

Taxa de Detecção do Papilomavírus Humano pela Captura Híbrida II, em Mulheres com Neoplasia Intra-epitelial Cervical

Detection Rate of Human Papillomavirus by Hybrid Capture II in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia

Sonia Cristina Vidigal Borges¹, Victor Hugo de Melo², Garibalde Mortoza Júnior¹, Anthony Abranches¹, José Benedito Lira Neto¹, Maurílio Cruz Trigueiro²

RESUMO

Objetivo: avaliar a taxa de detecção do papilomavírus humano (HPV) de alto risco oncogênico em pacientes portadoras de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) e verificar se existe associação entre a presença do vírus e a carga viral com a gravidade da lesão cervical, assim como qual o melhor ponto de corte para prever a gravidade desta lesão.

Métodos: estudo de corte transversal, no qual foram selecionadas 110 mulheres com citologia e/ou biópsia com diagnóstico de NIC. Todas foram submetidas à coleta de nova citologia oncológica, captura híbrida II (CH II), colposcopia e conização pela cirurgia de alta frequência com alça.

Resultados: a taxa global de detecção do HPV de alto risco oncogênico na população estudada foi de 77,3%. À avaliação histopatológica, 81 (73,7%) mulheres apresentavam NIC e, nestas mulheres, a taxa de detecção do DNA-HPV foi de 87,6%, sendo de 85,9% nas mulheres com NIC 2 ou 3. A CH II apresentou sensibilidade de 87,7%, especificidade de 56%, valor preditivo positivo de 86,6% e valor preditivo negativo de 58,3%, com odds ratio (OR) de 7,76 (2,47 < OR < 25,15) no diagnóstico de NIC 2 ou 3. Com ponto de corte de carga viral de 20 pg/mL, selecionado a partir da curva ROC, o valor preditivo positivo da CH II no diagnóstico de NIC 2 ou 3, na população estudada, foi de 81,3%.

Conclusões: a taxa de detecção do DNA-HPV nas pacientes portadoras de NIC foi de 77,3% e, em mulheres com NIC 2 e 3, foi de 85,9%. O melhor ponto de corte da carga viral para a predição da lesão cervical de alto grau foi de 20 pg/mL. Acima deste ponto a probabilidade de detecção do HPV de alto risco oncogênico é maior que 80%.

PALAVRAS-CHAVE: Papilomavírus humano. Captura híbrida II. Neoplasia intra-epitelial cervical. Colo: lesões pré-neoplásicas.

Introdução

O câncer do colo uterino é doença ainda muito freqüente em nosso meio. Estima-se a incidência de 16.500 casos novos em 2003, o que corresponde a 18,3% das neoplasias diagnosticadas entre as

mulheres nesse ano. A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) tem sido descrita como co-fator necessário para a ocorrência desse câncer¹.

Em 1996 a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) e a Organização Mundial de Saúde consideraram os genótipos 16 e 18 do HPV como os agentes etiológicos do carcinoma escamoso do colo uterino².

Em relação à epidemiologia da infecção pelo HPV é importante salientar que a infecção por esse vírus pode ocorrer em três formas distintas: clínica, subclínica e latente³. As formas clínicas correspondem às lesões verrucosas, sendo o exame clínico capaz de fazer o diagnóstico. A forma

Trabalho desenvolvido no Centro de Estudos e Pesquisa Clóvis Salgado (CEPECS)

¹Centro de Estudos e Pesquisa Clóvis Salgado

²Faculdade de Medicina da UFMG

Correspondência:

Sonia Cristina Vidigal Borges

Avenida do Contorno 8000, sala 1304 - Lourdes

30110-120 - Belo Horizonte - MG

e-mail: soniavidigal@terra.com.br

subclínica é muitas vezes suspeitada por alteração na citologia, colposcopia ou no resultado histopatológico de uma biópsia. Estes exames sugerem a presença do vírus. A forma latente corresponde à identificação do vírus pela biologia molecular na ausência de alterações morfológicas³.

Somente os testes virais permitem a identificação do DNA do HPV, independente ou não de alterações morfológicas induzidas pelo vírus. Em decorrência da estreita relação entre a neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) e o HPV, é válido supor que as técnicas de biologia molecular para o diagnóstico da infecção viral possam constituir métodos de rastreamentos para lesões pré-neoplásicas do colo do útero⁴.

Dentre os métodos de biologia molecular disponíveis, a captura híbrida II (CH II) parece ser adequada para esta finalidade, pois é de fácil execução e leitura e não é influenciada por condições locais como presença de infecção, inflamação, atrofia ou sangue. A CH II é melhor que a CH I, pois permite identificar maior número de tipos virais com aumento da sensibilidade, porém com diminuição da especificidade⁵.

A CH II em microplaca inclui o uso de solução hibridizadora que contém anticorpos monoclonais para captura com amplificação de sinal, sendo a presença do vírus detectada pela quimioluminescência. O sistema utiliza sondas de RNA altamente específicas para detectar 18 subtipos de HPV agrupados em dois grupos de sondas: o grupo A contém cinco tipos não oncogênicos: 6, 11, 42, 43 e 44, e o grupo B contém 13 subtipos de HPV considerados de intermediário/alto risco para o câncer do colo uterino: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68. A sensibilidade do teste é de 1 pg/mL de DNA-HPV, equivalente a uma cópia para cada dez células, ou 0,1 cópia por célula. Os testes de CH II são, ao mesmo tempo, qualitativos e quantitativos⁶.

Tem sido observada associação significativa entre a presença de NIC de alto grau e câncer cervical em mulheres com elevada carga viral do HPV de alto risco oncogênico, detectada pela CH II^{7,8}.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a taxa de detecção do HPV de alto risco oncogênico em pacientes portadoras de NIC e verificar se existe associação entre a presença e a carga viral com a gravidade da lesão cervical, assim como avaliar qual o melhor ponto de corte para predizer a gravidade da lesão.

Pacientes e Métodos

Este estudo de corte transversal, desenvolvido no período de abril de 1999 a setembro de 2000, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas e Estudo Clóvis Salgado (CEPECS), com parecer em 4 de janeiro de 1999. Foram selecionadas 110 mulheres que apresentavam resultado de citologia e/ou biópsia compatível com diagnóstico de NIC. Todas as mulheres foram devidamente esclarecidas sobre a pesquisa e orientadas a assinar documento de consentimento pós-informado.

As pacientes selecionadas responderam a questionário do protocolo de atendimento ginecológico do serviço e foram submetidas a exame pélvico completo, com a coleta de material cervical para estudo citológico e CH II. A seguir, realizou-se a colposcopia. Todas tiveram indicação de conização cervical, que foi realizada pela cirurgia de alta frequência com alça (CAF).

A coleta para o exame citológico foi realizada com espátula de Ayre e escova endocervical sob supervisão dos quatro preceptores do serviço. Os resultados foram agrupados, baseado na classificação de Bethesda, de 1988, em lesões de baixo grau (CIN 1/HPV) e lesões de alto grau (CIN 2/CIN 3-carcinoma *in situ*)⁹.

As colposcopias foram realizadas com o uso de colposcópio marca Inami, modelo padrão de cinco aumentos, também sob a supervisão dos quatro preceptores. Utilizou-se o ácido acético a 5% sobre o colo uterino com o objetivo de pesquisar as áreas alteradas. Posteriormente, o colo foi corado com solução de Schiller, correlacionando as áreas iodonegativas. Para a classificação colposcópica das lesões cervicais foi utilizada a nomenclatura proposta pelo Comitê da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC), de 1991¹⁰.

As peças cirúrgicas obtidas pela conização foram avaliadas por um único patologista e os resultados foram emitidos segundo a classificação de Richart de 1967, modificada por Richart (1990)¹¹.

Para verificar as possíveis associações entre o diagnóstico da presença do HPV oncogênico e NIC empregaram-se os testes do χ^2 ou exato de Fisher, considerando o valor de 5% ($p=0,05$) como limite de significância estatística. Também foram avaliados o *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança a 95% (IC 95%) e a acuidade da CH II na detecção de NIC 2 ou 3, avaliando-se a sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo¹².

O melhor ponto de corte da carga viral foi cal-

culado por meio de curva ROC (*receiver operator characteristic*), como maneira de expressar a relação entre a sensibilidade e a especificidade do teste.

Resultados

Em relação à descrição da população estudada (dados não mostrados em tabela), a idade das 110 mulheres variou de 15 a 71 anos, com mediana de 35 anos e média de 35,6 anos. Setenta e sete (70%) tinham completado até o primeiro grau de escolaridade, 64 (58,2%) eram casadas e 38 (34,5%) relataram ter tido apenas um parceiro sexual no decorrer de suas vidas. A grande maioria (91,8%) era sexualmente ativa. A idade mediana da primeira relação sexual foi de 18 anos, com mínima e máxima de 12 e 37 anos, e 41 (37,7%) fumavam. A mediana de gestações foi três e 18 (17,3%) eram nuligestas. A mediana da paridade foi dois e 167 (50,6%) dos partos foram normais. A mediana da menarca foi de 13 anos. O método contraceptivo mais relatado foi a salpingotripsia (32,7%).

No que se refere ao exame colposcópico, 107 (97,3%) pacientes apresentaram colposcopias alteradas, sendo o epitélio acetobranco o achado mais freqüente.

Em relação ao resultado dos exames histopatológicos, 81 (73,7%) mulheres tiveram diagnóstico de NIC, sendo que 10 (9,2%) apresentaram NIC 1 e 71 (64,5%) NIC 2 e 3. Em 25 mulheres (22,7%) não foram encontradas alterações histopatológicas. Houve quatro casos de carcinoma invasor (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos casos segundo os achados histopatológicos do cone.

Resultado histopatológico	Número de pacientes	%
Ausência de doença	25	22,7
NIC 1	10	9,2
NIC 2 ou 3	71	64,5
Carcinoma invasor	4	3,6
Total	110	100

NIC = neoplasia intra-epitelial cervical.

O resultado da CH II para detecção do DNA-HPV foi positivo em 85 (77,3%) mulheres. Entre estes exames, 84 (76,4%) corresponderam a vírus de alto risco oncogênico (grupo B). Em apenas uma paciente foi detectado vírus do grupo de baixo risco (grupo A). Em 17 pacientes detectou-se HPV dos dois grupos (A e B) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das mulheres segundo a porcentagem de detecção do DNA-HPV de baixo ou de alto risco oncogênico pela captura híbrida II.

DNA-HPV	Número de pacientes	%
Negativo	25	22,7
Baixo risco (grupo A)	1	0,9
Alto risco (grupo B)	67	61,0
Ambos (grupos A e B)	17	15,4
Total	110	100

HPV = papilomavírus humano

A associação entre o diagnóstico do HPV e o resultado histopatológico é mostrada na Tabela 3. Observamos que o DNA-HPV de alto risco oncogênico, isoladamente ou associado ao DNA-HPV de baixo risco, foi detectado em todas as mulheres com NIC 1 e em 85% das mulheres com NIC 2 ou 3. Assim, a detecção do DNA-HPV foi mais freqüente em mulheres com NIC 2 ou 3, quando comparadas àquelas sem NIC (OR = 7,76 com IC 95% de 2,47–25,15). Devido ao pequeno número de casos com NIC 1, foi impossível calcular o OR.

Observamos na Tabela 4 que a sensibilidade da CH II em detectar NIC 2 ou 3 foi de 87,7%, apresentando 12,3% de falso-negativos. A especificidade foi muito baixa, de 56%, com probabilidade de 44% falso-positivos. O valor preditivo negativo da CH II foi de 58,3% e o positivo foi de 86,6%.

Na Tabela 5 podemos observar a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo em diferentes pontos de corte da carga viral. Verifica-se que as sensibilidades e os valores preditivos negativos são maiores quando se emprega o corte em cargas virais baixas. Observamos que valores de carga viral tão pequenos quanto 1,2 pg/mL mostram sensibilidade de 88,7%, com valor preditivo negativo de 70,4%. A partir da carga viral de 70 pg/mL o valor preditivo negativo torna-se menor que 50%. Já as especificidades e os valores preditivos positivos se elevam à medida que também aumenta a carga viral, com resultados significantes. Contudo, com carga viral maior ou igual a 300,0 pg/mL, o pequeno número de casos não mais permitiu avaliar a significância estatística.

Observa-se nessa amostra que a carga viral igual ou maior a 20 pg/mL corresponde à melhor capacidade diagnóstica da presença do HPV do grupo de alto risco cirúrgico (grupo B). Esse ponto de corte apresentou a maior acuidade, 80,9%. Os valores preditivos positivos encontrados a partir desse ponto se mantiveram acima de 80%.

Tabela 3 - Associação entre a presença do DNA-HPV de alto risco oncogênico e o resultado histopatológico.

DNA-HPV de alto risco	Resultado histopatológico			OR (IC 95%)	
	Sem NIC	NIC 1	NIC 2 ou 3	Sem NIC vs NIC 1	Sem NIC vs NIC 2 ou 3
Negativo	14	-	10	Referência**	Referência**
Positivo*	11	10	61	Não calculável	7,76 (2,47-25,15)
Total	25	10	71		

*17 casos apresentavam também DNA-HPV de baixo risco.

**Grupo empregado como referência para os cálculos.

OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; NIC = neoplasia intra-epitelial cervical.

Tabela 4 - Desempenho da captura híbrida II para o diagnóstico de NIC 2 ou 3.

Desempenho	%	IC (95%)
Sensibilidade	87,7	78,0-93,6
Especificidade	56,0	35,3-75,0
Valor preditivo positivo	86,6	76,8-92,8
Valor preditivo negativo	58,3	36,9-77,2

IC = intervalo de confiança

Tabela 5 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da CH II em diferentes pontos de corte de carga viral do HPV de alto risco oncogênico para o diagnóstico de NIC 2 ou 3.

Carga viral (pg/mL)	A (%)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	p
1,00	71,8	88,7	41,0	73,3	66,7	0,007
1,20	74,5	88,7	48,7	75,9	70,4	0,001
1,60	73,6	85,9	51,3	76,3	66,7	0,001
3,00	75,4	84,5	59,0	78,9	67,6	0,001
4,00	76,3	83,1	64,1	80,8	67,6	0,001
8,00	75,4	80,3	66,7	81,4	65,0	0,001
20,00	80,9	73,2	69,2	81,3	58,7	0,001
30,00	70,0	67,6	74,4	82,8	55,8	0,001
50,00	69,0	63,4	79,5	84,9	54,4	0,001
70,00	64,5	56,3	79,5	83,3	50,0	0,001
100,00	60,9	50,7	79,5	81,8	47,0	0,003
130,00	60,0	47,9	82,1	82,9	46,4	0,003
160,00	56,3	42,3	82,1	81,1	43,8	0,017
200,00	50,4	39,4	84,6	82,4	43,4	0,016
250,00	52,7	35,2	84,6	80,6	41,8	0,046
300,00	50,0	29,6	87,2	80,8	40,5	0,08
400,00	47,2	23,9	89,7	81,0	39,3	0,13
500,00	46,6	21,1	89,7	83,3	31,7	0,12
600,00	45,4	18,3	94,9	87,7	38,9	0,10
900,00	42,7	14,1	94,9	83,3	37,8	0,20
1200,00	40,0	8,5	97,4	85,7	36,9	0,41
1300,00	40,0	4,5	97,4	75,0	37,6	0,55

A = acuidade; S = sensibilidade; E = especificidade.

VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo.

Discussão

A literatura indica que a infecção pelo HPV é mais comum em mulheres jovens, sexualmente ativas, com média de idade em torno de 37 anos e na classe social mais baixa¹³. Quanto mais precoce a primeira relação sexual, maior a chance de o HPV ser fator de risco para NIC, devido ao frequente achado da zona de transformação nessas mulheres com o seu processo de metaplasia jovem^{5,14,15}. Isto corresponde à fase de maior atividade sexual da mulher e, portanto, de gestações ou do uso de anovulatórios, acrescentando riscos maiores de infecções genitais¹⁵⁻¹⁷. Estudos mostram o hábito de fumar como um fator que contribui na gênese da neoplasia.

Os resultados histopatológicos são da peça cirúrgica do cone. Muitas pacientes somente possuíam citologia e colposcopia anormais, ou seja, sem a presença de resultado histopatológico de biópsia dirigida, o que pode justificar os 35 cones com resultados negativos para NIC. Este procedimento "veja e trate" deve ser reservado para os casos em que há concordância entre os diagnósticos citológicos e colposcópicos e desde que os mesmos sejam compatíveis com NIC 2 e 3. É importante levar em consideração a idade da paciente, a habilidade do médico e muito critério para recomendá-lo¹⁸.

Neste estudo foi observada alta prevalência do vírus HPV, sobretudo os de alto risco. Dados da literatura mostram maior prevalência do vírus HPV de alto risco associada à maior chance de progressão da NIC^{5,19}. A sensibilidade da CH II no diagnóstico de NIC 2 ou 3 foi de 87,7% e a especificidade de 56%, semelhantes a outros trabalhos, tais como o de Schiffman et al.¹⁵. Este é um trabalho de coorte realizado na Costa Rica, com 8.554 mulheres, tendo se encontrado sensibilidade de 88,4% e especificidade de 89%. Os resultados de Manos et al.²⁰ (sensibilidade de 89,2% e especificidade de 64,1%) em estudo de coorte com 46.009 mulheres também são próximos ao de nosso estudo. Observamos que, apesar de a CH II ter apresentado baixa especificidade, o valor preditivo positivo foi

elevado (86,6%). Isto se deve à alta prevalência do vírus HPV de alto risco, pois nesta população estudada foram selecionadas somente pacientes portadoras de NIC, sobretudo NIC 2 e 3, embora 30% dos resultados finais da peça do cone não apresentassem NIC.

Observou-se OR de 7,76 ($2,47 < OR < 25,15$) para as mulheres com DNA-HPV de alto risco apresentarem NIC 2 ou 3, concordante com os achados de Sun et al.⁷, que encontraram OR de 6,6 ($2,6 < OR < 17,0$) no seu estudo caso-controle.

Dos 81 diagnósticos de NIC, 71 (87,6%) foram de NIC 2 e 3, com 61 positivos para o vírus de alto risco (85,9%). Houve 10 com resultados falso-negativos (12,3%). Relata-se na literatura detecção do HPV em torno de 80 a 100% dos casos de NIC. Os casos negativos podem decorrer da presença de lesões com poucas cópias de vírus, ainda não detectadas pelos métodos utilizados ou por serem lesões contendo novos tipos viróticos ainda não incluídos nos testes. Também pode não ser detectada a presença deste vírus como o agente etiológico. Por outro lado o DNA-HPV de alto risco foi detectado em 44% das mulheres sem doença histológica, configurando a presença da infecção viral mesmo na ausência de lesão tecidual evidente.

A literatura mostra forte associação de maior chance de progressão da NIC, na presença do vírus HPV de alto risco oncogênico, principalmente quando a infecção é persistente e com alta carga viral. Rozendaal et al.²¹ observaram que mulheres com citologias normais e com a presença do vírus de alto risco tinham 116 vezes mais chance de desenvolver NIC 2 e 3, em contraste com mulheres negativas para o vírus.

Clavel et al.⁵ relataram a possibilidade de vício em seu estudo realizado com CH II, em decorrência da não-quantificação do número de células colhidas pela escova em cada coleta, o que pode ser fator de variação na quantificação de DNA-HPV detectado pela CH II em relação às amostras. Estes autores afirmam que o significado da positividade do teste, assim como do valor preditivo em relação à carga viral, não estão bem definidos até o presente momento, sendo possível que algumas mulheres não irão desenvolver NIC, mesmo com testes de biologia molecular indicativos da presença de HPV de alto risco, com altas cargas virais, coexistindo citologias normais. Concluem que o significado prognóstico de altas cargas virais do HPV de alto risco deve ser mais bem validado com testes repetidos com acompanhamento de grandes estudos de coortes.

Concluímos com este estudo que é elevada a prevalência do HPV em pacientes com NIC. É também alta a prevalência do HPV de alto risco

em mulheres com NIC 2 ou 3, com OR de 7,76 para o aparecimento destas lesões, na presença do vírus de alto risco. Um ponto de corte da carga viral acima de 20 pg/mL apresenta valor preditivo positivo para NIC 2 e 3 superior a 80%, em populações com alta prevalência do HPV.

ABSTRACT

Purpose: *to evaluate the high-risk oncogenic human papillomavirus (HPV) detection rate of patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN), checking the association between high-risk HPV, viral load and severity of the lesion, as well as the best viral load cutoff to predict lesion severity.*

Methods: *this is a cross-sectional study. One hundred and ten patients were selected by cytology and/or biopsy with CIN diagnosis. All of them were submitted to a new oncologic cytology, hybrid capture II (HC II), colposcopy, and loop electrosurgical excision and fulguration procedures (LEEP).*

Results: *the global detection rate of high-risk oncogenic HPV in these women was 77.3%. Eighty-one women (73.7%) had CIN with a detection rate of HPV-DNA of 87.6%. In women with CIN 2 or 3 the detection rate was 85.9%. HC II had a sensitivity of 87.8%, specificity of 56.0%, predictive positive value of 86.6% and predictive negative value of 58.3%, with an odds ratio of 7.76 ($2.47 < OR < 25.15$) for CIN 2 or 3 diagnosis. Using a receiver operator characteristic curve a viral load cutoff was set at 20 pg/mL in this population, with a predictive positive value of 81.3%.*

Conclusions: *HPV DNA detection rate of patients with CIN was 77.3%. In women with CIN 2/3 it was 85.9%. The best viral load cutoff to predict cervical lesion severity was 20 pg/mL. Above this level the probability of high-risk oncogenic HPV detection is greater than 80%.*

KEYWORDS: *Human papillomavirus. Hybrid capture II. Cervical intra-epithelial neoplasia.*

Agradecimentos

Agradecemos a Digene do Brasil e ao Laboratório Pró-célula que realizaram, respectivamente, a análise da carga viral do HPV e o estudo histopatológico das peças cirúrgicas.

Referências

1. Ministério da Saúde. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2004. [acesso 02 jan 2004]. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativas.

2. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Monographs in Human Papillomaviruses. 1st ed. Lyon: Iarc; 1995. p.64.
3. Focchi J, Martins NV. Câncer do colo do útero. In: Abrão FS, editor. Tratado de Oncologia Genital e Mamária. 1^a ed. São Paulo: Roca; 1995. p.257-69.
4. Coutlée F, Mayrand MH, Provencher D, Franco E. The future of HPV testing in clinical laboratories and applied virology research. *Clin Diagn Virol* 1997; 8:123-41.
5. Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Hybrid capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer* 1999; 80:1306-11.
6. Lancelotti CLP, Levi JE, Silva MALG, Schwarzschild M, Nicolau SM. Diagnóstico laboratorial. In: Carvalho JJM, Oyakawa N, editores. I Consenso Brasileiro de HPV. 1^a ed. São Paulo: BG Cultural; 2000. p.45-60.
7. Sun CA, Liu JF, Wu DM, Nieh S, Yu CP, Chu TY. Viral load of high-risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76:41-7.
8. Dalstein V, Riethmuller D, Prétet JL, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003; 106:396-403.
9. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop: *JAMA* 1989; 262:931-4.
10. Staffl A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 1991; 77:313-4.
11. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75:131-3.
12. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley; 1981.
13. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia clínica: bases científicas da conduta médica. 2^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1989. p.68-107.
14. Muñoz N, Bosh FX, de San José S, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma *in situ* in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:423.
15. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000; 283:87-93.
16. Ferenczy A, Gelfand MM, Franco E, Mansour N. Human papillomavirus infection in postmenopausal women with and without hormone therapy. *Obstet Gynecol* 1997; 90:7-11.
17. Kjellberg L, Wiklund F, Sjöberg I, et al. A population-based study of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing for predicting cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1497-502.
18. Juliato CRT, Teixeira JC, Derchain SFM, et al. Correlação entre o diagnóstico histológico da biópsia e o da conização por cirurgia de alta frequência por alça (CAF) no tratamento da neoplasia intra-epitelia cervical. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2000; 22:65-70.
19. Clavel C, Masure M, Putaud I, et al. Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR results in cervical lesions. *J Clin Pathol* 1998; 51:737-40.
20. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999; 281:1605-10.
21. Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996; 68:766-9.

Conflito de interesses:

O trabalho foi financiado pela Digene Brasil, São Paulo - SP e Laboratório Pró-célula, Belo Horizonte- MG