

CORRELAÇÃO DO USO DO CONTRACEPTIVO HORMONAL COMO UM FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER CERVICAL

CORRELATION OF HORMONAL CONTRACEPTIVE USE AS A RISK FACTOR FOR CERVICAL CANCER

^{1 a 3}LEITE, N.O.; ²GATTI, L.L.; ³PINTO, G. V. S.

^{1a2}Curso de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

A grande maioria das lesões na região cervical está relacionada à presença do HPV, como anormalidades citológicas, displasias, e até o câncer cervical, mas também há outros cofatores que colaboram para o desenvolvimento da neoplasia cervical. Alguns pesquisadores ou acreditam que cofatores como uso de contraceptivo hormonal oral, tabagismo, imunossupressão, poucos relatos em pacientes como HIV, outras infecções sexualmente transmissíveis e deficiências nutricionais pode estar envolvidos com o desenvolvimento do câncer, mas as informações ainda são muito irrelevantes. Para classificar os tipos de HPV, se baseiam na homologia do seu genoma, na qual os tipos 16 e 18 são considerados oncogênico e de alto risco. Foi realizada a revisão de vários artigos sobre a relação do câncer cervical e o uso do método contraceptivo oral, onde em um deles o pesquisador Murta *et al.* (2001), fez um estudo com o objetivo de avaliar em mulheres com idade mínima de 20 anos o uso do anticoncepcional, tabagismo e gravidez como uma influência para o desenvolvimento do HPV e lesões neoplásicas e observou uma relação ao uso de métodos contraceptivos, o uso do anticoncepcional que teve uma alteração significativa nas pacientes parecendo ser um fator de risco para aumentar as chances de infecção pelo HPV. Esse desenvolvimento foi realizado com leitura e citações de artigos, cujos estudos e suas finalidades foram avaliar o uso de fatores, especificamente o método contraceptivo ACO (anticoncepcional), como um fator, cofator ou não para o desenvolvimento de câncer cervical.

Palavras-chave: Anticoncepcional; Câncer Cervical; Câncer Do Colo Do Útero; Contraceptivo hormonal; HPV.

ABSTRACT

The vast majority of lesions in the cervical region are related to the presence of HPV, such as cytological abnormalities, dysplasias, and even cervical cancer, but also to other cofactors that contribute to the development of cervical neoplasia. Some researchers either believe that cofactors such as use of oral hormonal contraceptives, smoking, immunosuppression, few reports in patients such as HIV, other sexually transmitted infections and nutritional deficiencies may be involved with the development of cancer, but the information is still very irrelevant. To classify HPV types, they are based on their genome homology, in which types 16 and 18 are considered oncogenic and high risk. A review of several articles on the relationship between cervical cancer and the use of oral contraceptives was carried out, where in one of them the researcher Murta *et al.* (2001), carried out a study with the objective of evaluating, in women aged at least 20 years, the use of contraceptives, smoking and pregnancy as an influence on the development of HPV and neoplastic lesions and observed a relation to the use of contraceptive methods, the contraceptive use that had a significant change in patients appearing to be a risk factor to increase the chances of HPV infection. This development was carried out with reading and citations of articles, whose studies and their purposes were to evaluate the use of factors, specifically the contraceptive method ACO (contraceptive), as a factor, cofactor or not for the development of cervical cancer.

Keywords: Contraceptive; Cervical Cancer; Cervical Cancer; Hormonal Contraceptive; HPV.

INTRODUÇÃO

O câncer cervical é uma das principais causas de câncer em mulheres, com cerca de 500 mil novos casos no mundo, esta neoplasia acomete cerca de 6% das mulheres. A taxa de mortalidade fica entre 200 a 230 mil mortes por ano, englobando a maior parte de países subdesenvolvidos, onde a falta de informação, prevenção e

rastreio se tornam os grandes fatores que colaboram para esses altos índices. (LETO, 2011).

O principal fator de risco para o desenvolvimento de lesões no colo do útero é o estabelecimento de infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) e a sua persistência por um tipo de HPV classificado como de alto risco oncogênico. Estimativas apontam que o DNA do HPV pode ser detectado em mais de 290 milhões de mulheres no mundo, das quais 32% são infectadas pelos genótipos 16 e 18. (SANJOSE, 2007).

Outros fatores de risco, como tabagismo, alto número de gestações e uso prolongado de contraceptivos orais foram apontados como cofatores que contribuem para o desenvolvimento de lesões precursoras do câncer do colo uterino em mulheres com infecção persistente pelo HPV. (BASEMAN; KOUTSKY, 2005). Além disso, características inerentes ao vírus influenciam o risco de infecção persistente, uma vez que diversos tipos de HPV têm mostrado diferenças quanto ao potencial oncogênico. (SICHERO, 2007; HILDESHEIM, 2002).

Os contraceptivos hormonais surgiram com o intuito de controle da menstruação e com o passar do tempo foi também utilizado como método de prevenção da gravidez, para que assim mulheres possam decidir o momento de cessar o uso e dar início a uma gestação. São feitas dosagens baixas combinadas dos hormônios estrogênio e progesterona, ou de acordo com a dosagem só progesterona. Por mais que, a cada dia surgem composições de hormônios se assimilando ao natural, se torna necessária uma atenção, por conta dos efeitos colaterais. (ZANELLA *et al.*, 2021).

Adicionalmente aos fatores exógenos, a presença de outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) tem sido apontada como importante cofator para aumento do risco de desenvolvimento de lesões HPV induzidas. (ANTTILA *et al.*, 2001).

A realização do presente estudo justifica-se por já ser descrito na literatura a relação do uso de contraceptivos hormonais como um fator de risco para o desenvolvimento do câncer cervical.

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi descrever a influência do uso de contraceptivos hormonais como um cofator no desenvolvimento do câncer do colo uterino.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura, de caráter exploratório, desenvolvida por meio de levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, *Google Acadêmico*, *Online Library*. Com as seguintes palavras-chave: “CONTRACEPTIVOS”, “CANCER DO COLO DO UTERO”, “PAPILOMAVIRUS”, “CANCER CERVICAL”, “HPV”, “ANTICONCEPCIONAL”. Foram realizadas buscas no período de 1986 a 2021, sendo considerados artigos em Inglês e Português.

DESENVOLVIMENTO

Os HPVs são vírus constituídos por um capsídeo não envelopado com diâmetro em torno de 55nm que engloba uma molécula de DNA circular dupla fita de aproximadamente 8000pb. (HAUSEN, 1996).

Os HPVs genitais são divididos de acordo com o risco que conferem ao desenvolvimento de lesões neoplásicas. Os HPVs de baixo risco oncogênico, como HPV-6, 11 e 42, estão associados ao desenvolvimento de verrugas genitais. Os HPVs de alto risco estão associados às lesões intraepiteliais de alto grau e carcinomas invasivos do colo do útero. (MUNOZ, 2003). Dentre os HPVs de alto risco mais comumente encontrados destacam-se: HPV16, 18, 31, 33 e 45. HPV16 e 18 juntos são responsáveis por mais de 70% dos casos de carcinomas epidermóides e mais de 80% dos adenocarcinomas do colo do útero. (BOSCH, 2003; SMITH, 2007).

São vírus que apresentam tropismo por células epiteliais causando infecção na pele e nas mucosas como genital, oral, laringe, esôfago etc., se replicando no núcleo das células, mais especificamente células escamosas epiteliais. (VILLIERS *et al.*, 2004). Nas lesões benignas ocorre replicação do genoma viral extra cromossômica, nas lesões malignas o DNA se encontra junto aos cromossomos da célula hospedeira sem replicação, acontece à inativação da expressão da proteína E2. Sua função reguladora negativa da expressão dos oncogêneses E6 e E7, que tem a função de promover a imortalização celular ao inibir as proteínas celulares p53 e RB reguladoras do ciclo celular que tem uma grande importância para a supressão tumoral (PORRO *et al.*, 2011). O HPV tem a capacidade de infectar seres humanos e grande parte dos animais como gatos, coelhos e primatas não humanos (FAUQUET *et al.*, 2004).

O câncer do colo do útero tem relação direta com o vírus do HPV, mas somente uma pequena parte das pacientes com a infecção desenvolverão o câncer, por se tratar de uma infecção de caráter transitório. Em estudos de coorte foi observado de maneira

consistente que pequena proporção de mulheres que são positivas para determinado tipo de HPV voltam a apresentar positividade para o mesmo genótipo viral. No entanto, ainda não se sabe ao certo se a infecção é eliminada totalmente podendo ocorrer reinfecção, ou se o vírus permanece latente nas células das camadas basais do epitélio podendo entrar novamente em ciclo lítico. (TROTTER, FRANCO, 2006). O pesquisador Zur Hausen, em seus estudos sobre HPV, acreditava que somente o 16 e 18 tinha uma relação para que a causa se transformasse em maligna. Entre as mulheres sexualmente ativas, 40% delas são infectadas pelo vírus do HPV, tanto que a curva dessa prevalência esta relacionada com a idade em determinadas regiões. O corte em um estudo observou que mulheres com idade menor que 25 anos tinha uma taxa de infecção de 36%, e mulheres acima de 40 anos tinha uma taxa menor de 2,8%. (PORRO *et al.*, 2011; HO *et al.*, 1998).

Uma grande maioria das lesões na região cervical está associada à presença do HPV, como anormalidades citológicas, displasias, e até a neoplasia. A infecção é um grande precursor da neoplasia cervical, mas também há outros cofatores que colaboram para o seu desenvolvimento. Os tipos 16 e 18 são os maiores responsáveis por 70% dos carcinomas cervicais e 50% das neoplasias intraepiteliais. (LETO *et al.*, 2011). Alguns acreditam que cofatores como uso de contraceptivo hormonal oral, tabagismo, imunossupressão, poucos relatos em pacientes como HIV, outras infecções sexualmente transmissíveis e deficiências nutricionais pode estar envolvidos com o desenvolvimento do câncer, mas as informações ainda são muito irrelevantes. (SILVA *et al.*, 2009).

Em 1995 foi realizado um estudo pela IARC. (do inglês, *International Agency for Research on Cancer*) onde a análise mostrou uma grande associação entre câncer cervical e a presença de qualquer tipo de HPV. Essa associação é grande, mas só a infecção pelo HPV não é o suficiente para causar a neoplasia. Na maioria das mulheres infectadas pelo HPVs não houve o desenvolvimento do câncer, acreditavam que fatores adicionais agem em conjunto para o desenvolvimento da doença. (ROSA, 2009). Para classificar os tipos de HPV, se baseiam na homologia do seu genoma, na qual os tipos 16 e 18 são considerados oncogênico e de alto risco. Os diversos tipos HPV são multiplicados no núcleo da célula hospedeira. Nas lesões malignas, o DNA se integra aos cromossomos hospedeiros, onde para se integrar ao DNA celular ocorre uma quebra no genoma viral, resultando na perda de função dos genes E6 e E7 ocorrendo à transformação da célula hospedeira. (MEDEIROS *et al.*, 2009).

Estudos relacionaram o uso do contraceptivo hormonal com o câncer do colo do útero e o uso prolongado. O uso do medicamento por menos de cinco anos parece não ter associação com o desenvolvimento da doença, mas já o uso de 5 a 9 anos teve maior chance de desenvolver o câncer em comparação das que nunca usaram, e quando o uso passa de 10 anos, os riscos aumentam significativamente, mas ainda sim a controvérsias. (SILVA *et al.*, 2009). Em um segundo estudo realizado não se encontrou associação entre o uso de anticoncepcional e o câncer, nem em mulheres que faziam o uso por mais de oito anos, e nem quando comparadas às que não faziam o uso do método contraceptivo. (EVANS *et al.*, 2000). O mecanismo em que os hormônios agem como fator para o desenvolvimento na carcinogêneas do câncer ainda não está bem esclarecido. (BOZZETI *et al.*, 2009).

Em um estudo realizado por PALUDO *et al.* (2021), com o objetivo de analisar os efeitos colaterais do uso dos contraceptivos hormonais orais, foram utilizados cinco artigos, contendo informações sobre o uso dos contraceptivos. O primeiro artigo descrevia que os contraceptivos orais combinados (estrogênio/progesterona) se associados com sedentarismo poderia modificar o metabolismo e com o aumento no nível de colesterol total ocasionaria o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tromboembólicas, tromboembolismo venoso entre outras. (FERREIRA *et al.*, 2019). Em outro estudo foi feita uma avaliação da PCR em mulheres que utilizam os métodos contraceptivos orais, concluíram que em cada três mulheres os valores de PCR era superior a 3mg/L, podendo indicar risco elevado para doenças cardiovasculares e metabólicas nesta população. (SANTOS *et al.*, 2021). Em geral, sua pesquisa com artigos concluiu que o uso dos contraceptivos hormonais orais, principalmente os combinados tem relações com doenças cardiovasculares, onde aumento de peso e acúmulo de lipídeo nos vasos sanguíneos contribuem para essa patologia. Os efeitos adversos pelo uso podem ser minimizados quanto a escolha do método contraceptivo, antecedentes familiares e a opinião médica. (COUTO *et al.*, 2020).

Murta *et al.* (2001), realizou um estudo com o objetivo de avaliar em mulheres com idade mínima de 20 anos o uso do anticoncepcional, tabagismo e gravidez como uma influência para o desenvolvimento do HPV e lesões neoplásicas. Em relação ao uso de métodos contraceptivos, o uso do anticoncepcional teve um predomínio nas pacientes parecendo ser um fator de risco isolado para aumentar as chances de infecção pelo HPV, e esse aumento estava relacionado por conta de alterações que levariam a imunomodulação. No final do estudo chegaram à conclusão em que a

infecção pelo HPV foi mais frequente nas adolescentes que fazem uso de anticoncepcionais orais. Outros autores acreditam que o anticoncepcional seja um cofator com a relação de alterações genética. (PATER *et al.*, 1990).

Já uma pesquisa feita por uma clínica de colonoscopia mostrou que mulheres com lesões pré-cancerosas comprovadas histologicamente, que fazem o uso de contracepção hormonal, tiveram uma taxa de infecção consideravelmente maior pelo HPV, e o uso do método contraceptivo foi preferível por mulheres mais jovens, já que as mais velhas preferem o método de injeção ou DIU. As lesões benignas são causadas pelos tipos 6 e 11, já as malignas invasivas são associadas aos tipos 16 e 18. (REID *et al.*, 1987). Os resultados do estudo foi que a relação do câncer cervical com o HPV está bem esclarecida, mas se isso ocorre por conta administração dos anticoncepcionais hormonais e a infecção simultânea pelo HPV estão associadas a neoplasia cervical são necessários mais estudos e pesquisas pois não obtiveram resultados diretos e específicos. (CHANG, 1989).

A IARC realizou um estudo em oito países, incluindo o Brasil, diz que os contraceptivos hormonais orais pode ser um cofator significativo no risco do câncer cervical em mulheres infectadas pelo HPV. O estudo em epígrafe foi o primeiro a analisar a relação contraceptiva oral, HPV e câncer de colo, na qual seus resultados demonstraram maior risco da doença para o câncer, para o invasor em mulheres HPV positivas e usuárias de pílulas contraceptivas por cinco ou mais anos. A explicação foi que os esteroides femininos exógenos atuam no genoma do HPV, liberando estímulos sobre o processo da carcinogênese cervical. Apesar disso, ainda não é nada estabelecido e concreto. (ALDRIGHI *et al.*, 2002).

Segundo Ferreira *et al.* (2019), os anticoncepcionais orais possuem pontos positivos como redução no risco de cistos ovarianos, câncer ovariano e endometrial, doença mamária benigna; menor incidência de doença inflamatória pélvica (DIP), gravidez ectópica (tubária), melhora dos sintomas pré-menstruais, dismenorreia, endometriose e diminuição do fluxo no ciclo menstrual, além disso, promovem o planejamento familiar. (ZANELLA, 2021).

Ainda assim, estudos mostram que o uso do contraceptivo hormonal em mulheres com até 5 anos de uso são irrelevantes para o desenvolvimento da neoplasia, quanto a mulheres que fazem o uso por mais de 9 a 10 anos, onde isso aumenta as chances para o seu desenvolvimento. (ROSA, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho analisou a influência do uso do contraceptivo hormonal como um fator de risco, associado à infecção pelo HPV para o desenvolvimento da neoplasia cervical. Considerando os resultados, alguns estudos afirmam a relação do uso do contraceptivo com o câncer, mas a suposta causa ainda não está bem esclarecida. Outros estudos não acharam evidências de suas relações, por tanto é necessário estudos específicos para que haja uma comprovação de que os anticoncepcionais orais estão definitivamente relacionados e qual ou quais mecanismos podem estar envolvidos no desenvolvimento da neoplasia cervical.

REFERÊNCIAS

ALDRIGHI, JOSÉ MENDES; ALDRIGHI, ANA PAULA SANTOS; PETTA, CARLOS ALBERTO. Contracepção hormonal oral, HPV e risco de câncer cérvico-uterino. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 48, p. 96-96, 2002.

ANTTILA, Tarja et al. Sorotipos de Chlamydia trachomatis e risco de desenvolvimento de carcinoma espinocefal cervical. **Jama**, v. 285, n. 1, pág. 47-51, 2001.

BASEMAN, Janet G.; KOUTSKY, Laura A. The epidemiology of human papillomavirus infections. **Journal of clinical virology**, v. 32, p. 16-24, 2005.

BOSCH, F. Xavier; DE SANJOSÉ, Silvia. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. **JNCI monographs**, v. 2003, n. 31, p. 3-13, 2003.

BURD, Eileen M. Papilomavírus humano e câncer cervical. **Revisões de microbiologia clínica**, v. 16, n. 1, pág. 1-17, 2003.

CHANG, Alexander R. Anticoncepcionais Hormonais, Papilomavirases Humanas e Câncer Cervical; Algumas observações de uma clínica de colposcopia. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 29, n. 3, pág. 329-331, 1989.

COUTO, Pablo Luiz Santos et al. Evidências dos efeitos adversos no uso de anticoncepcionais hormonais orais em mulheres: uma revisão integrativa. **Enfermagem em Foco**, v. 11, n. 4, 2020.

DEACON, JM et al. Comportamento sexual e tabagismo como determinantes da infecção cervical por HPV e de NIC3 entre os infectados: um estudo de caso-controle aninhado na coorte de Manchester. **British Journal of Cancer**, v. 83, n. 11, pág. 1565-1572, 2000.

FERREIRA, Laura Fernandes; D'AVILA, A. M. F. S.; SAFATLE, Giselle Cunha Barbosa. O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas. **Femina. [Internet]**, v. 47, n. 7, p. 426-32, 2019.

FERENCZY, Alex; FRANCO, Eduardo. Infecção persistente por papilomavírus humano e neoplasia cervical. **A lanceta oncologia**, v. 3, n. 1, pág. 11-16, 2002.

GRUPO DE TRABALHO DA IARC PARA AVALIAÇÃO DE PROGRAMAS DE RASTREIO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO. Rastreamento do câncer do colo do útero: duração do baixo risco após resultados negativos da citologia cervical e sua implicação nas políticas de rastreamento. **British Medical Journal (Edição de Pesquisa Clínica)**, p. 659-664, 1986.

HILDESHEIM, Allan; WANG, Sophia S. Hospedeiro e genética viral e risco de câncer do colo do útero: uma revisão. **Pesquisa de vírus**, v. 89, n. 2, pág. 229-240, 2002.

HO, Glória YF et al. História natural da infecção pelo papilomavírus cervicovaginal em mulheres jovens. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 7, pág. 423-428, 1998.

JEON, Saewha; LAMBERT, Paul F. A integração do DNA do papilomavírus humano tipo 16 no genoma humano leva ao aumento da estabilidade dos mRNAs E6 e E7: implicações para a carcinogênese cervical. **Anais da Academia Nacional de Ciências**, v. 92, n. 5, pág. 1654-1658, 1995.

KAUFMAN, Raymond H.; ADAM, ERVIN; VONKA, Vladimir. Infecção por papilomavírus humano e carcinoma cervical. **Clínica Obstetrícia e Ginecologia**, v. 43, n. 2, pág. 363-380, 2000.

LETO, Maria das Graças Pereira et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, p. 306-317, 2011.

MUÑOZ, Nubia et al. Classificação epidemiológica dos tipos de papilomavírus humano associados ao câncer do colo do útero. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 6, pág. 518-527, 2003.

MURTA, Eddie Fernando Cândido et al. Aspectos epidemiológicos da infecção pelo papilomavírus humano. **J. bras. ginecol**, p. 95-9, 1997.

MURTA, Eddie Fernando Candido et al. Infecção pelo papilomavírus humano em adolescentes: relação com o método anticoncepcional, gravidez, fumo e achados citológicos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 23, p. 217-221, 2001.

NAKAGAWA, Janete Tamani Tomiyoshi; SCHIRMER, Janine; BARBIERI, Márcia. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, p. 307-311, 2010.

PATER, Alan; BAYATPOUR, Mahin; PATER, Mary M. Transformação oncogênica pelo papilomavírus humano tipo 16 ácido desoxirribonucleico na presença de progesterona ou progestinas de anticoncepcionais orais. **Revista americana de obstetrícia e ginecologia**, v. 162, n. 4, pág. 1099-1103, 1990.

POMPERMAIER, Charlene; ZANELLA, Gabriela Zmieski; PALUDO, Edineia. Efeitos colaterais do uso dos contraceptivos hormonais orais: uma revisão integrativa. **Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc Xanxerê**, v. 6, p. e27975-e27975, 2021.

REID, Richard et al. Infecções por papilomavírus sexualmente transmissíveis: I. A distribuição anatômica e grau patológico de lesões neoplásicas associadas a diferentes tipos virais. **Revista americana de obstetrícia e ginecologia**, v. 156, n. 1, pág. 212-222, 1987.

ROSA, Maria Inês da et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. 953-964, 2009.

SANJOSÉ, Silvia et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **The Lancet infectious diseases**, v. 7, n. 7, p. 453-459, 2007.

SANTOS, Alan Carlos Nery et al. Proteína C Reativa em Usuárias de Contraceptivo Oral: Fatores Relacionados e Risco Cardiovascular. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 29, n. 4, p. 320-325, 2016.

SICHERO, Laura et al. As lesões cervicais de alto grau são causadas preferencialmente por variantes não-europeias dos HPVs 16 e 18. **International journal of cancer**, v. 120, n. 8, pág. 1763-1768, 2007.

SMITH, Jennifer S. et al. Distribuição do tipo de papilomavírus humano em câncer cervical invasivo e lesões cervicais de alto grau: uma atualização de meta-análise. **Revista Internacional de Câncer**, v. 121, n. 3, pág. 621-632, 2007.

TROTTIER, Helen; FRANCO, Eduardo L. A epidemiologia da infecção genital pelo papilomavírus humano. **Vacina**, v. 24, p. S4-S15, 2006.

VILLIERS, Ethel-Michele et al. Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, n. 1, p. 17-27, 2004.

WALBOOMERS, Jan MM et al. O papilomavírus humano é uma causa necessária de câncer cervical invasivo em todo o mundo. **O Jornal de patologia**, v. 189, n. 1, pág. 12-19, 1999.

ZUR HAUSEN, Harald. Infecções por papilomavírus - uma das principais causas de cânceres humanos. **Biochimica et biophysica acta (BBA)-reviews on cancer**, v. 1288, n. 2, pág. F55-F78, 1996.