

Prevalência de atipias de significado indeterminado e sua relação com o papilomavírus em uma população de Caxias do Sul

Prevalence of atypias of indeterminated meaning and its relationship with papillomavirus in a population of Caxias do Sul

Jessica Knevit Feijó¹
Gabriela Cavagnoli²

Resumo

Objetivo: Analisar a prevalência dos resultados positivos para Células Escamosas Atípicas (ASC) em uma população da rede privada em Caxias do Sul e sua associação com o HPV. **Métodos:** Foram analisados resultados de exames citopatológicos do colo uterino no período de 2015 a 2017. Para presença de HPV foram avaliados os resultados histopatológicos da biópsia e de biologia molecular por reação em cadeia polimerase (PCR). **Resultados:** A prevalência de ASC foi de 2,48%, sendo que 58% das pacientes realizaram seguimento. A histopatologia mostrou prevalência de HPV, associado às lesões cervicais em 46,4% e 59,4% para ASC-US e ASC-H respectivamente. A prevalência de HPV no teste de PCR foi de 30,4%, sendo os subtipos mais prevalentes o HPV16 e 18. **Conclusão:** O percentual de exames de ASC em uma população de Caxias do Sul mostrou-se dentro dos valores adequados. Na histopatologia houve uma maior associação de ASC-H com lesões de alto grau e presença de HPV. Isso mostra a necessidade e a importância do seguimento das pacientes com resultados de ASC, principalmente para ASC-H.

Palavras-chave

Colo do útero; Neoplasias do colo do útero; Células escamosas atípicas

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é uma das neoplasias malignas mais incidentes entre as mulheres no Brasil.⁽¹⁾ Na região sul é o quinto em incidência entre os demais cânceres que acometem o sexo feminino.⁽²⁾ A infecção por papilomavírus humano (HPV) é o principal fator de risco para ocorrência do câncer do colo de útero.⁽³⁾ Na população feminina geral, a prevalência da infecção pelo HPV varia entre 2% a 44%.^(4,5) É consenso que o câncer cervical apresenta elevado índice de prevenção, onde programas de rastreamento adequados podem reduzir o número de mortes por essa patologia.⁽⁶⁾

O papiloma vírus humano engloba um grande grupo de vírus DNA, possuindo mais de duzentos subtipos diferentes que apresentam tropismo por células epiteliais. São divididos em grupos de baixo e alto risco. Os subtipos de baixo risco (tipos 6,11,42,44,54,61,70,71,81) estão associados com lesões cutâneas benignas, como verrugas

cutâneas e condilomas genitais. Já os de alto risco (tipos 16,18,31,33,35,45,51,52,56,58,59,61,66,68,73 e 82) estão fortemente associados ao câncer de colo uterino, sendo que o HPV16 e HPV18 estão presentes em 70% dos casos de neoplasia cervical.^(5,7,8)

O exame citopatológico é o principal método para o diagnóstico precoce das lesões cervicais pré-neoplásicas.⁽⁹⁾ Segundo as Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer de colo uterino,⁽³⁾ o rastreio por meio do exame citopatológico deve ser realizado em mulheres a partir dos 25 até 64 anos de idade. Os dois primeiros exames devem ser realizados anualmente e, após dois resultados negativos, os próximos devem ser realizados a cada 3 anos.

A nomenclatura atual para os achados da citologia cervical é a da classificação de Bethesda 2014, que descreve células escamosas atípicas (ASC), lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), carcinoma de células escamosas, células glandulares atípicas (AGC) e

¹Biomédica. Centro Universitário da Serra Gaúcha - FSG - Caxias do Sul-RS, Brasil.

²Biomédica. Universidade Feevale (Docente) - Novo Hamburgo-RS, Brasil.

Instituição: Centro Universitário da Serra Gaúcha - FSG - Caxias do Sul-RS, Brasil.

Recebido em 14/02/2018

Artigo aprovado em 23/08/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800676

adenocarcinoma.^(8,10) ASC é definida como alterações citológicas que sugerem uma lesão intraepitelial, porém são insuficientes para uma interpretação definitiva.^(11,12) Essa categoria é subdividida em ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásico) e ASC-H (células escamosas atípicas onde não é possível excluir lesão intraepitelial de alto grau).⁽¹²⁾

ASC representa a atipia citológica mais referida dentre os laudos alterados de resultados citopatológicos do colo uterino. Como esse achado varia muito de acordo com o observador, e como indicativo de boa qualidade do laboratório, a frequência da categoria ASC não deve ultrapassar 5% do total de exames do laboratório e não deve exceder duas a três vezes o número das lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau do serviço de citopatologia.^(12,13)

Para acompanhamento de mulheres com diagnóstico de ASC, vêm sendo utilizados testes de biologia molecular para detecção do DNA-HPV através dos métodos de captura híbrida e reação em cadeia da polimerase (PCR) vinculados ao exame citopatológico; contudo, no Brasil, a conduta preconizada é a repetição da citologia e realização de colposcopia e biópsia.^(9,14) Estudos mostram que cerca de 55% de mulheres com ASC apresentam resultados positivos para HPV, e cerca de 10% a 20% das mulheres com HPV positivo tinham lesão pré-câncer ou câncer.⁽¹⁵⁾

O objetivo do estudo consiste em verificar a prevalência de resultados positivos para ASC na população atendida em um laboratório de Caxias do Sul. Dentre os laudos citopatológicos de ASC, analisar a positividade para HPV no colo uterino e verificar os principais subtipos de HPV associados aos casos de ASC positivos para HPV.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo transversal observacional, que avaliou a prevalência do resultado citopatológico de ASC e a associação para HPV, incluindo o subtipo mais prevalente em mulheres de Caxias do Sul. A amostra consistiu de todos os resultados alterados de pacientes submetidas ao exame citopatológico do colo uterino no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2017. As análises dos prontuários dos pacientes incluíram: resultado citopatológico, idade e presença de HPV associados ao diagnóstico citopatológico de ASC. Foram excluídas pacientes gestantes pelo fato de serem susceptíveis a resultados falso-positivos para ASC devido às alterações gestacionais.⁽¹¹⁾ Também foram excluídos laudos incompletos devido a amostras insatisfatórias para avaliação. O laboratório realizou no período 30.795 exames citopatológicos. Após os critérios de exclusão, o número de pacientes com resultado de exame alterado no período de dois anos foi de 1.120.

No laboratório de citopatologia, os profissionais responsáveis pela realização da leitura dos exames citopatológicos foram médicos citopatologistas e citotécnicos, sendo que os médicos citopatologistas foram os responsáveis pela revisão dos exames citopatológicos suspeitos e positivos para lesão intraepitelial. O resultado do exame citopatológico foi relatado de acordo com o sistema de Bethesda 2014, que define ASC-US como achados com alterações discretas com aumento da área nuclear de duas a três vezes o de uma célula intermediária normal, hipercromasia nuclear e pequenas irregularidades da cromatina.^(8,10) Já as alterações de ASC-H em geral se relacionam com a presença de pequenos grupos de células pequenas, de relação núcleo-citoplasma relativamente alta.^(15,16) Todos os exames citopatológicos avaliados foram corados pela técnica convencional de Papanicolaou.⁽¹⁵⁾

Para a detecção da presença de HPV foi avaliada a realização dos exames de biologia molecular por reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, e do exame histológico nos casos em que foi feita biópsia dirigida pela colposcopia. Os resultados da biologia molecular foram relatados de acordo com o risco de câncer cervical: positivo para HPV16, mas um ou mais outros tipos de HPV de alto risco (HPV18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ou 68), negativo para qualquer tipo de HPV de alto risco, mas positivo para um ou mais tipos de HPV de baixo risco (HPV6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70-73, 81-84, e 39 ou 89), ou negativo para HPV. O laudo da biópsia foi relatado de acordo com a classificação de Bethesda 2014, que classifica as lesões cervicais em lesões intraepiteliais escamosas de alto e baixo grau, com alterações compatíveis com HPV.^(16,17)

A construção do banco de dados e a análise estatística foram realizadas através do software SPSS Statistic Data 20 (Statistical Package for Social Sciences - Chicago, IL, 2008). As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram apresentadas em média e desvio padrão (DP), e as variáveis qualitativas serão apresentadas em valores absolutos e percentuais.

O projeto foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário da Serra Gaúcha, segundo as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. 466 / 12) do Conselho Nacional de Saúde, registrado sob o número 2.300.292/2017.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2015 a janeiro de 2017 foram realizados 30.795 exames de citologia oncológica do colo uterino, sendo a prevalência de ASC de 2,48%. Do total de exames do laboratório e após os critérios de exclusão, 1.120 exames mostraram resultados alterados conforme a Tabela 1. Dos 1.120 resultados alterados, 57,7% (n=647), idade

média 35,4, foram positivos para ASC-US, e 8,7% (n=97), idade média 42,5, foram positivos para ASC-H. Das pacientes com exame inicial mostrando ASC, 42% (n=313) não realizaram exames de seguimento no laboratório estudado e 58% (n=431) continuaram com acompanhamento, sendo 86,7% (n=374) resultados de ASC-US e 13,3% (n=57) de ASC-H.

Tabela 1 - Resultados citopatológicos alterados

1120	n	(%)	Idade média/DP*
ASC-US	647	57,7	35,4 ±12,8
ASC-H	97	8,7	42,5 ±13,0
Baixo grau	296	26,4	30,3 ±10,4
Alto grau	75	6,7	36,1 ±12,6
AGC	4	0,4	42,5 ±10,4
Carcinoma	1	0,1	37,0

DP = Desvio padrão. ASC-US: Células escamosas atípicas possivelmente não neoplásicas. ASC-H: Células escamosas atípicas onde não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau. AGC: Células glandulares atípicas

Das pacientes com acompanhamento verificamos que 36,4% (n=136) com ASC-US e 56,1% (n=32) com ASC-H fizeram exames de biópsia dirigida por colposcopia. O total de 10,2% (n=38) ASC-US e 14% (n=8) ASC-H realizou teste de biologia molecular por PCR para acompanhamento através do diagnóstico de HPV e 58,8% (n=220) ASC-US e 40,4% (n=23) ASC-H realizaram outros tipos de exames como repetição da citologia e/ou colposcopia.

Os resultados do seguimento de biópsia e biologia molecular estão representados na Tabela 2. Do total de biópsias, 32,4% (n=44) de pacientes com ASC-US e 18,8% (n=6) ASC-H mostraram lesão intraepitelial escamosa de baixo grau com presença de alterações compatíveis com HPV; 14% (n=19) de ASC-US e 40,6% (n=13) de ASC-H

Tabela 2 - Resultados dos seguimentos de biópsia e de biologia molecular

	ASC		ASC-US		ASC-H	
	431		374		57	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Biópsia	168	39	136	36,4	32	56,1
LSIL/HPV	50	29,8	44	32,4	6	18,8
HSIL/HPV	32	19,0	19	14	13	40,6
Carcinoma	1	0,60	1	0,7	-	-
Normal	10	6,0	8	5,9	2	6,3
Cervicite, metaplasia	75	44,7	64	47,1	11	34,4
Biologia Molecular (PCR)	46	10,7	38	10,2	8	14
HPV 16	6	13,0	6	15,7	-	-
HPV 16/18	4	8,7	2	5,3	2	25
HPV <risco	4	8,7	3	7,9	1	12,5
Negativo	32	69,6	27	71,1	5	62,5

ASC = Células escamosas atípicas. ASC-US: Células escamosas atípicas possivelmente não neoplásicas. ASC-H: Células escamosas atípicas onde não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau. LSIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. HSIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau. HPV: Papilomavirus humano. PCR: Reação em cadeia da polimerase

mostraram lesão intraepitelial escamosa de alto grau com alterações compatíveis com HPV. A prevalência de HPV para ASC-US e ASC-H na histopatologia, não considerando as lesões associadas, foi de 46,4% (n=63) e 59,4% (n=19). Do total de pacientes com ASC que realizaram o teste de biologia molecular 30,4% mostraram resultados positivos para algum tipo de HPV, sendo os mais prevalentes os subtipos de alto risco HPV16 e ou HPV18.

DISCUSSÃO

Para este estudo, a prevalência de ASC foi de 2,4% e a proporção de ASC para LSIL foi de 2,51%. Este percentual condiz com os achados de Dvorak et al., que relataram uma prevalência de ASC de 3,8% e proporção de ASC para LSIL de 1,76.⁽¹⁸⁾ Também condiz com o estudo de Yarandi et al., que encontraram uma prevalência de 2,5% e uma proporção de 3,46 em relação à LSIL. Essa taxa indica um parâmetro de qualidade do laboratório.⁽¹⁹⁾

Estudos americanos mostram que resultados interpretados como ASC possuem cerca de 5% a 17% de chance de ter lesão de alto grau confirmado por biópsia, enquanto que, em ASC-H, essas lesões são identificadas em 24% a 94% dos casos.^(20,21) Os resultados do presente estudo se mostraram de acordo com esses valores, onde ASC se associou a lesão de alto grau em 19% e ASC-H em 40,6% dos casos. Também é semelhante ao estudo de Sherman et al., que encontraram uma prevalência de ASC-H associado a lesões de alto grau em 50% dos casos.⁽²²⁾ É válido ressaltar que a maioria dos casos de ASC-US biopsiados não apresentou lesão pré-neoplásica, mostrando apenas processos inflamatórios e reacionais, como cervicite e metaplasia. Já o contrário ocorreu com ASC-H, onde a maioria apresentou lesão de alto grau. Isso mostra a importância do acompanhamento dessas pacientes visto o risco de evoluir para lesões neoplásicas.

O resultado da histopatologia caracteriza a LSIL como a manifestação morfológica da infecção pelo HPV, enquanto que a HSIL, além da manifestação da infecção pelo HPV, seria a lesão precursora do carcinoma do colo uterino. Essas manifestações morfológicas são caracterizadas pela presença de coilócitos e multinucleação.^(23,24) No presente estudo, todas as lesões intraepiteliais de baixo e alto grau estavam associadas com os efeitos morfológicos compatíveis com HPV, sendo essa prevalência de 46,4% e 59,4% para ASC-US e ASC-H.

Estudos mostram que o teste de DNA- HPV para mulheres com resultado citológico de ASC é útil na determinação do risco de lesões cervicais pré-neoplásicas e cancerosas. Um resultado positivo para HPV de alto risco está associado a uma maior chance de lesões cervicais.⁽²⁵⁾ Contudo, observou-se uma baixa porcentagem de mulheres que realizaram o teste molecular para HPV como seguimento

para o diagnóstico de ASC. Isso pode ser explicado devido ao fato de que, no Brasil, a conduta preconizada é a repetição da citologia e colposcopia e, quando essa se mostra alterada, a realização da biópsia.⁽³⁾ Testes de biologia molecular não são comumente utilizados devido ao alto valor de custo quando comparados com a colposcopia. Este fator limita a utilização destes testes no nosso meio, já o contrário ocorre nos Estados Unidos, onde a colposcopia é muito mais dispendiosa do que os testes moleculares.⁽²⁶⁾

Nas pacientes que realizaram o teste de PCR, a prevalência de infecção por HPV mostrou que 30,4% das pacientes com ASC possuíam o vírus, sendo o maior número de subtipos de alto risco (HPV16/18); esse resultado é semelhante com o achado por Nonnenmacher et al., que, em um estudo em Porto Alegre, acharam a prevalência de 27% de HPV.⁽⁵⁾ Também condiz com os achados de Teixeira et al., realizado também no sul do Brasil, que encontraram uma prevalência de 27,5%, sendo o HPV18 o principal tipo viral encontrado.⁽¹⁴⁾

Destacamos que houve, dentre os casos de diagnósticos de ASC, um elevado número de pacientes (42%) que por algum motivo não realizaram exames de seguimento. Considerando que o câncer de colo uterino é a neoplasia com maior possibilidade de prevenção devido aos vários métodos de rastreamento apresentados, fica evidente a necessidade de busca das pacientes, principalmente para as que já apresentaram resultados citopatológicos alterados, como as referidas no estudo atual.⁽⁶⁾ Com os resultados obtidos para este estudo, pode-se reforçar as pacientes sobre a necessidade de acompanhamento após um resultado citopatológico de ASC, principalmente de ASC-H, visto que esse achado apresenta um elevado risco de evolução para neoplasia cervical.⁽¹³⁾

CONCLUSÃO

O percentual de exames de ASC em uma população de Caxias do Sul mostrou-se dentro dos valores adequados, assim como uma maior proporção de ASC-US em relação a ASC-H. O teste de PCR mostrou uma prevalência de HPV de 30,4%, sendo os genótipos mais prevalentes os de alto risco HPV16 e 18. Na histopatologia houve uma maior associação de ASC-H com lesões de alto grau e presença de HPV, enquanto que, para ASC-US, houve um maior número de reações inflamatórias e processos reacionais. Isso mostra a importância do seguimento das pacientes com resultados de ASC, principalmente para ASC-H, onde a associação com lesões pré-neoplásicas é maior. Vale ressaltar que houve um grande número de mulheres que não realizaram seguimento, o que nos mostra a necessidade de busca dessas pacientes, visto uma acentuada evolução desses achados para lesões pré-neoplásicas.

Abstract

Objective: To analyze the prevalence of positive results for ASC in a private network population in Caxias do Sul and its association with HPV. **Methods:** The results of cytopathological examinations of the uterine cervix were analyzed between 2015 and 2017. For the presence of HPV, the histopathological results of biopsy and molecular biology were evaluated by polymerase chain reaction (PCR). **Results:** The prevalence of ASC was 2.48%, and 58% of the patients were followed up. Histopathology showed a prevalence of HPV, associated with cervical lesions in 46.4% and 59.4% for ASC-US and ASC-H respectively. The prevalence of HPV in the PCR test was 30.4%, with HPV16 and 18 being the most prevalent subtypes. **Conclusion:** The percentage of ASC exams in a population of Caxias do Sul was within the appropriate range. In the histopathology there was a greater association of ASC-H with high grade lesions and presence of HPV. This shows the need and importance of follow-up of patients with ASC results, mainly for ASC-H.

Keywords

Cervix uteri; Uterine cervical neoplasms; Atypical squamous cells

REFERÊNCIAS

- Galão AO, Lima LFR, Vettorazzi J, Mattos J C, Naud P. Prevalência e seguimento de exame citopatológico de colo uterino com atipias em células escamosas de origem indeterminada em um hospital universitário brasileiro. *Revista HCPA*. 2012;32(3):296-302.
- Figueredo MC, Melo JJM, Segati KD. Prevalência de lesões precursoras para o câncer de colo do útero nas regiões do Brasil e sua relação com a cobertura do programa de rastreamento. *Femina*. 2014;42(6):296-302.
- Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero - INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. - 2ª ed. rev. atual. - Rio de Janeiro; 2016.
- INCA. Colo do Útero - HPV e câncer - Perguntas mais frequentes. Disponível em http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao. Acesso em: 1 maio. 2017.
- Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villab LL, Prollac JC, Bozzetti MC. Identificação do Papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev. Saúde Pública*. 2002;36(1):95-100.
- Hughes SA, Sun D, Gibson C, Bellerose B, Rushing L, Chen H, et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): human papillomavirus testing, ASCUS subtyping, or follow-up cytology? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):396-403.
- Ayres ARG, Silva G. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. *Rev. Saúde Pública*. 2010; 44(5): 963-74.
- Araújo RS. *Citologia cervicovaginal passo a passo*. 2ª edição. Rio de Janeiro: Di livros, 2012.
- Gontijo RC, Derchain SFM, Roteli-Martins C, Sarian LOZ, Bragança JF, Zeferino LC, et al. Avaliação de Métodos Alternativos à Citologia no Rastreamento de Lesões Cervicais: Detecção de DNA-HPV e Inspeção Visual. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [online]. 2004; 26(4): 269-75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032004000400002>
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114-9.
- Dufloth RM, Vieira LF, Xavier JJC, Vale DB, Zeferino LC. Frequência de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) em mulheres grávidas e não grávidas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(5):229-32.

12. Lodi CTC, Lima MIM, Meira HRC, Souza OL, Lucena AAS, Guimarães MVMB, et al. Células escamosas atípicas cervicais: conduta clínica. *Femina*. 2012; Jan/Feb,40(1):37-42.
13. Lima DNO. Atlas de citopatologia ginecológica- Brasília: Ministério da Saúde. 2012;204.
14. Teixeira LO, Vieira VC, Germano FN, Gonçalves CV, Soares MA, Martinez AMB. Prevalência dos tipos de Papilomavírus Humano em mulheres. *Medicina Ribeirão Preto*, 49(2):116-23, 2016.
15. Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia - Células escamosas atípicas ALTS - ASCUS/LSIL triage study. [acesso em 29 de outubro de 2017]. Disponível em: <http://colposcopiasp.org.br/celulas-escamosas-atipicas-alt-ascusl-sil-triage-study/>.
16. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. 3. ed. Switzerland; 2015.
17. Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, Langsfeld E, Robertson M, Castle PE; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. The influence of type-specific human papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer: A population-based study of opportunistic cervical screening in the United States. *Int J Cancer*. 2014;135(3):624-34.
18. Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology correlation with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cytology diagnoses: An argument to ensure ASCUS follow-up that is as aggressive as that for LSIL. *Diagn Cytopathol*. 1999;21(4):292-5.
19. Yarandi F, Mood NI, Mirashrafi F, Eftekhari Z. Colposcopic and histologic findings in women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44(6):514-6.
20. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-9.
21. Rowe LR, Aldeen W, Bentz JS. Prevalence and typing of HPV DNA by hybrid capture II in women with ASCUS, ASC-H, LSIL, and AGC on ThinPrep® Pap tests. *Diagn Cytopathol*. 2004 Jun;30(6):426-32.
22. Sherman ME, Castle PE, Solomon D. Cervical cytology of atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion(ASC-H): characteristics and histologic outcomes. *Cancer*. 2006;108(5):298-305.
23. Di Loreto CE, Alves VAF. Patologia das Lesões Relacionadas ao HPV no Trato Anogenital. In: Bibbo M. & Moraes Filho A. Lesões Relacionadas à Infecção por HPV no Trato Anogenital, Revinter. 1ª. ed. Rio de Janeiro; 1998.
24. Godoy AEG. Expressão da p16 ink4 em lesões precursoras de baixo grau do carcinoma escamoso do colo uterino - estudo prospectivo de seguimento. Análise da expressão gênica. Caxias do Sul. Tese [doutorado em biotecnologia] - Universidade de Caxias do Sul, 2010.
25. Moarcas M, Georgescu IC, Moarcas R, Badea M, Cirstoiu M. HPV-DNA testing for patients with ASC-US helps identify the women who have a high risk for precancerous cervical lesions. *J Med Life*. 2014;7 Spec No. 3:78-80.
26. Smith AE, Sherman ME, Scott DR, Tabbara SO, Dworkin L, Olson J, et al. Review of the Bethesda System atlas does not improve reproducibility or accuracy in the classification of atypical squamous cells of undetermined significance smears. *Cancer*. 2000;90(4):201-6.

Correspondência

Jessica KnevitZ Feijó

Rua Os Dezoito do Forte, 2366
95020-472 – Caxias do Sul-RS, Brasil