

AValiação DO PERFIL CITOPATOLÓGICO DE MULHERES ATENDIDAS NO HOSPITAL GERAL DE PORTO ALEGRE

Salma Vargas¹
Luciane Cristina Gelatti²
Andréia Buffon³

RESUMO: A citologia oncótica tem sido reconhecida, cada vez mais, como importante e fundamental instrumento para o rastreamento de lesões pré-cancerosas e câncer de colo uterino, bem como para o diagnóstico de doenças sexualmente transmissíveis (DST), em especial a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). O objetivo do presente estudo foi determinar o padrão de lesões intra-epiteliais escamosas detectadas em exames citológicos realizados no laboratório do Hospital Geral de Porto Alegre, no período de outubro de 2006 a dezembro de 2007. Foi analisado um total de 277 laudos, dos quais, 269 exames (97,11%) apresentaram resultados citológicos negativos para lesão intra-epitelial escamosa ou malignidade. Dos 8 exames citológicos alterados (2,88%), 6 (2,17%) foram classificados como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), 2 (0,72%) como lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL/HPV). Não foram observados casos de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL), nem casos de carcinoma de células escamosas. Quando observada a microbiota, dos 277 exames, a maioria, ou seja, 43,3% (120 casos) tiveram como microbiota os *Lactobacillus* sp. Os demais 29,6% (82 casos) demonstraram outras microbiotas, 5,77% (16 casos) de *Gardnerella vaginalis*, 4,33% (12 casos) de presença de *Candida* sp e 0,36% (1 caso) de *Trichomonas vaginalis*.

Palavras-chave: Citologia. Lesão Intra-Epitelial Escamosa. Papilomavírus.

ABSTRACT: The cytological analysis has been recognized, increasingly, as an important and essential tool for screening of pre-cancerous lesions and cancer of the cervix as well as for the diagnosis of sexually transmitted diseases (STDs), especially the Papilloma virus infection human (HPV). The purpose of this study was to determine the pattern of intra-epithelial lesions detected in squamous cytological examinations conducted in the laboratory of the General Hospital of Porto Alegre, the period October 2006 to December 2007. It was considered a total of 277 reports, of which, 269 examinations (97.11%) showed negative results for cytological squamous intraepithelial lesion or cancer. Of the 8 cytological examinations altered (2.88%), 6 (2.17%) were classified as atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), 2 (0.72%) as squamous intraepithelial lesion of low grade (LSIL / HPV). There were no cases of squamous intraepithelial lesion, high-grade (HSIL) or cases of squamous cell carcinoma. When observed the microflora of the 277 examinations, the majority, ie 43.3% (120 cases) resulted in the flora *Lactobacillus* sp. The remaining 29.6% (82 cases) of other flora, 5.77% (16 cases) of *Gardnerella vaginalis*, 4.33% (12 cases) the presence of *Candida* sp and 0.36% (1 case) of *Trichomonas vaginalis*.

Keywords: Citology. Squamous Intraepithelial Lesion. Papillomavirus.

¹Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Metodista do IPA, Porto Alegre-RS.

²Mestre em Patologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) e professora da Faculdade Serra da Mesa (FASEM), Uruaçu-GO. E-mail:luciane.gelatti@fasem.edu.br

³Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Especialista em Citologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. E-mail: andrea.buffon@ufrgs.br.

1 INTRODUÇÃO

Apesar de estratégias eficazes para sua prevenção, o câncer do colo do útero continua sendo um grave problema de saúde pública. Trata-se do segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, com cerca de 500 mil novos casos por ano no mundo, sendo responsável pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres por ano (WOLSCHICK et al. 2007). O surgimento do carcinoma escamoso invasor segue, normalmente, um curso lento, de cerca de 10 a 12 anos. Este fato possibilita o rastreamento das lesões baseando-se na análise das células obtidas do colo do útero e da vagina, conforme proposto por Papanicolaou em 1940 (SILVEIRA et al. 2005).

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus pequeno, com cerca de 60 nanômetros de diâmetro de DNA, de transmissão sexual, que tem elevada prevalência em ambos os sexos e que apresenta tropismo pelo epitélio escamoso, como pele e mucosas, acometendo também o epitélio cilíndrico, causando verrugas e câncer anogenital (NAUD et al. 2000). A ação carcinogênica viral associa-se às alterações genéticas nos processos de controle do ciclo celular e da diferenciação celular. Nas células cancerosas o controle genético é falho e elas se reproduzem descontroladamente, formando um tumor, ao contrário das células normais que durante o processo natural do ciclo vital replicam, diferenciam-se em vários tipos e então morrem (PINTO; CRUZ; RUSSO, 2002; NOVES, 2002).

Sabe-se que existe uma estreita relação entre o surgimento do câncer do colo do útero e a presença de infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Em cerca de 90% a 99,7% dos casos de câncer cervical invasivo é detectado o DNA de HPV carcinogênico, sendo os tipos mais comuns o HPV16 e o HPV18 (RAMA et al. 2006). Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento deste tumor são: tabagismo, multiplicidade de parceiros sexuais, iniciação sexual precoce, uso de contraceptivos orais e infecção por *Trichomonas vaginalis* (SILVA FILHO & LONGATO FILHO, 2002; BUFFON; CIVA; MATOS, 2006; RAMA et al. 2008).

Para a classificação das lesões do colo uterino, pode-se utilizar uma associação entre o Sistema Bethesda (SOLOMON & NAYAR, 2005) e a classificação de Richart (RICHART, 1973) relacionando lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC I) e infecção por HPV, e lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) com NIC II e NIC III. O Sistema Bethesda incluiu, em 2001, um termo para uniformizar e normalizar o achado de alterações citológicas de caracterização indefinida ou limítrofes entre reativas e neoplásicas, denominando ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado) para as alterações de caracterização indefinida em células

escamosas e ASC-H (células escamosas atípicas, que não permitem excluir HSIL) (SOLOMON & NAYAR, 2005).

A infecção pelo HPV é mais comum entre indivíduos jovens e sexualmente ativos e cerca de 80% da população será infectada durante sua vida, sendo que metade dos novos casos acontece nos três primeiros anos de atividade sexual (RAMA et al. 2008).

A grande maioria das infecções cede espontaneamente a ponto de não ser detectada nem com os métodos mais sensíveis. A preocupação é com as infecções persistentes determinadas pelos HPV oncogênicos, que aumentam o risco da neoplasia intraepitelial e do câncer (ALVARENGA, 2000; NADAL & MANZIONE, 2006; AYRES & SILVA, 2010).

Comparado às outras neoplasias, o câncer cérvico-uterino apresenta uma característica importante: há longo tempo já está disponível um exame para o rastreamento da doença - o teste de Papanicolaou - capaz de detectá-la em fase inicial. A grande redução da incidência e da mortalidade, observada desde o início dos anos 60 na maioria dos países desenvolvidos, tem sido atribuída à prática de rastreamento periódico com o teste de Papanicolaou (BOSCH, 2008).

Novos métodos de rastreamento como testes de detecção do DNA do HPV e inspeção visual do colo do útero utilizando ácido acético e lugol e também a utilização de citologia em base-líquida, são apontados em estudos, como eficazes na redução das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero (CORDEIRO et al. 2005; RAMA et al. 2006). Outras tecnologias recentemente introduzidas foram os testes para detecção do HPV por hibridização (captura híbrida) e reação em cadeia da polimerase (PCR), propostos como estratégia complementar na detecção precoce do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras (WOLSCHICK et al. 2007).

Uma redução de cerca de 80% da mortalidade por este câncer pode ser alcançada pelo rastreamento de mulheres na faixa etária de 25 a 65 anos com o teste de Papanicolaou e posterior com o tratamento de lesões precursoras com alto potencial de malignidade ou carcinoma *in situ*. Para tanto, é necessário garantir a organização, a integralidade e a qualidade de programas de rastreamento, medidas educativas e de imunização, bem como o seguimento das pacientes (RAMA et al. 2008; COSTA & GOLDENBERG, 2013; MEIRELES, 2013). Recentemente, agências de regulamentação de medicamentos de vários países, como a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa/Ministério da Saúde) do Brasil, aprovaram para comercialização a primeira vacina desenvolvida para a prevenção das infecções mais comuns que causam a condilomatose genital (HPV 6 e 11) e o câncer do colo do útero (HPV 16 e 18).

A incorporação da vacina contra HPV representa uma importante ferramenta no controle do câncer do colo do útero (BORSATTO; VIDAL; ROCHA,2011).

O entendimento da epidemiologia da infecção genital por HPV é um importante passo para o desenvolvimento de estratégias para ações preventivas desta infecção e, conseqüentemente, diminuição do câncer cervical. Estudos prospectivos serão importantes para estabelecer os fatores que determinam a incidência, a dinâmica da infecção e a persistência do HPV nas diferentes faixas etárias a fim de que se possam adotar medidas preventivas que contemplem adequadamente todas as fases de vida da mulher. O prognóstico de um paciente com câncer, além das condições inerentes ao próprio paciente, depende do diagnóstico precoce e do planejamento terapêutico correto.

Dada a importância da citologia no diagnóstico precoce de lesões intra-epiteliais escamosas como forma de combater a alta incidência de câncer de colo de útero, este estudo objetivou avaliar o padrão de lesões intra-epiteliais escamosas, bem como da microbiota, a partir do arquivo de laudos citológicos do Laboratório do Hospital Geral de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, atendidas no período de outubro de 2006 a dezembro de 2007.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados foram obtidos a partir de um levantamento do arquivo de laudos citológicos emitidos pelo Setor de Citopatologia do Laboratório do Hospital Geral de Porto Alegre-RS, no período de outubro de 2006 a dezembro de 2007. A coloração utilizada pelo laboratório para a leitura das lâminas, tanto para a citologia quanto para a microbiologia, foi a coloração de Papanicolaou. Foram analisados todos os laudos citológicos de pacientes acima de 15 anos, que realizaram o exame citopatológico, totalizando 277 exames, e os resultados foram classificados segundo o Sistema Bethesda, 2001. As lesões intra-epiteliais escamosas foram relacionadas com a idade das mulheres e com a microbiota presente. Os dados foram agrupados por faixa etária, nos seguintes grupos: 15 a 24 anos; 25 a 34 anos; 35 a 44 anos; 45 a 54 anos; 55 a 64 anos e acima de 65 anos.

Os critérios utilizados no laboratório para classificar os resultados seguiram o recomendado pelo Sistema Bethesda (2001): negativo para lesão intra-epitelial escamosa ou malignidade, quando tanto células epiteliais escamosas quanto glandulares endocervicais apresentaram características morfológicas normais; ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado), quando as anormalidades celulares foram mais acentuadas que as encontradas para alterações inflamatórias ou reativas, mas com critérios insuficientes para

concluir um diagnóstico de lesão intra-epitelial escamosa; LSIL/HPV (lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau/HPV), quando as células epiteliais escamosas maduras apresentaram alterações características tais como disceratose, binucleação ou multinucleação, presença de coilocitos e citomegalia; HSIL (lesão intra-epitelial escamosa de alto grau) quando as células epiteliais escamosas se apresentavam imaturas acompanhadas de aumento da relação núcleo/citoplasma, hiperchromatismo nuclear com cromatina granulosa, contorno irregular da membrana nuclear, células dispostas em agregados do tipo sincício ou isoladas e grupos celulares coesos em fileira; carcinoma de células escamosas quando as células apresentavam todos os critérios de HSIL, mas, além disso, presença de macronúcleos proeminentes, cromatina grosseiramente irregular, com aspecto de “tinta Nankin” e diátese tumoral.

3 RESULTADOS

Este estudo contou com os resultados de exame citológico preventivo de câncer de colo uterino de 277 mulheres, no período de outubro de 2006 a dezembro de 2007, dos quais, 269 exames (97,11%) apresentaram resultados citológicos negativos para lesão intra-epitelial escamosa ou malignidade, incluindo resultados dentro dos limites da normalidade e alterações reativas. Dos 8 exames citológicos com alterações (2,88%), 6 (2,17%) foram classificados como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), 2 (0,72%) como lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL/HPV). Não foram observados casos de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL), nem casos de carcinoma de células escamosas. O maior índice de ASC-US foi encontrado na faixa etária entre 25 e 34 anos, LSIL/HPV entre 15 e 24 anos.

Quando analisada a microbiota, dos 277 exames, a maioria, ou seja, 43,3% (120 casos) tiveram como microbiota os *Lactobacillus* sp. Nos demais foram observados em 5,77% (16 casos) *Gardnerella vaginalis*, em 4,33% (12 casos) de presença de *Candida* sp e em 0,36% (1 caso) de *Trichomonas vaginalis*.

4 DISCUSSÃO

Dos 277 resultados analisados, o número de citologias negativas para malignidade foi de 269 (97,11%) e 8 casos (2,88 %) tiveram citologia alterada. Destes casos alterados, 6 (2,17%) foram de ASCUS, 2 (0,72%) foram de LSIL/HPV. Para este *n* não foi observado casos sugestivos de HSIL e carcinoma de células escamosas. Estes resultados, em sua maioria, estão em concordância com os dados encontrados na literatura. A alteração citológica

mais frequentemente observada foram ASCUS e LSIL/HPV que, de acordo com dados da literatura, mostram que estas alterações representam até 10% dos resultados processados nos laboratórios de citologia (VARGAS et al. 2003; STIVAL et al. 2007).

A maior incidência de infecção por HPV ocorre entre os 20 e 40 anos de idade, que coincide com o pico da atividade sexual. Recentes estudos têm demonstrado um aumento da prevalência de infecção pelo HPV associada a alterações citológicas pelo exame de Papanicolaou em populações de adolescentes, o que coincide com nossos achados, pois, do total de 8 casos que apresentaram alterações, 3 ocorreram na faixa de idade de 15 a 24 anos e 3 ocorreram na faixa de 25 a 34 anos. Quando as alterações celulares são sugestivas de uma lesão intra-epitelial escamosa, ou seja, são mais marcadas que aquelas dos processos reativos, mas são quantitativamente ou qualitativamente insuficientes para uma interpretação definitiva de lesão de baixo grau relatam-se como escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US). Em nosso estudo foi encontrada uma incidência de 0,72%, menor do que a encontrada em trabalhos semelhantes em que foram relatados 1,44% e 1,3% (VARGAS et al. 2003).

Quando observada a microbiota dos exames, foi encontrada uma prevalência de 5,78% de casos relacionados com *Gardnerella vaginalis*, porcentagem maior que a encontrada em estudo semelhante que foi de 2,8% (ADAD et al. 2001; DA MOTTA et al. 2001). Sabe-se que mulheres com infecções genitais, transmitidas sexualmente ou não, estão sujeitas a maior incidência de infecção por HPV, provavelmente, pelo aumento da secreção no meio vaginal, que predisporia ao aparecimento de condilomas. Estudos demonstram a associação entre *Gardnerella vaginalis* e a infecção por HPV, baseados em que mudanças na microbiota vaginal e cervical afetam os tecidos, facilitando a incorporação de oncogenes do vírus no genoma, principalmente das células da zona de transformação.

A infecção por *Gardnerella vaginalis* frequentemente tem sido associada a fatores socioculturais como idade, falta de educação sexual adequada, grau de escolaridade e ocupação; que pode ser reflexo de maus hábitos de higiene, grande número de parceiros e início precoce da vida sexual, principalmente, associada à falta de uso de preservativos (SILVA FILHO & LONGATO FILHO, 2002; FIGUEIREDO et al. 2008). Neste estudo esta relação não foi avaliada, não podemos afirmar se estes fatores contribuíram ou não para os resultados.

A infecção causada pelo *Trichomonas vaginalis* é a doença sexualmente transmissível (DST) não-viral mais comum no mundo. A incidência da infecção depende de vários fatores, incluindo idade, atividade sexual, número de parceiros sexuais, outras DSTs, fase do ciclo

menstrual e condições socioeconômicas. Tipicamente, a infecção por *Trichomonas vaginalis* causa uma intensa leucorréia amarelo-esverdeada, irritação e dor na vulva, períneo e coxas, e dispareunia e disúria. Alguns estudos levantam a possibilidade deste parasito ser o agente etiológico de lesões pré-malignas e de possível evolução para câncer cervical, tendo em vista a detecção de anticorpos desse parasita no soro de pacientes com câncer cervical, como também, fatores de separação celular, que favorecem a evolução do câncer. Dos 277 exames avaliados em nosso trabalho 0,72% demonstraram a presença de *Trichomonas vaginalis*, com uma taxa menor do que o encontrado em estudos semelhantes (SILVA FILHO & LONGATO FILHO, 2002; BUFFON; CIVA; MATOS, 2006; RIBEIRO et al. 2007).

A prevenção primária do câncer de colo uterino pode ser alcançada através da prevenção e do controle da infecção genital pelo HPV. Estratégias de promoção à saúde no sentido de mudar o comportamento sexual, com enfoque nas doenças sexualmente transmissíveis, podem ser efetivas na prevenção desta importante infecção viral (COSTA & GOLDENBERG, 2013). Devido à sua simplicidade, reprodutibilidade e baixo custo, o diagnóstico citopatológico periódico é de grande utilidade para triagem do câncer de colo uterino e também contribuiu para a drástica redução dos casos de câncer cervical (STIVAL et al. 2007).

Entretanto, a eficácia deste teste tem sido contestada, e métodos variados de detecção de HPV têm sido propostos, tais como reação em cadeia da polimerase (PCR) e captura híbrida para DNA do HPV disponíveis comercialmente. Estes testes diferem em sensibilidade, especificidade, aplicação prática e custo (CASTELLSAGUÉ et al. 2006). A vacinação contra o HPV tem grande valor principalmente nos países em desenvolvimento, onde ocorrem cerca de 80% dos casos de câncer cervical. A possibilidade de produção de vacinas profiláticas e terapêuticas combinadas podem oferecer uma chance melhor na redução significativa na incidência do câncer de colo uterino em todo o mundo. No Brasil, a vacina Gardasil produzida pela Merck está disponível comercialmente, mas possui um valor elevado, o que dificulta que toda população considerada de risco seja imunizada. O desenvolvimento e a disponibilização de uma vacina abrem, portanto, a perspectiva de uma prevenção contra a infecção pelo vírus e, representa um importante avanço na medicina contra o câncer e, principalmente, na proteção da saúde da mulher (NADAL & MANZIONE, 2006; WOLSCHICK et al. 2007; BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011).

Diante do exposto confirma-se a importância da citologia, através do teste de Papanicolaou, sendo este um método eficaz na prevenção e tratamento precoce de lesões intra-epiteliais escamosas e de lesões infecciosas que possam contribuir para o

desenvolvimento de neoplasias. É visto que são necessárias estratégias em busca de conscientização e conhecimento da importância da infecção por HPV, que é considerada a doença sexual mais prevalente. Este trabalho buscou contribuir para o entendimento da epidemiologia, bem como na busca por eficazes ações para redução na incidência e mortalidade por câncer de colo do útero.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Laboratório do Hospital Geral de Porto Alegre, por disponibilizar os resultados para análise.

REFERÊNCIAS

ADAD, Sheila Jorge et al. Frequency of *Trichomonas vaginalis*, *Candida* sp and *Gardnerella vaginalis* in cervical-vaginal smears in four different decades. **São Paulo Medical Journal**. São Paulo, v.119,n.6,p.200-205, nov.2001. Disponível no site: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s1516-31802001000600004&script=sci_arttext>. Acesso em: 07 de junho de 2013.

ALVARENGA, Gabriel et al. Papilomavírus humano e carcinogênese no colo do útero. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. v. 12, n.1, p.28-38, 2000.

AYRES, Andréia Rodrigues Gonçalves & SILVA, Gulnar Azevedo. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, v.44,n.5,p.963-974, oct.2010. Disponível no site: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102010000500023&script=sci_arttext>. Acesso em: 10 de fevereiro de 2014.

BORSATTO, Alessandra Zanei; VIDAL, Maria Luiza; ROCHA, Renata Carla Pereira. Vacina contra o HPV e a prevenção do câncer do colo do útero: subsídios para a prática. **Revista Brasileira de Cancerologia**. Rio de Janeiro.v.57, n.1, p.67-74. Disponível no site: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_57/v01/pdf/10_revisao_de_literatura_vacina_hpv_prevencao_cancer_colo_uterio_subsidios.pdf>. Acesso em: 11 de fevereiro de 2014.

BOSCH, Xavier et al. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. **Vaccine**. v.26, s.10, K1-16, 2008. Disponível no site: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X08006749>>. Acesso em: 22 de abril de 2013.

BUFFON, Andréia; CIVA, Mariema; MATOS, Virgínia Frota de. Avaliação de lesões intra-epiteliais escamosas e microbiologia em exames citológicos realizados em um laboratório de Porto Alegre. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. Rio de Janeiro,v.38,n2,p.83-86, 2006. Disponível no site: <http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_38_02/rbac3802_04.pdf>. Acesso em: 09 de dezembro de 2013.

CASTELLSAGUÉ, Xavier et al. Worldwide Human Papillomavirus Etiology of Cervical Adenocarcinoma and Its Cofactors: Implications for Screening and Prevention. **Journal of the National Cancer Institute**. v.98, n.5, p.303-315, mar.2006. Disponível no site: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507827>>. Acesso em: 10 de maio de 2012.

CORDEIRO, Maria Raquel et al. Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v.27, n.2, p.51-57, feb.2005. Disponível no site:< http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032005000200002>. Acesso em: 12 de dezembro de 2013.

COSTA, Larissa Aparecida; GOLDENBERG, Paulete. Papilomavírus humano (HPV) entre jovens: um sinal de alerta. **Revista Saúde e Sociedade**. São Paulo.v.22,n.1,p.249-261, jan./mar.2013. Disponível no site: <http://www.scielo.br/pdf/sausoc/v22n1/22.pdf>. Acesso em 12 de janeiro de 2014.

DA MOTTA, Eduardo Vieira et al. Colpocitologia em ambulatório de ginecologia preventiva. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v.47, n.4, p.302-310, 2001. Disponível no site: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302001000400032&script=sci_arttext>. Acesso em: 20 de dezembro de 2013.

FIGUEIREDO, Priscila Garcia et al. Increased Detection of Clue Cells in Smears From Cervical Intraepithelial Lesions With Reduced Expression of COX-2. **Diagnostic Cytopathology**. v.36, n.10, p.705-709, 2008. Disponível no site: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18773440>>. Acesso em: 10 de julho de 2013.

NADAL, Luis Roberto Manzione; MANZIONE, Carmem Ruth. Vacinas contra o papilomavirus humano. **Revista Brasileira de Coloproctologia**. Rio de Janeiro,v.26,n.3,p.337-340, jul./set.2006. Disponível no site: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-98802006000300017>. Acesso em: 26 de agosto de 2013.

MEIRELES, Raquel. Cancro do colo do útero: um novo paradigma no rastreio? **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**. Lisboa, v.29,n.2,p.135-137, mar.2013.Disponível no site: <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/pdf/rpmgf/v29n2/v29n2a11.pdf>. Acesso em 09 de fevereiro de 2014.

NAUD, Paulo et al. Infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). **Revista HCPA**. Porto Alegre, v.20,n.2,p.138-142, aug.2000. Disponível no site: http://www.hcpa.ufrgs.br/downloads/RevistaCientifica/2000/2000_2.pdf. Acesso em: 30 de setembro de 2013.

NOVES, Luiz Carlos Garcez. Biologia Molecular dos papilomavírus humanos e sua participação na carcinogênese. **Revista de Saúde do Distrito Federal**. Brasília, v.13,p.29-36, jul./dez.2002.

PINTO, Álvaro; CRUZ, Siomara Tulio; RUSSO, Olívia. Co-fatores na oncogênese cervical. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo,v.48,n.1,p.73-78, jan./mar.2002.

Disponível no site:< http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302002000100036>. Acesso em: 30 de setembro de 2013.

RAMA, Helena Cristina et al. Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados em adolescentes e mulheres jovens. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v.52, n.1,p. 43-47, jan./feb.2006. Disponível no site: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302006000100021&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 30 de setembro de 2013.

RAMA, Helena Cristina et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo,v.42,n.1, p.123-130, feb.2008. Disponível no site:< http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102008000100016&script=sci_arttext>. Acesso em: 26 de outubro de 2013.

RIBEIRO, Andrea Alves et al. Agentes microbiológicos em exames citopatológicos: estudo de prevalência. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. Rio de Janeiro,v.39,n3, p.179-181, 2007. Disponível no site: <http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_39_03/rbac_39_3_05.pdf>. Acesso em: 01 de dezembro de 2013.

RICHART, Ralph. Cervical intraepithelial neoplasia. **Pathology Annual**. v.8, p.301-328, 1973.

SILVA FILHO, Alfredo de Moraes; LONGATTO FILHO, Adhemar. Colo uterino e vagina: processos inflamatórios – aspectos histológicos, citológicos e colposcópicos. Rio de Janeiro: Revinter, 193-200, 2000.

SILVEIRA, Luiz Mário da Silva et al. Critérios citomorfológicos para o diagnóstico de HPV e sua relação com a gravidade da neoplasia intra-epitelial cervical. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. Rio de Janeiro, v.37,n.2,p.127-132, 2005.

SOLOMON, Diane NAYAR, Ritu. Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal – Definições, Critérios e notas explicativas. 2º ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.

STIVAL, Camile Oliveira et al. Avaliação comparativa da citologia positiva, Colposcopia e Histopatologia: Destacando a Citopatologia como Método de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. Rio de Janeiro, v.37, n.4, p. 215-218, 2007. Disponível no site: http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_37_04/rbac3704_04.pdf. Acesso em 20 de outubro de 2013.

VARGAS, Vera Andrade et al. Análise das lesões intra-epiteliais escamosas em exame citológico em determinada população de Santo Ângelo, RS. **Revista AMRIGS**. Porto Alegre, v. 47, n.3, p.183-186, 2003.

WOLSCHICK, Núbia Margani et al. Câncer do colo do útero: tecnologias emergentes no diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. Rio de Janeiro, v.39, n.2, p.123-129, 2007. Disponível no site:< http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_39_02/rbac_39_2_08.pdf>. Acesso em 05 de janeiro de 2014.