

**MÉTODOS DE TRIAGEM E DIAGNÓSTICO
NA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO,
NA NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL
E NO CÂNCER DO COLO UTERINO**

Rosane Ribeiro Figueiredo Alves¹ e Joaquim Caetano de Almeida Netto¹

RESUMO

O papel das infecções persistentes causadas por alguns genótipos do Papilomavírus humano (HPV) nas neoplasias intra-epiteliais cervicais e na carcinogênese do colo uterino foi definitivamente estabelecido. A triagem citológica e o tratamento dessas lesões precursoras propiciaram uma redução importante na incidência dessa neoplasia e na mortalidade dela decorrente. A baixa sensibilidade e especificidade da citologia, associada ao elevado custo da sua implementação em programas de triagem em massa, tem sido motivo de debate. Como consequência dessa discussão, desenvolveram-se novas tecnologias, como a citologia monocamada e a triagem automatizada de esfregaços, procurando melhorar o desempenho do método, o que o tornou ainda mais oneroso. Esse fato impulsionou a busca de métodos alternativos de triagem, como a inspeção visual desarmada do colo, a cervicografia e a detecção do DNA viral. Em regiões em desenvolvimento, onde os métodos convencionais de triagem são inviáveis, poderiam ser implementados procedimentos que permitissem em visita única – após inspeção visual desarmada do colo tratado com ácido acético – a ressecção das lesões presumivelmente precursoras. A colposcopia continua sendo a conduta adequada para pacientes identificadas pela citologia como de risco para o câncer do colo uterino. O padrão-ouro da colposcopia é o exame histopatológico mediante biópsia dirigida.

DESCRITORES: Papilomavírus humano (HPV). Triagem. Citologia. Colposcopia. Histopatologia.

INFECÇÃO PELO HPV E CÂNCER DO COLO UTERINO

A associação entre papilomavírus humano (HPV) e câncer foi sugerida em 1976 por Meisels e Fortin (39), e, a partir daí, estudos epidemiológicos e

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás (UFG).

Endereço para correspondência: Rosane R.F. Alves, Avenida T 4, n. 636, ap. 1.900, Setor Bueno, CEP 74230-030, Goiânia – GO. E-mail: rosanefalves@hotmail.com

Recebido para publicação em 14/4/2003. Revisto em 23/1/2004. Aceito em 10/6/2004.

moleculares forneceram evidência irrefutável sobre o papel desse vírus como agente etiológico do câncer do colo uterino (8, 18, 29, 44). A causa desse câncer, há décadas relacionada à transmissão sexual (8, 44), é atualmente atribuída à infecção persistente causada por alguns tipos oncogênicos do HPV que constituem pré-requisito para o desenvolvimento da doença (1, 8, 17, 27, 29, 55). O câncer do colo uterino é, mundialmente, o segundo tipo de câncer mais comum entre mulheres (6, 8, 29) e uma das principais causas de morte em países em desenvolvimento, embora seja passível de prevenção (8, 55).

O HPV, um vírus DNA, possui uma dupla hélice espiralada e um genoma circular com aproximadamente oito mil nucleotídeos, subdividido em três regiões: região precoce (early: E), região tardia (late: L) e região reguladora (LCR). Essas regiões codificam a transcrição e replicação viral, bem como a proliferação e transformação celular (Figura 1). O vírus penetra nas células da camada basal do epitélio e produz o efeito citopático e as alterações no crescimento e na diferenciação celular, o que resulta na neoplasia intra-epitelial cervical (NIC). A proliferação celular atinge o terço inferior do epitélio na NIC 1, os dois terços inferiores na NIC 2 e, na NIC 3, toda a espessura epitelial (65).

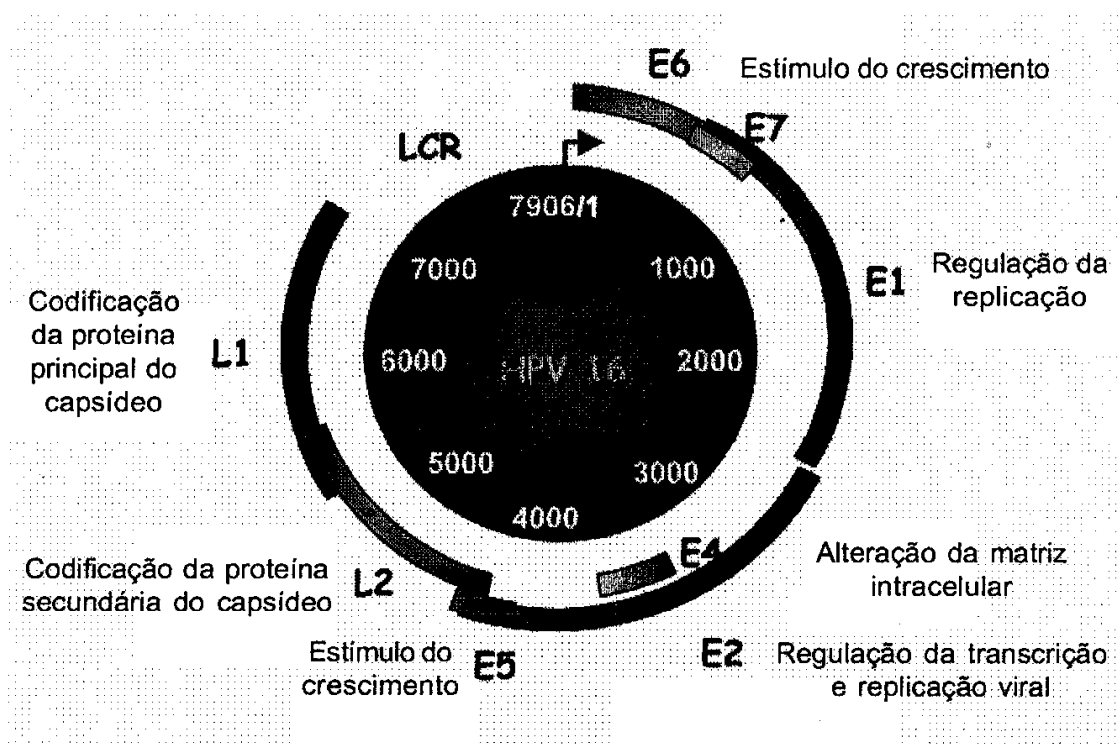


Figura 1. Genoma do HPV

Um estudo realizado pelo International Biological Study on Cervical Cancer e publicado em 1995, envolvendo 1.000 casos de câncer invasor do colo uterino em 22 países, mostrou uma prevalência do DNA-HPV em 93% dos

espécimes, sem variação significativa na positividade entre os países (6). Os casos negativos foram reavaliados por PCR, levando-se em conta a qualidade da amostra histológica. O estudo apontou 99,7% de positividade para o DNA viral, demonstrando ser a infecção pelo HPV necessária para o desenvolvimento do câncer do colo uterino (71). Todavia, como apenas uma parcela das mulheres com infecção persistente desenvolve câncer, conclui-se que o vírus é um fator necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento da doença, necessitando da atuação de co-fatores (1, 8, 44).

Existem mais de cem tipos de HPV, definidos pela seqüência de nucleotídeos do genoma viral, dos quais aproximadamente quarenta infectam o trato genital (6, 8, 55). Os tipos 6 e 11, freqüentemente encontrados nos condilomas acuminados (7, 11, 17, 29), são classificados como de baixo risco, sendo raramente associados com câncer invasor. Existem evidências suficientes para classificar como de alto risco oncogênico os tipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 73, 82, 83, sendo o tipo 16 o mais prevalente (6, 8, 44, 56, 71), encontrado em cerca de 50% dos casos de câncer invasor do colo uterino em escala mundial (1, 6). Esse tipo é também predominante no câncer cervical em todas as regiões do Brasil. Há, porém, uma variação regional na prevalência dos outros tipos. O HPV 18 é o segundo a destacar-se nas regiões Norte, Sudeste e Sul, enquanto os tipos 31 e 33 ocupam o segundo lugar nas regiões Nordeste e Centro-Oeste (35, 53).

Prevalência

A infecção pelo HPV apresenta incidência elevada na população jovem, com aumento progressivo nas últimas décadas (24, 29). Sua prevalência varia com o método utilizado para detecção e com a população rastreada (29). Quando o diagnóstico é feito com base na visualização de verrugas genitais, sua prevalência é baixa: varia de 0,6% a 1,5% na população norte-americana sexualmente ativa, sendo o condiloma acuminado considerado a ponta do *iceberg* da infecção pelo HPV. O diagnóstico pela colposcopia e citologia apresenta cifras intermediárias que variam de 7% a 8% (29). As maiores taxas são encontradas com o uso de métodos para detecção do DNA viral, variando de 10% a 46% na dependência da população estudada e da sensibilidade do método utilizado (20, 21, 24, 29, 48, 54, 61).

A prevalência da infecção pelo HPV é maior em mulheres sexualmente ativas abaixo de 25 anos de idade (6, 8, 14, 29, 48, 54, 60, 61). O desenvolvimento de imunidade específica após infecções repetidas explica a diminuição da prevalência com a idade (7, 14, 24, 30, 61). Estudos recentes demonstram que ocorre um pico menos acentuado após os 55 anos de idade (7, 8, 48, 57, 61). A infecção predomina em países com elevada incidência de câncer do colo uterino,

como alguns africanos e latino-americanos (44). Os tipos virais mais comuns detectados na população também são os mesmos detectados com maior frequência no câncer cervical (7, 8, 44), cuja incidência varia de cerca de 10/100.000 por ano em países industrializados a mais de 40/100.000 em países subdesenvolvidos (6). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as estimativas de incidência do câncer do colo uterino e da mortalidade pela doença no Brasil, para o ano de 2003, são de 18,32/100.000 e 4,58/100.000 habitantes, respectivamente. Em Goiás, no entanto, essas estimativas chegam a 33,06/100.000 e 5,24/100.000, respectivamente (9).

Fatores de risco

O risco de adquirir a infecção está associado a fatores ligados à atividade sexual – como número e comportamento sexual dos parceiros, início precoce da atividade sexual, frequência de relações sexuais – e à proporção da circulação do vírus na região (7, 18, 24, 29, 34, 43, 48).

São consideradas como co-fatores na carcinogênese certas variáveis do hospedeiro, tais como suscetibilidade genética (20, 36, 44, 48), imunodeficiências (1, 7, 18), elevada paridade (1, 34, 43), uso prolongado de contraceptivos orais (1, 7, 14, 44), tabagismo (1, 2, 43, 44), consumo exagerado de bebida alcoólica e deficiências nutricionais (1, 44). A análise desses fatores foi, no entanto, restrita a mulheres portadoras do vírus, não existindo evidências de que eles sejam fatores de risco independentes (6, 8, 44). Os fatores relacionados ao vírus incluem o tipo viral (2, 8, 36, 44, 76) e a variação genética dos diferentes tipos virais (1, 7, 44, 76).

História natural da infecção

A inoculação do HPV ocorre em regiões do trato genital com microtraumatismos ocasionados pela relação sexual. Após o período de incubação, surgem as primeiras lesões, na maioria das vezes, de baixo grau, aparecendo apenas ocasionalmente condilomas acuminados (16); a maioria das mulheres infectadas não apresenta, porém, evidência de doença clínica (8, 17, 24, 29, 42). Embora essa infecção seja considerada persistente, o período durante o qual o vírus pode ser detectado é relativamente curto, apresentando duração média de oito meses (2, 7, 24, 44, 73). Persistência maior ocorre, com frequência, para os tipos virais de alto risco (1, 2, 20, 24, 41), sugerindo que estes podem evadir-se mais efetivamente do sistema imune (41), principalmente em mulheres adultas (2, 24, 38). Os genótipos 16 e 18 são os que apresentam maior incidência e persistência (20, 24, 73). A persistência é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de lesões de alto grau e para a conseqüente progressão neoplásica (8, 12, 22, 28, 36, 38, 42, 45, 51).

Foi sugerido que pela análise da carga viral poder-se-ia prever o risco de câncer, considerando o valor preditivo dessa análise para NIC em um estágio em que os métodos tradicionais de triagem são negativos (22, 27, 36, 77). Alguns trabalhos, porém, demonstraram seu pequeno valor preditivo (1, 12, 28, 64, 73), e a questão permanece não esclarecida (8).

A incidência de anormalidades citológicas de baixo grau é elevada durante a positividade ao HPV; entretanto, essas regredem espontaneamente, na maioria das vezes (14, 24, 61, 73), ainda que as pacientes sejam infectadas por vírus de alto risco oncogênico (1, 2, 14, 46). A regressão da discariose leve e moderada é precedida pela eliminação do vírus de alto risco (45, 46), sendo que o desenvolvimento de lesão de alto grau ocorreu em apenas 5% das mulheres infectadas em um período de observação de dois anos (41). Poucas pacientes são identificadas como portadoras de lesão de baixo grau antes do diagnóstico de lesão de alto grau, questionando-se assim a possibilidade de progressão das lesões de baixo grau (1, 2, 73). A discrepância na prevalência da infecção pelo HPV, da NIC e do câncer do colo uterino indica que são necessárias determinadas condições ou co-fatores para o desenvolvimento desse tipo de câncer (6, 8, 42, 43).

MÉTODOS DE TRIAGEM

O termo “triagem” foi definido pela Organização Mundial da Saúde como um procedimento para a identificação presuntiva de uma doença, por intermédio da aplicação de testes. Os critérios para implementar a triagem pressupõem que a doença seja problema importante de saúde pública, apresente estágio latente reconhecível e tenha história natural conhecida e que o tratamento precoce influencie em seu curso. O teste de triagem deve ser de baixo custo, específico, sensível e constituir-se num sistema contínuo, computadorizado, que identifique as pessoas que apresentem teste positivo e possibilite o contato com elas (10).

O método citológico

Nos países onde foram implantados os programas de triagem citológica, com intervalo de aplicação do teste de um a cinco anos, tais programas propiciaram diminuição acentuada na incidência do câncer do colo uterino e na mortalidade dela advinda (1, 15, 26, 38, 50, 54). Porém, uma elevada proporção dessa neoplasia ainda ocorre em mulheres testadas devido à baixa sensibilidade da citologia. A baixa especificidade do método resulta em grande número de citologias classificadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) e de baixo grau, com baixo valor preditivo positivo para alto grau, o que onera o sistema (1, 15, 21, 26, 38, 75).

O Sistema de Classificação Citológica de Bethesda, introduzido em 1988 com o objetivo de padronizar relatórios pela utilização de critérios diagnósticos preestabelecidos, foi modificado em 2001 para atender aos atuais conhecimentos da história natural da infecção pelo HPV (68). A categoria ASCUS foi mantida, mas, pelo fato de ela não poder excluir lesão de alto grau, foi criada a ASC-H, uma subdivisão denominada atipia de células escamosas e que sugere lesão de alto grau. A utilidade clínica da ASC-H consiste em sua capacidade de apresentar alto valor preditivo para lesão de alto grau e forte associação com infecção por HPV de alto risco (63, 68, 75). Esse sistema de classificação inclui ainda a atipia de células glandulares (AGC), subdividida em “de significado indeterminado”, “favorecendo neoplasia” e “adenocarcinoma *in situ*” (AIS). No entanto, foi mantida a divisão dicotômica da lesão intra-epitelial em alto e baixo grau, em consonância com a história natural da infecção. Essa divisão apresentou reprodutibilidade razoável quando comparada à divisão em HPV, NIC 1, NIC 2 e NIC 3 (37, 69).

Por serem responsáveis pelo maior número de achados citológicos anormais, as citologias classificadas como ASCUS e de baixo grau (67) são as que mais contribuem para resultados anormais na histopatologia, incluindo NIC 2 e NIC 3 (33, 37). Embora o risco de lesão subjacente seja maior na subdivisão ASC-H, o maior número de lesões de alto grau ocorre na ASCUS, por ser essa categoria predominante (1, 63). Assim, a conduta das categorias ASCUS e de baixo grau permanece como ponto central da triagem cervical. As estratégias para identificar alto risco incluem a repetição da citologia a cada quatro a seis meses, a qualificação do ASCUS em ASC-US e ASC-H, a detecção do DNA viral e a colposcopia (11, 50, 57, 64, 67, 79). A repetição da citologia apresenta baixa sensibilidade, além de ser falha na identificação das mulheres com lesão subjacente (33, 37, 51, 75). A colposcopia apresenta a vantagem da informação imediata da presença ou ausência da lesão, devido à sua elevada sensibilidade (40); todavia, traz a desvantagem do custo elevado e do potencial para levar a exageros no diagnóstico e, conseqüentemente, no tratamento (75). Já a detecção do DNA viral pode ser útil para diminuir a referência para colposcopia nas categorias ASCUS e de baixo grau (1, 7, 11, 15, 26, 31, 79).

Os diagnósticos citológicos de lesão de alto grau, de ASC-H e de AGC são incomuns, alcançando em conjunto aproximadamente 1,5% das interpretações citológicas, embora apresentem maior valor preditivo para neoplasia de alto grau ou câncer, pelo que a avaliação colposcópica é a conduta adequada para pacientes dessas categorias (63, 66, 75). O acompanhamento citológico é inaceitável nessas três categorias devido à elevada prevalência de NIC 2/NIC 3 (66, 75). A detecção do DNA viral é desnecessária para anormalidade de alto grau e ASC-H, uma vez que a maioria das pacientes dessas categorias citológicas apresenta infecção por HPV de alto risco oncogênico (31, 63). Também não existem evidências para a utilização do DNA viral na categoria AGC (75).

Métodos alternativos de triagem

Como a infecção persistente causada por HPV de alto risco é condição necessária para a carcinogênese e as lesões de alto grau são as verdadeiras precursoras do câncer, seu diagnóstico, de grande importância prática (8, 44, 64, 68), requer estratégias de triagem mais eficientes (45, 61). Assim, estão sendo estudados métodos alternativos capazes de aumentar a detecção das lesões de alto grau, em países desenvolvidos, e de oferecer opções adequadas à realidade de países sem programas de rastreamento citológico (8, 16, 30, 44, 55). A atenção também se volta para tecnologias que possam melhorar o desempenho do método citológico, como a citologia em base líquida e a triagem automatizada dos esfregaços (38).

Os métodos alternativos de triagem incluem a inspeção visual do colo uterino a olho nu, após o uso do ácido acético (3, 5, 7, 16, 21, 79) ou com um sistema simples de lente e iluminação acopladas (49), além da cervicografia e da detecção do DNA viral (1, 16, 79).

A inspeção visual do colo a olho nu, utilizando ácido acético, foi testada em alguns países na África e na China (3, 70) e implantada como método de triagem no Peru (7). Sua sensibilidade é semelhante à da citologia, porém, com especificidade menor, acarretando tratamentos desnecessários (14, 70). Apresenta como vantagem a possibilidade de tratamento de baixo custo em visita única para a maioria das lesões de alto grau, podendo ser usada em países sem programas de triagem citológica (5, 21). Mesmo em locais com programas estabelecidos, pode ser um método para diferenciação rápida entre cérvices potencialmente doentes e cérvices saudáveis (21, 70).

A cervicografia, um teste fotográfico de baixa ampliação para exame do colo, apresenta como vantagem a rapidez de sua leitura (42). Foi avaliada como método de triagem primária, mostrando melhor desempenho que a citologia para o diagnóstico do câncer invasor (59). Seu papel na detecção de cânceres e de NIC 2/NIC 3 foi relativamente satisfatório no estudo "Atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS)". Mostra melhor sensibilidade em mulheres jovens (19, 59), podendo ser útil em locais sem programas de triagem citológica (59).

Por sua vez, a detecção do DNA do HPV poderia ser útil como método de triagem primária junto com a citologia ou em substituição a ela, como admitem vários autores. Sua sensibilidade para lesão de alto grau e câncer é maior que na citologia convencional, porém sua especificidade é baixa (1, 7, 12, 30, 34, 38, 54, 57, 60), embora possa ser ajustada, dependendo do nível do ponto de corte definido como positivo (30, 72). Assim, com o método de captura híbrida II, que estima a quantidade do DNA viral, a especificidade para detecção da lesão de alto grau aumenta de 62% para 92% quando o ponto de corte aumenta de 1 pg/ml

para 500 pg/ml (72). O elevado valor preditivo negativo deste método permite aumentar o intervalo de triagem, trazendo conseqüente redução de custos (54, 60, 72). O desempenho do teste é melhor em mulheres acima de 35 anos, quando a prevalência da infecção é menor (1, 12, 60). A possibilidade de material autocoletado é uma vantagem adicional, pois permite a coleta em larga escala (23, 60, 74). Todavia, a chance de redução da incidência do câncer do colo uterino mediante seu uso não foi ainda demonstrada (15, 30).

A detecção do DNA viral em mulheres com anormalidade ASCUS mostra uma grande proporção de pacientes não infectadas por vírus de alto risco, sendo assim útil para diminuir a referência para a colposcopia (7, 11, 31, 38, 66, 75, 79), principalmente em mulheres acima de 29 anos, devido à diminuição da prevalência da infecção com o aumento da idade (15, 64). A possibilidade de identificação do agente etiológico pode ainda ter aplicabilidade na vigilância pós-tratamento, por determinar, com rapidez e precisão, se o tratamento erradicou a infecção e a doença (7, 32, 38, 47). No tocante à eliminação do HPV de alto risco, é um fator que possibilita a conduta expectante nas discarioses leve e moderada, reduzindo, assim, as taxas de tratamento desnecessário (38, 45, 46).

No futuro, o que se vislumbra é a coleta de material único para a realização da citologia em base líquida e a detecção do DNA viral, com leitura automatizada do esfregaço, ou a detecção do DNA viral como método único de triagem primária (38, 50). Porém, no presente momento, a triagem cervical em países em desenvolvimento requer a utilização de métodos simples e de baixo custo. Com respeito à limitação do número de esfregaços aconselhada pela Organização Mundial da Saúde, é uma conduta que esbarra na baixa sensibilidade da citologia (38, 54). Na opinião de alguns autores, a combinação da citologia com um teste alternativo, como a detecção do DNA viral, aumente a sensibilidade e, se empregada na triagem uma ou duas vezes na vida da mulher, poderá diminuir a incidência do câncer do colo uterino em países em desenvolvimento (5).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

A colposcopia é considerada a técnica mais sensível para a detecção da doença cervical invasiva e pré-invasiva (40, 78). Todavia sua baixa especificidade, seu custo elevado e o fato de ela exigir profissional altamente qualificado limitam sua utilização como método de triagem primária, para o qual foi projetada (58). O estudo histológico do material obtido por biópsia dirigida pela colposcopia é considerado o padrão-ouro, por mostrar concordância exata ou dentro da variação de um grau com a histologia (25), considerada apropriada devido à bem-documentada variabilidade entre os observadores na interpretação da citologia e da histologia cervical (69). A colposcopia apresenta sensibilidade

de 85% e especificidade de 69% para distinguir colo normal e lesões de baixo grau das lesões de alto grau (40). Sua acurácia é maior em lesões extensas (52) e em mulheres jovens (78). A exposição da junção escamocolunar e a visualização do epitélio escamoso espesso permitem melhor avaliação dos critérios de gradação da imagem colposcópica. Entretanto, esses critérios são de menor importância em mulheres acima de 35 anos, possivelmente pela diminuição da espessura epitelial que ocorre nessa faixa etária (78). Na pré e pós-menopausa a sensibilidade é ainda menor, devido à possibilidade de migração da junção escamocolunar para dentro do canal, o que torna a avaliação colposcópica insatisfatória (13).

As vantagens da colposcopia são a informação imediata da presença ou ausência de lesão significativa (75) e a sua avaliação topográfica, permitindo indicar a melhor forma de tratamento (25). As desvantagens, além do custo elevado, incluem o potencial para exageros no diagnóstico e tratamento, devido à elevada sensibilidade e à baixa especificidade (75), além da espera de uma a duas semanas pelo resultado histopatológico. Tecnologias que eliminassem a necessidade de treinamento de profissional e reduzissem a demora do diagnóstico histopatológico seriam preferíveis, desde que seu desempenho fosse semelhante ao da colposcopia (40).

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Uma vez estabelecido, definitivamente, o papel da infecção persistente causada por alguns tipos do HPV no desenvolvimento do câncer do colo uterino e de suas lesões precursoras, o objetivo central da triagem constitui-se na identificação e no tratamento das neoplasias intra-epiteliais de alto grau. Métodos alternativos de triagem têm sido propostos, podendo ser utilizados tanto em países desenvolvidos, para melhorar o desempenho da citologia, como naqueles onde os recursos econômicos são escassos e o câncer do colo uterino é um importante problema de saúde pública. Em populações para as quais não há programas de triagem citológica, ou onde esses são ineficazes, a inspeção visual não instrumentalizada do colo após aplicação de ácido acético, a cervicografia e a detecção do DNA viral devem ser consideradas como métodos alternativos, desde que haja um sistema adequado para a convocação das pacientes e para a comunicação de resultados, bem como a disponibilidade de conduta adequada para atendimento daquelas que apresentarem testes positivos. Dependendo do contexto econômico, os métodos que possibilitam triagem e tratamento em visita única, como a inspeção visual desarmada do colo e a ressecção de lesões consideradas precursoras, apresentam vantagem evidente. Há necessidade de se demonstrar que tais procedimentos poderiam ser mais eficientes, ou complementar a triagem citológica, além de reduzir os

custos da triagem cervical, sem diminuir-lhe a eficácia. A colposcopia permanece como método indispensável no diagnóstico e na condução da doença cervical pré-maligna, permitindo, por intermédio da gradação dos achados anormais e do estudo topográfico da lesão, dirigir a biópsia e indicar a melhor forma de tratamento.

ABSTRACT

Screening methods and diagnosis in human papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia and cancer

The role of persistent HPV infection by some types of HPV in cervical intra-epithelial neoplasia and of these in cervical carcinogenesis was well established. The cytological screening and the treatment of these precursor lesions provided important reduction of the incidence and mortality caused by this neoplasia. Cytological low sensibility and specificity, associated with the high cost of implementation of large-scale screening programs, have been a matter for debate. As a consequence new technologies were developed concerning the improvement of its performance, such as thin-layer cytology and automated screening of smears, which turned the method even more expensive. These facts led to a search for alternative methods of screening, as the unarmed visual inspection of the cervix, cervicography and HPV-DNA detection. In underdeveloped regions, where the conventional screening methods are impracticable, procedures that allow the screening in a single visit, through unarmed cervical visual inspection using acetic acid, followed by the resection of the presumably precursor lesions could be implemented. The colposcopy is still the standard procedure for patients at risk for cervical cancer, through cytology, considering the histopathology of directed biopsy the gold-standard procedure.

KEYWORDS: Human papillomavirus. Screening. Cytology. Colposcopy. Histopathology.

REFERÊNCIAS

1. Almeida G, Val IC. Apresentação de resumos selecionados. 19th International Papillomavirus Conference, 1a 7 set, 2001, Florianópolis-SC, Brasil. *DST-J Bras Doenças Sex Transm* 14:39-51, 2002.
2. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obst Gynecol* 182:257-264, 2000.
3. Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH, Wu LY, Gao YL, Elson P. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstetric Gynecol* 98:441-444, 2001.

4. Barker B, Garcia F, Lozevski J, Warner J, Hatch K. The correlation between colposcopically directed cervical biopsy and loop electrosurgical excision procedure pathology and the effect of time on that agreement. *Gynecol Oncol* 82:22-26, 2001.
5. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K. Adjunctive testing for cervical cancer in low recourse settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *J Gynecol Obst* 72:47-53, 2001.
6. Bosch FX, Manos MM, Munõz N et al. International Biological Study on Cervical Câncer (IBSCC) Study Group: prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 87:796-802, 1995.
7. Bosch FX, Rohan T, Schneider A et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona VPV 2000 International Papillomavirus Conference. *J Clin Pathol* 54:163-175, 2001.
8. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 55:244-265, 2002.
9. Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil – 2003. Disponível na internet: <http://portal.saude.gov.br> Acesso em 28 dez 2003.
10. Champion MJ, Reid R. Triagem do câncer ginecológico. Estratégias para manutenção da saúde. *Clin Obst Ginecol Am Norte* 4:677-695, 1990.
11. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines 2002. *MMWR* 51:53-58, 2002.
12. Clavel C, Masure M, Levert M et al. Human papillomavirus detection by Hybrid Capture II assay: A reliable test to select women with normal cervical smear at risk for developing cervical lesions. *Diagn Mol Pathol* 9:145-150, 2000.
13. Coppleson M, Dalrymple JC, Atkinson KH. Diferenciação colposcópica das anormalidades com origem na zona de transformação. *Colposcopia. Clin Obst Ginecol Am Norte* 1:85-112, 1993.
14. Crum CP. Contemporary theories of cervical carcinogenesis: The virus, the host, and the stem cell. *Mod Pathol* 13:243-251, 2000.
15. Cuzick J, Sasieni P, Davies P et al. A systematic review of the role of human papillomavirus (HPV) testing within a cervical screening program: summary and conclusions. *Br J Cancer* 83:561-565, 2000.
16. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wainwright H, Wright TC. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for recourse-poor settings. *Cancer* 89:826-827, 2000.
17. Ferency A, Jenson AB. Efeitos teciduais e resposta do hospedeiro. Papillomavirus humano II. *Clin Obst Ginecol Am Norte* 4:735-786, 1996.
18. Franco ELF. Epidemiologia das verrugas anogenitais e do câncer. *Clin Obst Ginecol Am Norte* 3:581-606, 1996.
19. Ferris DG, Shiffman M, Litaker MS. For the ALTS group: Cervicography for triage of women with mildly abnormal cervical cytology results. *Am J Obstet Gynecol* 185:939-943, 2001.
20. Franco E, Villa L, Rhoan T et al. Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 6:223-233, 1999.
21. Gontijo RC, Derchain SFM, Otiz RT et al. Fatores associados às alterações da colpocitologia oncológica, à inspeção visual com ácido acético e à detecção de DNA-HPV de alto risco oncológico em mulheres de uma unidade básica de saúde em Campinas. *DST-J Bras Doenças Sex Transm* 14:4-8, 2002.
22. Harmsel BT, Smedts F, Kuijpers J, Muyden RV, Oosterhuis W, Quint W. Relationship between human papillomavirus type 16 in the cervix and intraepithelial neoplasia. *Obstetric Gynecol* 93:46-50, 1999.

23. Harper DM, Noll W, Belloni D, Cole BF. Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: Self-sampling versus clinician-directed – Biologic concordance and women's preferences. *Am J Obstet Gynecol* 186:365-373 2002.
24. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 338:423-428, 1998.
25. Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst JM. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. *Obstet Gynecol Survey* 53:97-106, 1998.
26. Infantolino C, Febris P, Infantolino D et al. Usefulness of human papillomavirus testing in the screening of cervical cancer precursor lesions: a retrospective study in 314 cases. *Eur J Obstet & Gynecol Reprod Biol* 93:71-75, 2000.
27. Jofesson MA; Magnusson PK, Ylitalo N; Sorensen P et al. Viral load of human papillomavirus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 355:2189-2193, 2000.
28. Keng-Ling W, Fredrik W, Tord A. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N England J Med* 341:1633-1638, 1999.
29. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Medicine* 102:3-8, 1997.
30. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Nat Cancer Inst* 92:818-825, 2000.
31. Lee NW, Kim D, Park JT, Kim A. Is the human papillomavirus test in combination with the Papanicolaou test useful for management of patients with diagnoses of atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions? *Arch Pathol Lab Med* 125:1453-1457, 2001.
32. Lin CT, Tseng CJ, Lai CH et al. Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. *Am J Obstet Gynecol* 184:940-945, 2001.
33. Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW, Petitti D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *Am J Obstet Gynecol* 181:560-566, 1999.
34. Lorenzato F, Singer A, Mould T, Santos LS, Maia A, Cariri L. Cervical cancer detection by hybrid capture and evaluation of local risk factors. *Internet J Gynecol & Obstet* 73:41-46, 2001.
35. Lorenzato F, Ho L, Terry G, Singers A et al. The use of human papillomavirus typing in detection of cervical neoplasia in Recife (Brasil). *Int J Gynecol Cancer* 10:143-150, 2000.
36. Maciag PC, Villa LL. Genetic susceptibility to HPV infection and cervical cancer: *Braz J Med Biol Res* 32:915-922, 1999.
37. Massad SL, Collins CY, Meyer MP. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda System. *Gynecol Oncol* 82:516-522, 2001.
38. Meijer CJL, Walboomers JMM. Cervical cytologic after 2000: Where to go? *J Clin Pathol* 53:41-43, 2000.
39. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. *Acta Cytologica* 20:505-509, 1976.
40. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 91:626-631, 1999.
41. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Ped* 132:277-284, 1998.

42. Moscicki AB. Infecção pelo papilomavirus em adolescentes. *Clin Ped Am do Norte* 46:789-813, 1999.
43. Moscick AB, Hills N, Shiboski S et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 285:2995-3002, 2001.
44. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 19:1-5, 2000.
45. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: A prospective study. *Lancet* 354:20-25, 1999.
46. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, Brule AJC et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 358:1782-1783, 2001.
47. Nobbenhuis MAE, Meijer CJLM, Brule AJC et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 84:796-801, 2001.
48. Nonnemacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavirus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saúde Públ* 36:1-9, 2002.
49. Parashari A, Singh V, Sehgal A, Satyanarayana L, Sodhani P, Gupta M. Low-cost technology for screening uterine cervical cancer. *World Health Organization* 78:964-967, 2000.
50. Patnick J. Cervical cancer screening in England. *Eur J Cancer* 35:2335-2339, 2000.
51. Petry KU, Böhmer G, Iftner T et al. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 186:28-34, 2002.
52. Pretorius RG, Belinson JL, Zhang WH, Burchette RJ, Elson P, Qiao YL. The colposcopic impression – Is it influenced by the colposcopist's knowledge of the findings on the referral Papanicolaou smear? *J Reprod Med* 46:724-728, 2001.
53. Rabelo-Santos SH, Zeferino L, Villa LL, Sobrinho JP, Amaral RG, Magalhães AV. Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiânia, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98: 181-184, 2003.
54. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epid Biom & Prevention* 9:945-951, 2000.
55. Richardson H, Franco E, Pinto J, Bergeron J, Arella M, Teller P. Determinates of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students. *Sex Transm Dis* 27:79-86, 2000
56. Rousseau MC, Villa LL, Costa Mc et al. Occurrence of cervical infection with multiple human papillomavirus types is associated with age and cytologic abnormalities. *Sex Transm Dis* 30:581-587, 2003.
57. Schiffman M, Herrero R, Hildeshein A et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 283:87-93, 2000.
58. Schneider A, Zahm DM. Novos métodos coadjuvantes para o rastreamento do câncer cervical. Papilomavirus humano I. *Clín Obst Ginecol Am Norte*, 3:637-651, 1996.
59. Schneider DL, Herrero R, Bratti C et al. Cervicography screening for cervical among 8460 women in a high-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 180:290-298, 1999.
60. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistriz S, Kune-Heid R, Nindl I et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 89:529-534, 2000.

61. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 163:503-508, 2000.
62. Sellors JW, Lorincz AT, Mahony BJ et al. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ* 163:513-518, 2000.
63. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL triage study (ALTS). *Am J Clin Pathol* 116:386-394, 2001.
64. Sherman ME, Schiffman M, Cox T. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized atypical squamous cells of undetermined significance/low- grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 94:102-107, 2002.
65. Singer A, Monaghan JM. Colposcopia – Patologia e tratamento do trato genital inferior. *Bases histológicas para a colposcopia*. Segunda edição 2002.
66. Smith-McCune K, Mancuso V, Contant T, Jackson R. Management of women with atypical Papanicolaou tests of undetermined significance by board-certified gynecologists: Discrepancies with published guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 185:551-556, 2001.
67. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. For the ALTS group: Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 93:293-299, 2001.
68. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A et al. For the Forum Group Members and Bethesda 2001 Workshop: The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 287:2114-2119, 2002.
69. Stoler M, Schiffman M. For the ALTS group: Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histological interpretations: Realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 285:1500-1505, 2001.
70. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. *Lancet* 353:869-873, 1999.
71. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189:12-19, 1999.
72. Womack SD, Chirenje ZM, Blumenthal PD et al. Evaluation of a human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe. *BJOG* 107:33-38, 2000.
73. Woodman CBJ, Collins S, Winter H. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 357:1831-1836, 2001.
74. Wright T, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 283:81-86, 2000.
75. Wright TC, Cox JT, Massad LS et al. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 287:2120-2129, 2002.
76. Xi LF, Carter JJ, Galloway DA et al. Acquisition and natural history of human papillomavirus type 16 variant infection among a cohort of female university students. *Cancer Epid Biom & Prevention* 11:343-351, 2002.
77. Ylitalo N, Soresen P, Jofesson AM et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 355:2194-2198, 2000.
78. Zahm MD, Nindl I, Greinke C, Hoyer H, Schneider A. Colposcopic appearance of cervical intraepithelial neoplasia is age dependent. *Am J Obstet Gynecol* 179:1298-1304, 1998.
79. Zielinski GD, Snijders PJF, Rosendaal L et al High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 195:300-306, 2001.