>	Descreve o contexto teórico, o local (Instituto Nacional do Câncer (NCI) de Guanacaste, Costa Rica) no período de 1993 a 1994 mulheres identificadas em uma pesquisa de porta em porta residindo em segmentos censitários escolhidos aleatoriamente.	Descreve o contexto teórico, o local, o acompanhamento, incluindo o período e a coleta de dados	Expõe o contexto científico referindo o período de recrutamento, relata onde a pesquisa foi desenvolvida; refere os critérios de inclusão e exclusão; as variáveis de exposição adquiridas através de questionário; descreve o acompanhamento e a coleta de dados de forma clara e detalhada	Expõe o contexto científico referindo o período de tempo, não fica claro o local do desenvolvimento do estudo.	Descreve o contexto e onde a pesquisa foi desenvolvida: Não refere período de tempo; descreve como se deu o recrutamento, acompanhamento e coleta de dados
<b>Participantes</b>	<b>06</b>	Incluídas todas as mulheres vivas de Guanacaste com diagnóstico de câncer cervical (n = 28) e excluídas mulheres com base em critérios previamente publicados mas não descritos.	Informa critérios de elegibilidade, de diagnóstico, de exclusão das participantes	Apresenta critérios de elegibilidade e de exclusão: todas realizaram citologia cervical e triagem completa de ITS e responderam a um questionário. Justifica a eleição dos casos e controle	Apresenta critérios de elegibilidade e de exclusão: todas realizaram citologia cervical (PAP) e LEEP. coloscopia e biópsia direcionada, e curetagem endocervical. Testes de rastreio para VB realizados em 552 das 588. Não descreve número de controle para cada caso. Demais Itens descritos.	Descreve claramente critérios de inclusão e exclusão, local de coleta e recrutamento

## Cont/ Quadro 5

Secção	Item	A - Coorte (caso controle) Castle et al.	B - Corte transversal Peters et al.	C - C. Transv. prospectivo Boyle et al.	D - Corte transversal Nam et al.	E -Corte transversal Lazenby et al.
Variáveis	07	A coleta para diagnóstico descrita de forma clara e detalhada e as variáveis de exposição e desfecho são expressas em tabelas. O comportamento sexual pode ser fator de confusão no estudo sobre a relação entre ISTs que podem causar inflamação, assim como o número de parceiros sexuais e a idade na 1ª relação sexual, potenciais variáveis de confusão para risco de infecção.	A coleta para diagnóstico foi descrita de forma clara e detalhada e as variáveis de exposição e de desfecho são expressas em tabelas. O comportamento sexual pode ser um fator de confusão nos estudos sobre a relação entre o tabagismo e a presença de VB.	Define claramente os defechos, exposições preditores e confundidores e modificadores de efeito. A coleta para diagnóstico foi descrita de forma clara e detalhada e as variáveis de exposição e de desfecho são expressas por extenso	Descrição clara dos critérios diagnósticos e as variáveis de exposição e de desfecho são expressas em tabelas	Descrição clara dos defechos, exposições, confundidores: critérios diagnósticos e as variáveis de exposição e de desfecho são expressas em tabelas
Fontes de dados/ Mensuração	08	Fontes de dados primárias colhidos os dados diretamente dos sujeitos através de questionários. Não descreve os métodos utilizados nem a comparabilidade dos métodos de avaliação	Fornecer fontes de dados primárias: questionários.	Há referência a dois grupos de mulheres VB-positivas e VB-negativas com descrição de fontes de dados e método diagnóstico utilizado.	Não está claro se casos e controles foram analisados juntos no mesmo lote, não se distinguindo entre estes. Há referência a dois subgrupos VB-positivas e VB-negativas com descrição de fontes de dados embora haja descrição do método diagnóstico utilizado.	Mulheres foram sempre analisados juntos no mesmo lote. Descrição de fontes de dados embora haja descrição do método diagnóstico utilizado.
Viés	09	Especifica medidas adotadas para evitar potenciais fontes de viés	Viés de seleção: amostra selecionada em pacientes com evidência de discaríoses.  Especifica medidas adotadas para evitar potenciais fontes de viés	Especifica medidas para evitar potenciais fontes de viés  *O método utilizado para o diagnóstico de Chlamídia trachomatis não foi sensível o suficiente para esclarecer os esfregaços inflamatórios.	Não especifica medidas para evitar algumas fontes de viés que ocorreram	Não especifica medidas para evitar fontes de viés

## Cont/ Quadro 5

Secção	Item	A - Coorte (caso controle) Castle et al.	B - Corte transversal Peters et al.	C - C. Transv. prospectivo Boyle et al.	D - Corte transversal Nam et al.	E - Corte transversal Lazenby et al.
Tamanho do estudo	10	Explica de forma confusa como o tamanho amostral foi determinado	Não há descrição de cálculo amostral	Explica como tamanho amostral foi determinado	Não há descrição de cálculo amostral	Não há descrição de cálculo amostral
Variáveis quantitativas	11	Não se aplica				
Métodos Estatísticos	12	Descreve os métodos estatísticos para examinar subgrupos e interações inclusive aqueles usados para controle de confundimento e explica como as perdas de acompanhamento foram tratadas.	Descreve os métodos estatísticos para examinar subgrupos e interações inclusive aqueles usados para controle de confundimento e explica como as perdas de acompanhamento foram tratadas.	Descreve os métodos estatísticos para examinar subgrupos e interações inclusive aqueles usados para controle de confundimento e explica como as perdas de acompanhamento foram tratadas.	Descreve os métodos estatísticos para examinar subgrupos e interações inclusive aqueles usados para controle de confundimento e explica como as perdas de acompanhamento foram tratadas.	Descreve os métodos estatísticos para examinar subgrupos e interações inclusive aqueles usados para controle de confundimento e explica como as perdas de acompanhamento foram tratadas.
<b>Resultados</b>						
Participantes	13	Não descreve claramente os itens solicitados: o nº de participantes em cada etapa do estudo; as razões para as perdas em cada etapa e apresenta um confuso diagrama de fluxo.	Descreve o número de participantes em cada etapa do estudo e apresenta diagrama de fluxo	Descreve o número de participantes em cada etapa do estudo e não apresenta diagrama de fluxo	Descreve o número de participantes em cada etapa do estudo e não apresenta um diagrama de fluxo	Descreve o número de participantes em cada etapa do estudo e não apresenta diagrama de fluxo
Dados descritivos	14	Descreve as características clínicas, sociais demográficas que foram associadas aos escores de Nugent. Dados foram apresentados em tabelas. Não apresenta período de acompanhamento.	Coloca em tabela as características clínicas, demográficas e sociais referidas no questionário	Características clínicas demográficas e sociais constam no questionário e não são descritas no texto.	Tiveram descritas suas características clínicas, sociais e demográficas por extenso e em tabelas. Descreve o período de tempo.	As características sociodemográficas e clínicas estão apresentadas em tabela. Não descreve o período de tempo

## Cont/ Quadro 5

Secção	Item	A - Coorte (caso controle) Castle et al.	B - Corte transversal Peters et al.	C - C. Transv. prospectivo Boyle et al.	D - Corte transversal Nam et al.	E - Corte transversal Lazenby et al.
<b>Desfecho</b>	<b>15</b>	Descreve o número de eventos/desfecho	Descreve o número de eventos/desfecho	Os autores relataram exposições separadamente para casos e controles como frequências ou resumos quantitativos. Para todos os desenhos, usaram tabular resultados contínuos ou exposições em categorias,	Descreve o número de eventos-desfecho	Descreve o número de eventos-desfecho
<b>Resultados principais</b>	<b>16</b>	Descreve as estimativas não ajustadas e as ajustadas por variáveis confundidoras no caso a idade das participantes explicando porque esse confundidor foi incluído (apresentadas nas tabelas de resultado)	Descreve as estimativas não ajustadas e as ajustadas por variáveis confundidoras no caso as mulheres com carcinoma invasivo, assim como os intervalos de confiança.	Descreve as estimativas não ajustadas e não descreve as ajustadas por variáveis como intervalos de confiança.	Descreve as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, no caso o diagnóstico clínico e habilidades de interpretação e opiniões subjetivas dos médicos na interpretação das amostras e deixa claro as variáveis fatores de risco. Não considera como fator de confusão potencial a infecção pelo HPV afirmando não haver relação com a VB.	Descreve as estimativas não ajustadas e descreve as ajustadas por variáveis como intervalos de confiança
<b>Outras análises</b>	<b>17</b>	Descreve outras análises: OR e IC	Descreve outras análises: OR e IC	Não descritas	Não descritas	Não descreve

## Cont/ Quadro 5

Secção	Item	A - Coorte (caso controle) Castle et al.	B - Corte transversal Peters et al.	C - C. Transv. prospectivo Boyle et al.	D - Corte transversal Nam et al.	E - Corte transversal Lazenby et al.
<b>Discussão</b>						
<b>Resultados principais</b>	<b>18</b>	Resume os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo	Resume os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo	Resume os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo	Resume os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo	Resume os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo
<b>Limitações</b>	<b>19</b>	Apresenta as limitações levando em conta as fontes potenciais de viés ou imprecisão.	Apresenta as limitações levando em conta as fontes potenciais de viés ou imprecisão.	Apresenta as limitações levando em conta as fontes potenciais de viés ou imprecisão.	Apresenta as limitações levando em conta as fontes potenciais de viés ou imprecisão.	Amostra pequena. Devido a interrupção no fornecimento de energia elétrica na coleta de amostras, a microscopia só foi realizada em 72% das pacientes (234/324); Dessas 15% relataram sintomas de vaginites Devido à limitação do soft VIA, nem todas as mulheres com citologia anormal foram submetidas a exame de biópsia cervical
<b>Interpretação</b>	<b>20</b>	Apresenta interpretação cautelosa dos resultados considerando os objetivos e faz comparação com outros estudos	Apresenta interpretação dos resultados considerando os objetivos e faz comparação com outros estudos	Apresenta interpretação dos resultados considerando os objetivos e faz comparação com apenas um estudo	Apresenta interpretação dos resultados considerando os objetivos e faz comparação com outros estudos	Apresenta interpretação dos resultados considerando os objetivos e faz comparação com outros estudos
<b>Generalização</b>	<b>21</b>	Não discute a generalização ou a validade externa dos resultados	Discute a generalização ou a validade externa dos resultados quando afirma que VB não influencia a gravidade de alterações histomorfológicas	Discute a validade externa quando os autores demonstram que os seus resultados podem ser aplicados a outras populações	Discute a generalização ou a validade externa dos resultados quando os autores demonstram que os seus resultados podem ser aplicados a outras populações	Discute a generalização ou a validade externa dos resultados quando os autores demonstram que os seus resultados podem ser aplicados a outras populações
<b>Outras informações</b>						
<b>Financiamento</b>	<b>22</b>	Especifica a fonte de financiamento: material e serviço	Não especifica as fontes de financiamento	Não especifica as fontes de financiamento	Não faz referência.	Fornecido pelo Instituto de Pesquisa Clínica e Translacional da Carolina do Sul e por Qiagen.

**Quadro 6** - Consolidado de avaliação dos cinco estudos incluídos na revisão sistemática segundo enunciado STROBE.

Autor	Local	Tipo de Estudo	Amostra	Desfechos Primários	Desfechos Secundários	STROBE	Resultados Primários
<b>A</b> Castle et al.	Costa Rica	Descritivo Coorte com caso controle	445 <sup>2</sup>	- Baixo grau (NIC I) - Alto grau (NIC II e III)	inflamação cervical; pH elevado	86.36% A	VB e inflamação cervical não foram associadas a infecção pelo HPV; VB não foi associada a lesão cervical de alto grau
<b>B</b> Peters et al.	Holanda	Descritivo Corte transversal	280	- Normal - NIC I a III - CA invasor	VB	95.45% A	Não houve associação entre VB e infecção cervical por HPV, nem relação entre VB e a gravidade das alterações histomorfológicas.
<b>C</b> Boyle et al.	Inglaterra	Descritivo (Corte transversal controlado por casos)	379	- Normal - NIC I a III - Inflamação (boderline)	Tabagismo	93.18% A	Não demonstrou relação entre VB e NIC independente da presença de HPV de alto risco em células cervicais Em HPV de alto risco + VB+, a incidência de NIC foi muito maior.
<b>D</b> Nam et al.	Coréia do Sul	Descritivo Transversal com caso controle)	510	- Baixo grau (NIC I) - Alto grau (NIC II e III)	Anormalidades citológicas na amostra de Pap	88.63% A	Relação pouco significativa com VB ( $p = 0,873$ ), forte correlação positiva com a incidência de NIC ( $p \leq 0,001$ )
<b>E</b> Lazenby et al.	Tanzânia	Descritivo Corte transversal	324	- LGSIL Baixo grau HGSIL- Alto grau	Não fumantes monogâmicas menor taxa de HIV e IST	86,36% A	30% da amostra tinham infecção do trato reprodutivo. Taxa de infecção do trato genital inferior inferior ao previsto

Dos cinco estudos incluídos na presente revisão foi demonstrado que: dois deles, os estudos C (Boyle) e E (Lazenby), concluíram por não haver associação entre VB e NIC; um terceiro, o estudo A (Castle), demonstrou que VB não foi associada a LGSIL nem a HGSIL; outro, o estudo B (Peters), que a VB não mostrou relação com infecção por HPV nem com a gravidade das alterações histomorfológicas; apenas o estudo D (Nam) demonstrou haver correlação significativa entre VB e presença de NIC.

## 6 DISCUSSÃO

Após análise dos resultados obtidos pela estratégia de busca utilizada na presente RS, constatou-se que os cinco estudos selecionados atenderam aos critérios de inclusão baseados na ocorrência de pacientes com VB e neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC ou classificações citopatológicas equivalentes). Foram utilizados os critérios diagnósticos preconizados para VB (elementos do critério de Amsel ou escore de Nugent) e para os casos de NIC ou equivalentes (exames citopatológicos de Papanicolaou ou em base líquida, ou histopatológicos em espécimes colhidos mediante biópsias). Nenhum dos cinco trabalhos se referiu a ensaios clínicos, todos foram estudos descritivos, sendo um estudo de coorte com caso-controle e quatro estudos de corte transversal, um deles prospectivo e com controle de casos.

Na coorte (A), os autores CASTLE et al. (2001) se propuseram a investigar a existência de associação entre VB e NIC de alto grau em mulheres infectadas por HPV, partindo do pressuposto de que poderia haver relação entre alterações inflamatórias do trato genital e o surgimento de câncer cervical. Este estudo foi um braço de uma coorte pré-existente, com 8.582 pacientes, da qual foram validados, pelo critério de PCR 2.974 casos. Destes, foram excluídas 425 mulheres com idade superior a 50 anos e outras 719 com multiparceria sexual (promiscuidade), evitando-se, assim, os respectivos vieses do hipoestrogenismo (altera o pH vaginal e o número de

lactobacilos) e dos fatores sexualmente relacionados (doenças sexualmente transmissíveis, passíveis de causar inflamação).

Muito embora tenha sido apresentado fluxograma de seleção e inclusão dos casos, o cotejamento com o texto mostra-se confuso, não estando claro o “n” exato alvo do estudo (seriam 1.830 participantes após as exclusões descritas, mas o fluxograma demonstra 1.875). Tampouco são explicitados valores informando as prevalências da VB ou das NIC. Utilizando a terminologia de Bethesda, os autores relatam a ocorrência de 168 casos de HSIL, 189 casos de LSIL, 661 casos duvidosos e 7.564 casos relatados como normais, o que nos permite inferir uma prevalência de 4,16% das NIC (357 casos num “n” de 8.582 pacientes). Não há informação análoga sobre a VB.

Visando descrever a relação entre VB/inflamação e NIC de alto grau em mulheres com HPV, foi extraída uma segunda amostra aleatória, num total de 445 pacientes, dividida em dois grupos, para análises com controles de casos: no grupo 1, com nenhuma ou discretas alterações citológicas, compararam 220 mulheres HPV/DNA positivas com 130 mulheres HPV/DNA negativas; no grupo 2, com mulheres infectadas por HPV oncogênico, 95 pacientes com lesões de alto grau versus 158 pacientes livres de lesão cervical de alto grau. Em ambos os grupos aferiram a presença da VB pelo escore de Nugent. Considerando-se o quantitativo de 122 casos positivos para VB (Nugent: 7 a 10) nos dois grupos, inferimos uma provável prevalência de 27,40% (122/445), valor passível de questionamento, já que, pelo fluxograma, parece ter havido entrelaçamento de 158 casos entre os

dois grupos. A ser aceita esta prevalência da VB, estaria ela condizente com o descrito na literatura: 18 a 30% (KOUmans et al. 2007; LIVENGOOD 2009; KERUBO et al. 2016; BAUTISTA et al. 2016).

Na mesma amostra, pela análise das tabelas, inferimos as prevalências de 4,50% (20/445) para a concomitância de VB + HSIL (NIC II e III); de 9,21% (41/445) para VB + LSIL (NIC I) e de 13,70% (61/445) para VB + HSIL + LSIL (todos os graus de NIC).

Não foi constatada associação entre VB e positividade da infecção pelo HPV, nem tampouco entre VB e lesões de alto grau em mulheres com HPV oncogênico, embora tenha-se percebido, neste segundo grupo, uma tendência de significância marginalmente positiva ( $p = 0,05$ ) da inflamação associada com lesões de alto grau.

Os autores consideraram a possibilidade de um viés diagnóstico, por eventual classificação errônea na pontuação de Nugent ter influenciado no resultado. Entretanto, verificaram que a VB estava fortemente associada ao pH vaginal elevado, condizente com as manifestações clínicas comuns nessa patologia, o que sugeriu que a classificação errada da VB não foi um problema significativo no estudo. Este trabalho foi o único dos cinco selecionados a utilizar apenas o escore de Nugent para diagnóstico da VB. Mediante coloração de Gram, essa técnica busca maior precisão ao avaliar as alterações da microbiota vaginal, baseando-se em dados quantitativos. É uma alternativa à principal desvantagem dos critérios clínicos de Amsel: a subjetividade na percepção do odor ou na caracterização da leucorréia, cujo aspecto e intensidade podem ter nuances de avaliação entre diferentes

examinadores ou ser mascarados por hábitos da paciente antes do exame, tais como a utilização inadequada de cremes vaginais e duchas higiênicas ou coito recente (GIRALDO et al. 2007). Falsas elevações do pH também podem acontecer na presença de menstruação, muco cervical ou sêmen, sendo que a presença de células alvo é o critério mais específico e sensível para diagnóstico de *Gardenerella* (THOMASON et al. 1990)

Pesquisa com 100 pacientes considerou ser a coloração de Gram um método rápido, de baixo custo, altamente reprodutível, utilizado em muitos laboratórios, e sugeriu que o gradiente de Nugent, por ser mais vantajoso, poderia ser considerado "padrão ouro" para o diagnóstico da VB (VESPERO et al. 2000). Estudo feito em gestantes não detectou, contudo, diferença significativa na sensibilidade dos dois métodos, pois ainda que o Nugent seja favorecido por sua reprodutibilidade e maior sensibilidade, também apresenta subjetividade na avaliação do esfregaço e requer profissional experiente (CAMPO et al. 2012b). Além disso, colônias bacterianas podem formar biofilmes, que dificultam a caracterização da microbiota vaginal (VERSTRAELEN e SWIDSINSKI 2013).

Neste contexto, os autores ponderaram que, apesar de não ter sido constatada associação significativa entre VB e positividade da infecção pelo HPV, nem tampouco entre VB e lesões de alto grau em mulheres com HPV oncogênico, a marginalidade da significância no segundo caso sugere que a inflamação cervical (VB) pode vir a estar associada a lesões de alto grau e ser um co-fator para lesões cervicais de alto grau em mulheres infectadas

com HPV oncogênico. Apontaram também a necessidade de investigações adicionais para esclarecer a influência das VB na evolução das NIC.

Em um diferente contexto e diante do pressuposto de que a VB seria significativamente mais frequente em pacientes com suspeita colposcópica ou citológica de alterações pré-cancerosas ou com carcinoma cervical precoce do que em mulheres sem achados cervicais anormais, os autores do Estudo B (PETERS et al. 1995) questionaram o papel das VB no desencadeamento das NIC, defendendo a hipótese de que não constituiriam um fator decisivo na etiologia de neoplasias cervicais. Para tanto, desenvolveram análise pautada na prevalência, coletando dados sobre este e outros fatores de risco como tabagismo e atividade sexual, em 280 mulheres com 20 a 66 anos de idade e esfregaços vaginais discarióticos.

Utilizaram a nomenclatura de Richard para descrever as lesões intaepiteliais, sendo as amostras colhidas mediante esfregaços de Papanicolaou e/ou diferentes técnicas de biópsia. Os critérios clínicos de Amsel nortearam o diagnóstico de VB neste segundo estudo.

Encontraram alta prevalência para todos os casos de NIC: 13,93% (39/280). Isto se explica pelo fato de ter sido uma amostra selecionada entre pacientes já com evidências de discarioses (viés de seleção) e não ter sido esse indicador objeto do estudo em pauta. Em estudo brasileiro envolvendo 2.297 mulheres submetidas a rastreamento citológico, foi aferida a prevalência de 1,30% para lesões de baixo e alto grau somadas (RAMA et al. 2008). Coorte sueca em que 3.054.328 mulheres foram submetidas a rastreamento e evoluídas durante mais de 20 anos, aferiu prevalência de 0,2% para LSIL 2,5% para

HSIL – 2,7 % no total das NIC – e 1,4% para câncer do colo do útero (WANG et al. 2016).

Já para a prevalência da VB encontraram taxa de 20,0% (56/280), condizente com o relatado na literatura para a população atendida em ambulatórios de ginecologia geral (KERUBO et al. 2016; BAUTISTA et al. 2016). Quanto à prevalência de NIC concomitante com VB encontraram um percentual de 13,93% (39/280).

Em relação aos resultados dos testes aos quais as participantes foram submetidas, concluíram que: a) não houve relação entre a presença de VB e infecção pelo HPV; b) a VB não influencia a gravidade da NIC ou o índice de mitose; c) em mulheres com esfregaços cervicais discarióticos, a prevalência de VB não parece aumentar; d) a VB não influenciou as alterações histológicas e é improvável que seja importante na etiologia da neoplasia cervical, apesar da semelhança entre as suas características epidemiológicas e as da infecção do colo do útero pelo HPV e a neoplasia cervical. Desta maneira, os autores concluíram como improvável a presença de VB como condição essencial na etiologia das NIC. Como resultados adicionais, relatam que o número de cigarros fumados por dia e o número de parceiros sexuais foram fatores de risco significativos e independentes para a presença de VB (respectivamente,  $p = 0,02$  e  $p = 0,009$ ). A associação entre VB e tabagismo foi também registrada em estudo europeu de coorte com 956 mulheres escolhidas aleatoriamente (HELLBERG et al. 2000).

Já quanto a forte associação que este estudo (B) evidenciou entre a VB e o comportamento sexual, artigo de revisão sumariza que, apesar de,

entre os fatores relatados, ser este fator o mais consistentemente associado à VB, os seguintes aspectos devem ser considerados: o perfil epidemiológico da VB espelha o das infecções sexualmente transmissíveis conhecidas, por isso a VB tem sido consistentemente ligada ao comportamento sexual; tem sido observada VB entre adolescentes, ainda virgens e inexperientes, contradizendo que a via sexual seja pré-requisito necessário para a sua aquisição; a VB é endêmica e assintomática em boa parte das mulheres, e comum em mulheres que se relacionam com mulheres; enfim, há pouca evidência de que seja uma doença sexualmente transmissível, mas deve ser considerada uma doença intensificada por uma alta frequência da atividade sexual (VERSTRAELEN et al. 2010).

Já os resultados da pesquisa desenvolvida pelos autores do Estudo C (BOYLE et al. 2003) apontaram para a inexistência de uma relação entre VB e o desenvolvimento de NIC. Motivados pelos divergentes resultados de análises de outros estudos que apresentaram desde uma intensa associação entre VB e NIC a uma negação dessa existência, estes autores desenvolveram um estudo de caso controle, prospectivo, reforçando que os mecanismos pelos quais as VB surgem, não estão ainda totalmente compreendidos.

De modo que, admitindo a VB como condição tratável, consideraram a necessidade de investigar a sua relação com NIC, em presença de infecções sexualmente transmissíveis, em particular o vírus do HPV, que se sabe está associado ao desenvolvimento de NIC. Partiram do pressuposto de que fatores confundidores podem interferir nos resultados de uma

doença, distorcendo a associação entre exposição e desfecho, e por isto, embora precisem estar claramente definidos, isto nem sempre ocorre, conforme identificado nas pesquisas que consultaram. De forma que, em relação ao objeto por eles estudado, consideraram, como principais fatores de confusão, a presença de HPV e outras infecções sexualmente transmissíveis.

Foi trabalhada uma amostra constituída por 379 mulheres com idade entre 16 e 59 anos, que, submetidas a exames de esfregaço e captura híbrida, apresentaram resultados definidos como normais, inflamatórios e NIC de I a III. Embora existisse expectativa de existência, não foi comprovado um grande número de mulheres com NIC. Desta maneira, os resultados mostraram que não houve correlação entre VB e a presença de NIC, mesmo quando tipos de HPV de alto risco eram controlados. Além disso, ao encontrarem esfregaços inflamatórios em mulheres com VB, chamaram a atenção para o fato de isto sugerir que VB pode produzir alterações inflamatórias nas células cervicais, divergindo da opinião da maior parte, de que VB constitui uma condição não inflamatória, de maneira que a associação entre VB e NIC não foi confirmada.

O estudo foi considerado pelos autores como o mais abrangente até a data em que foi desenvolvido e o único a contemplar todos os fatores de confusão e a investigar os mecanismos que justificam a associação entre VB e NIC. Quanto a outros objetivos-alvos dessa RS, descreveram uma prevalência de 8,44% (32/379) para as NIC, de 32,45% (123/379) para a VB e de 3,16% (12/379) para a concomitância de NIC + VB.

Com a mesma proposta de investigar as relações entre VB e a neoplasia intraepitelial cervical, bem como com a infecção pelo HPV, os autores do Estudo D (NAM et al. 2009) desenvolveram um corte transversal, no período compreendido entre setembro de 2002 a maio de 2006. Suas participantes foram mulheres que atenderam aos critérios de inclusão qual ter exame citológico alterado e ter se submetido a biópsia ou a curetagem endocervical. Os resultados mostraram prevalência um pouco mais elevada de NIC III em presença de VB (60,4%), do que entre aquelas que não apresentaram VB (58,3%), embora sem significância do ponto de vista estatístico ( $p= 0,77$ ).

Os autores consideraram representativa a correlação entre VB e a presença de NIC, independentemente do grau de gravidade da lesão. Quanto à infecção pelo HPV, consideraram não haver relação com as VB, aspecto que pareceu não ser entendido como fator de confusão. Neste sentido, reforça-se a importância de que tais fatores de confusão potenciais sejam claramente descritos, conforme notificado por BOYLE para que não interfiram e possam ocasionar distorções nos resultados. Quanto aos indicadores focalizados nesta RS, os autores do Estudo D encontraram, na amostra pesquisada, uma prevalência muito alta das NIC: 85,75% (437/510) contra pequenas prevalências da VB – apenas 10,98% (56/510) – e da VB concomitante com NIC: 10,39% (53/510). Esse paradoxo, que destoa do padrão descrito nos outros cinco estudos incluídos nesta RS e do relatado na literatura, só tem explicação no fato de a amostra em análise ter sido a de um serviço de referência para estudo e acompanhamento de pacientes com

lesões epiteliais cervicais, onde tal casuística se concentrou e cujo objeto de estudo não foi aferir tais prevalências, mas, esclarecer possível associação entre NIC/VB e NIC/ HPV.

Diante do exposto, os autores optaram por concluir pela existência de significativa relação entre VB e NIC, mas esclarecendo que a presença de VB não influenciou no processo de progressão das NIC.

LAZENBY et al. (2014), autores do Estudo (E) desenvolvido em área rural da Tanzânia, região endêmica para infecções sexualmente transmissíveis (IST) e com alta taxa de infecção por HPV e de câncer do colo do útero, objetivaram aferir a prevalência das vaginites e sua associação com o HPV. Tendo em conta que a VB e a tricomoníase são as formas mais comuns das infecções vaginais, fundamentaram-se no conhecimento de que ambas as patologias costumam causar rupturas no epitélio cervical – permitindo a penetração do HPV de alto risco – e produzir nitrosaminas, responsáveis pela inflamação local.

Incluíram 324 mulheres entre 30 a 60 anos de idade, submetidas a testes diversos para as IST, entre eles os critérios de Amsel e o gradiente de Nugent, recomendados para identificar a VB. Fizeram colher amostras para citologia em base líquida e para exame histopatológico mediante biópsias ou curetagens endocervicais, quando indicadas. As nomenclaturas de Bethesda e a de Richart foram por eles utilizadas equiparadamente para denominar as alterações. Realizaram também genotipagem para HPV.

Esses autores encontraram 28 casos de LGSIL (NIC I) e oito de (HSIL/NIC II e III), significando prevalência alta de 11,11% (36/324) para

todas as NIC e uma prevalência de 32,40% (105/324) para a VB, resultado este último dentro da faixa observada no Brasil, onde há relatos de taxas de até 38,24% (BONFANTI e GONÇALVES 2010), porém abaixo dos padrões africanos, onde se relatam percentuais acima de 60% (SHAYO et al. 2012). Tal excepcionalidade pode ser atribuída ao perfil social da região em que ocorreu a pesquisa, com alto percentual de mulheres casadas ou monogâmicas, o que traz de novo à luz a questão dos hábitos sexuais serem um co-fator a influenciar no desfecho. Ocorreram ainda 17 casos de VB e NIC concomitantes, significando prevalência de 5,24% (17/324).

Não foi encontrada associação significativa entre VB e NIC nem entre VB e o HPV de alto risco, ao contrário do *Trichomonas vaginalis*, cujas pacientes portadoras mostraram risco relativo 6,5 vezes maior que as não portadoras de contrair neoplasia.

## 7 CONCLUSÃO

Após análise dos resultados evidenciamos que, em quatro estudos, a prevalência total das NIC foi alta, variando de 4,16% a 13,93% (a literatura relata 1,3% a 2,7%) enquanto a prevalência da VB variou de 20% a 32,45%, na faixa do descrito (variações de 18% a 38,24%, porém chegando a 60% em algumas regiões da África). Em um dos estudos, tais percentuais foram distorcidos, com uma taxa muito alta para NIC (85,75%) e baixa para VB (10,98%) o que se pode atribuir ao viés amostral. Foi encontrada uma variabilidade de 3,16% a 13,93% na prevalência de NIC e VB concomitantes. Chamamos a atenção que não encontramos informações para esse indicador na literatura.

Apenas um dos estudos relatou correlação significativa entre a presença de VB e NIC, enquanto quatro não a confirmaram. Um dos estudos concluiu que a VB parece não influenciar as alterações histológicas, com participação improvável na etiologia das lesões, enquanto outro encontrou significância marginal ( $p = 0,05$ ) a sugerir que a inflamação cervical (VB) possa vir a estar associada e ser co-fator para lesões cervicais de alto grau em mulheres infectadas por onco-HPV.

Assim, o protagonismo da VB na ocorrência e evolução das lesões intracervicais permanece controverso, ganhando peso sua co-fatorialidade com tabagismo, promiscuidade sexual, HPV e outras infecções sexualmente transmissíveis. Os estudos mostraram-se heterogêneos na metodologia,

com definição nem sempre clara das amostras e controles, bem como na apresentação dos resultados. Mais estudos precisam ser encetados, com seguimento mais prolongado e mais acurado controle dos casos, visando corrigir fatores de confusão.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. **Arch Dis Child** 2005; 90:837-40.

Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. **Am J Med** 1983; 74:14-22.

[Anonymous] Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. **Br Med J** 1986, 293:659-64.

Baggish MS. Anatomia do colo uterino. In: Baggish MS, Karram MM, editores **Atlas de anatomia pélvica e cirurgia ginecológica**. Rio de Janeiro: Revinte; . 2012. p.523-8.

Bautista CT, Wurapa, E, Sateren WB, et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhoea infections. **Mil Med Res** 2016; 3:4.

Behbakht K, Friedman J, Heimler I, et al. Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study. **Infect Dis Obstet Gynecol** 2002; 10:181-6.

Bonfanti G, Gonçalves TL. Prevalência de Gardnerella vaginalis, Candida Spp. e Trichomonas vaginalis em exames citopatológicos de gestantes atendidas no hospital universitário de Santa Maria – RS. **Rev Saúde (Santa Maria)** 2010; 36:37-46.

Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. **Vaccine** 2008; 26:1-16.

Boyle DCM, Barton SE, Uthayakumar S, et al. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia? **Int J Gynecol Cancer** 2003; 13:159-63.

Campos ACC, Murta, EFC, Michelin MA, et al. Evaluation of cytokines in endocervical secretion and vaginal pH from women with bacterial vaginosis or human papillomavirus. **ISRN Obstet Gynecol** 2012a; 2012:342075.

Campos AASC, Leite APL, Lisboa CVF, et al. Comparative study between the pH test and of the KOH versus Nugent score for diagnosis of bacterial vaginosis in pregnant women. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2012b; 34:209-14.

Castañón A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study. **PLoS Med** 2014; 11:e1001585.

Castle PE, Hillier SL, Rabe LK, et al. An association of cervical inflammation with high-grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papillomavirus (HPV). **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2001; 10:1021-1027.

Castro-Sobrinho JM, Rabelo-Santos SH, Figueiredo-Alves RR, et al. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women. R; Campos, Elisabete A; Zeferino, Luiz Carlos. **Diagn Cytopathol** 2016; 44:80-6.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. **Sexually Transmitted Diseases (STDs): diseases characterized by vaginal discharge**. 2010.

Available from: <URL:<https://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm>> [2017 mai 3].

[CDC] Center for Disease Control and Prevention. **Sexual transmitted diseases treatment guidelines: bacterial vaginosis**. 2015. Available from: <URL:<https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6403.pdf>> [2017 mai 3].

Corrêa IPC. Anatomia, embriologia e fisiologia. In: Primo WQSP, Valença JECV, editores. **Doenças do trato genital inferior**. Rio de Janeiro: Elsevier Editora; 2016. (Coleção FEBRASGO)

Dalmolin SP. Mulheres com exames citopatológicos alterados: avaliação do seguimento de acordo com as condutas preconizadas pelo Ministério da Saúde. **RBAC** 2016; 48.3:235-9.

Discacciati MG, Rabelo-Santos SH, Campos EA, et al. Bacterial vaginosis and high-risk HPV-DNA in women submitted to diathermic conization for the treatment of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2004; 26:721-5.

[FEBRASGO]. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. **Manual de orientação trato genital inferior**. São Paulo: FEBRASGO; 2010a. Ectopia; p.28-30.

[FEBRASGO]. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. **Manual de orientação trato genital inferior**. São Paulo: FEBRASGO; 2010b. Alterações citológicas; p.130-143.

[FEBRASGO]. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. **Manual de orientação trato genital inferior**. São Paulo: FEBRASGO; 2010c. Neoplasia intra-epitelial cervical (diagnóstico); p.156-64.

Fonseca FV, Tomasich FDS, Jung JE. Neoplasia intraepitelial cervical: da etiopatogenia ao desempenho da tecnologia no rastreio e no seguimento. **DST-J Bras Doenças Sex Transm** 2012; 24:53-61.

Frazer I. Correlating immunity with protection for HPV infection. **Int J Infect Dis** 2007; 11:S10-S16.

Freitas TF, Freitas RF, Rocha NGS, et al. Agentes microbiológicos em exames citopatológicos de pacientes: um estudo de prevalência. [periódico on line] **EFDeportes.com, Revista Digital Buenos Aires** 2014; 18(190). Disponível em: <URL:<http://www.efdeportes.com/efd190/agentes-microbiologicos-em-exames-citopatologicos.htm>> [2017 jan 12]

Gardner HL, Dukes CD. Haemophilus vaginalis vaginitis. **Am J Obstet Gynecol** 1955; 69:962-76.

Gasperin SI, Boing AF, Kupek E. Cobertura e fatores associados à realização do exame de detecção do câncer de colo de útero em área urbana no Sul do Brasil: estudo de base populacional. **Cad Saúde Pública** 2011; 27:1312-22.

Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S, Tommasino S. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. **Ecancermedicalscience** 2015; 9:526.

Gillet E, Meys JFA, Verstraelen H, Verhelst R. et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. **PLoS One** 2012; 7:e 45201.

Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. **Lancet** 2017; 389:847-60.

Girardo PC, Von Nowaskonski A, Gomes FA, et al. Vaginal colonization by *Candida* in asymptomatic women with and without a history of recurrent vulvovaginal candidiasis. **Obstet Gynecol** 2000; 95:413-6.

Girardo PC, Amaral RLG, Gonçalves AK, et al. Influence of frequency of vaginal intercourse and the use of douching on vaginal microbiota. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2005a; 27:257-62.

Girardo PC, Gonçalves AKS, Cornetta MCM, et al. VB. In: Martins NV, Ribalta JCL, editores. **Patologia do trato genital inferior**. São Paulo: ROCA; 2005b. p.145.

Girardo PC, Passos MRL, Bravo R, et al. O frequente desafio do entendimento e do manuseio da Vaginose Bacteriana. **DST-J Bras Doenças Sex Transm** 2007; 19:84-91.

Girardo PC, Rodrigues HM, Melo AG, et al. Vulvovaginitis and the treatment of asymptomatic partners: a systematic review and meta-analysis. **DST-J Bras Doenças Sex Transm** 2014; 26:15-20.

Hay P. Bacterial vaginosis. **Medicine** 2010; 38:281-5.

Hellberg D, Nilsson S, Mårdh PA. Bacterial vaginosis and smoking. **Int J STD AIDS** 2000; 11:603-6.

Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI. **Ginecologia de Williams**. 2ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora; 2014. Infecções ginecológicas. p.64-109.

Conduas do INCA/MS procedures. Câncer do colo do útero. **Rev Bras Cancerol** 2000, 46:355-57.

Kerubo E, Laserson KF, Otecko N, et al. Prevalence of reproductive tract infections and the predictive value of girls' symptom-based reporting: findings from a cross-sectional survey in rural western Kenya. **Sex Transm Infect** 2016; 92:251-6.

Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. **Sex Transm Dis** 2007; 34:864-9.

Kurtycz DFI. Non-neoplastic findings. In: Nayar R, Wilbur DC, editors. **The Bethesda system for reporting cervical cytology**. Chicago: Springer International Pu.; 2014. p.89. p.29-89.

Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. **BJOG** 2011; 118:533-49.

Lazenby GB, Taylor PT, Badman BS, et al. An association between *Trichomonas vaginalis* and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening. **Clin Ther** 2014; 36:38-45.

Leite SRRF, Amorim MMR, Calábria WB, et al. Perfil clínico e microbiológico de mulheres com VB. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2010; 32:82-7.

Lessa PRA, Ribeiro SG, Lima DJM, et al. Presença de lesões intraepiteliais de alto grau entre mulheres privadas de liberdade: Estudo documental. **Rev Latino Am Enferm** 2012; 20:354-61.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS Med** 2009; 6:e1000100.

Livengood CH. Bacterial vaginosis: an overview for 2009. **Rev Obstet Gynecol** 2009; 2:28-37.

Lundberg GD. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. **JAMA** 1989; 262:931-4.

Malta DC, Morais N, OLD, Silva Junior JBD. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil 2011 a 2022. **Epidemiol Serv Saúde** 2011; 20:425-38.

Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. **Rev Saúde Pública** 2010; 44:559-65.

Marconi C, Santos-Greatti MM, Parada CMGL, et al. Cervico vaginal levels of proinflammatory cytokines are increased during chlamydial infection in bacterial vaginosis but not in lactobacilli-dominated flora. **J Low Genit Tract Dis** 2014; 18:261-5.

Martino JL, Vermund SH. Vaginal douching: evidence for risks or benefits to women's health. **Epidemiol Rev** 2002; 24:109-24.

Martins LA. **O significado do infiltrado inflamatório em pacientes diagnosticados com VB em citologia em meio líquido (SUREPATH)**. Fortaleza; 2015. [Dissertação de Mestrado-Universidade Federal do Ceará].

Mayer BT, Srinivasan S, Fiedler TL, et al. Rapid and profound shifts in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for bacterial vaginosis. **J Infect Dis** 2015; 212:793-802.

Mehta SD. Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacteria vaginosis outcomes in women. **Sex Transm Dis** 2012; 39:822-30.

Milhomens PM, Machado MCAM, Moraes FC, et al. Prevalência dos agentes etiológicos das vulvovaginites através de resultados de exames citopatológicos. **Rev Investig Bioméd** 2015; 6:92-102.

Moodley M. Update on pathophysiologic mechanisms of human papillomavirus. **Curr Opin Obstet Gynecol** 2005; 17:61-4.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Diretrizes para o rastreamento do câncer de colo do útero**. 2011. Disponível em: <URL:[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento\\_cancer\\_colo\\_uterio.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf)> [2017 mai 4].

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 2ª ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2016a.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa|2016: incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2016b. p.38-40.

Nam KH, Kim YT, Kim SR, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. **Gynecol Oncol** 2009; 20:39-43.

Neoplasia-Cin CI. Neoplasia intra-epitelial cervical - NIC. **Rev Bras Cancerol** 2000; 46:355-7.

Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. **J Clin Microbiol** 1991; 29:297-301.

Oliveira LMAD. **Diversidade bacteriana e determinação da carga de Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Mobiluncus spp., Mycoplasma hominis e Lactobacillus spp. em amostras de secreção vaginal de mulheres com e sem diagnóstico clínico de vaginose bacteriana.** Juiz de Fora; 2014. [Dissertação de Mestrado-Universidade Federal de Juiz de Fora].

Oliveira EH, Soares LF. Prevalência de vaginites infecciosas através da citologia clínica: Um estudo no laboratório central de saúde pública do Piauí. **Rev Bras Anál Clín** 2007; 39:33-5.

Ormonde Junior JC, Oliveira LD, SA RM. Fatores de adesão e não adesão das mulheres ao exame citopatológico. **Rev Eletron Ges Saúde** 2015; 6:184-200.

Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. **Int J Gynecol Pathol** 1993; 12:186-92.

Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. **Am J Obstet Gynecol** 1941; 42:193-206.

Peres AL, Camarotti JRSL, Cartaxo M, et al. Molecular analysis and conventional cytology: association between HPV and bacterial vaginosis in the cervical abnormalities of a Brazilian population. **Genet Mol Res** 2015; 14:9497-505.

Peters N, Van Leeuwen, AM, Pieters WJLM, Hollema H, Quint WG, Burger MP. Bacterial vaginosis is not important in the etiology of cervical neoplasia:

a survey on women with dyskaryotic smears. **Sex Transm Dis** 1995; 22:296-302.

Phillips MA, Stanley Jr SL. Quimioterapia das infecções por protozoários: amebíase, giardíase, tricomoníase, leishmaniose e infecções por outros protozoários. In Brunton LL, editor. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 12<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2012. p.1421-40.

Pleckaityte M, Janulaitiene M, Lasickiene R, Zvirbliene A. Genetic and biochemical diversity of Gardnerella vaginalis strains isolated from women with bacterial vaginosis. **FEMS Immunol Med Microbiol** 2012; 65:69-77.

Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Rev Saúde Pública** 2008; 42:123-30.

Reagan JW. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. **Cancer** 1953; 6:224-34.

Reid G. Probiotics for urogenital health. **Nutr Clin Care** 2002; 5:3-8.

Richart RM. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. **Clin Obstet Gynecol** 1967; 10:748-84.

Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia pico para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Rev Latino Am Enferm** 2007; 15:508-11.

Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of Bacterial Vaginosis: a conceptual model. **J Infect Dis** 2014; 210:338-43.

Shayo PA, Kihunrwa A, Massinde NA, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and associated factors among pregnant women attending at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. **Tanzan J Health Res** 2012; 14:175.

Silva BL, Santos RNLC, Ribeiro FF, Ribeiro FF, Anjos UU, Ribeiro KSQS. Prevention of cervical cancer and the expansion of the risk age. **Rev Enferm UFPE on line** 2014; 8:1482-90.

Silva TT. **Fatores de risco para neoplasia intraepitelial cervical em pacientes submetidas à avaliação morfológica e pesquisa de DNA-HPV** Recife; 2004. [Dissertação de Mestrado-Universidade Federal de Pernambuco].

Simonella L, Canfell K. The impact of a two- versus three-yearly cervical screening interval recommendation on cervical cancer incidence and mortality: an analysis of trends in Australia, New Zealand, and England. **Cancer Causes Control** 2013; 24:1727-36.

Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. **Int J Cancer** 2016; 138:2428-38.

Souza DMK. **Aspectos diagnósticos, epidemiológicos, microbiológicos e moleculares de *Gardnerella vaginalis* em mulheres atendidas na rede pública e particular de Juiz de Fora, MG**. Juiz de Fora; 2013. [Dissertação de Mestrado-Universidade Federal de Juiz de Fora]

Wells M, Nesland JM, Östör AG, et al. Epithelial tumours and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. **WHO Classification of tumours of female reproductive organs**. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC; 2014. p.262-69. (World Health Organization Classification of Tumours).

Tabrizi SN, Fairley CK, Bradshaw CS, et al. Prevalence of Gardnerella vaginalis and atypobium vaginae in virginal women. **Sex Transm Dis** 2006; 33:663-5.

Tafurt-Cardona Y, Acosta-Astaiza CP, Sierra-Torres CH. Prevalencia de citologia anormal e inflamación y sua sociación com factores de riesgo para neoplasias del cuello uterino e nel Cauca, Colombia. **Rev Salud Pública** 2012; 14:53-66.

Tavares-Murta BM, de Resende AD, Cunha FQ, et al. Local profile of cytokines and nitric oxide in patients with bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 2008; 138:93-9.

Termini L, Villa LL. Biomarcadores na triagem do câncer do colo uterino. **J Bras Doenças Sex Transm** 2008; 20:125-31.

Thomason JL, Gelbart SM, Anderson RJ, et al. Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. **Am J Obstet Gynecol** 1990; 162:155-60.

Turovskiy Y, Sutyak Noll K, Chikindas ML. The aetiology of bacterial vaginosis. **J Appl Microbiol** 2011; 110:1105-28.

Vandenbroucke JP, Von Elm E, Altman DG, et al. Strobe Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. **PLoS Med** 2007; 4:10- 297.

Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. **Curr Opin Infect Dis** 2013; 26:86-9.

Verstraelen H, Verhelst R, Vaneechoutte M, et al. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. **BMC Infect Dis** 2010; 10:81.

Vespero EC, Azevedo EMM, Pelisson M, et al. Correlação entre critérios clínicos e critérios laboratoriais no diagnóstico de vaginose bacteriana. **Semina: Ci Biol Saúde, Londrina** 2000; 20/21:57-66.

Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, et al. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. **Arch Gynecol Obstet** 2012; 285:771-7.

Wang J, Andrae B, Sundström K, et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. **BMJ** 2016; 352:i276.

Weber AV, Backes LTH. Análise retrospectiva de inflamações cervicovaginais causadas por agentes microbiológicos no sul do Brasil. **Rev Saude Int** 2016; 9:28-40.

Werner M. Vaginal microbiota. **Adv Exp Med Biol** 2016; 902:83-93.

[WHO]. World Health Organization. **Cervical cancer**. 2012. Available from: <URL:[http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=348&Itemid=40936](http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=348&Itemid=40936)>[2017 may 05].

Zhang R, Velicer C, Chen W, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grades 1 or worse among 4215 Chinese women in a population-based study. **Int J Cancer** 2013; 37:939-45.