

DETECÇÃO DO DNA-HPV E CARGA VIRAL ASSOCIADA A COLPOSCOPIA COMO FATORES PREDITIVOS DE LESÕES HISTOLÓGICAS EM MULHERES COM ATIPIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (ASC) NA COLPOCITOLOGIA

DETECTION OF HPV-DNA AND VIRAL LOAD ASSOCIATED TO COLPOSCOPY AS PREDICTIVE FACTORS OF HISTOLOGICAL CERVICAL LESION IN WOMEN WITH ATYPICAL SQUAMOUS CELLS (ASC) IN PAP SMEAR

Samara MM da Silva¹, Luis Otávio Z Sarian¹, Sophie FM Derchain¹,
Elisabete A Campos², Eliana BL Montemor³, Rozany M Dufloth³, Luiz Carlos Zeferino¹

RESUMO

Introdução: Diferentes métodos diagnósticos têm sido testados a fim de avaliar qual é o melhor para detectar lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas em mulheres com diagnóstico citológico de ASC. **Objetivo:** Avaliar o papel da detecção do DNA-HPV e da carga viral como fator preditivo de lesões histológicas em mulheres com atipia de células escamosas (ASC) na colposcopia. **Métodos:** Para este estudo de corte transversal foram incluídas 60 mulheres com achados sugestivos de ASC, atendidas de fevereiro de 2002 a janeiro de 2003. Em todas foi coletado material para captura de híbridos II (CH II) e realizada colposcopia. A avaliação estatística foi realizada através do cálculo do *odds ratio*. **Resultados:** Entre as mulheres estudadas, seis (10%) apresentaram neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) sendo cinco NIC 1 e uma NIC 2. A detecção de DNA-HPV foi positiva em 24 (40%) mulheres sendo a carga viral média de 79 Unidades Relativas de Luz (URL). A detecção do DNA-HPV foi significativamente maior em mulheres com idade inferior a 35 anos (OR 5,70; IC95% 1,7–23,8) e apesar de cinco dos seis casos de NIC terem sido observados em mulheres com CH II positiva a associação entre DNA-HPV e lesão histológica não foi significativa (OR 6,8; IC95% 0,5-189). Vinte e cinco mulheres apresentaram imagem colposcópica suspeita sendo o epitélio aceto-branco o achado mais freqüente. **Conclusão:** Houve uma baixa proporção de NIC em mulheres com ASC. A CH II foi positiva em cinco dos seis casos com lesão histológica.

Palavras-chave: ASC, carga viral, lesão histológica

ABSTRACT

Introduction: Different diagnostic methods have been tested to assess what is the best way to detect CIN or cancer in women with ASC in the Pap smear. **Objective:** To analyse the role of HPV-DNA detection and viral load as predictive factor for biopsy confirmed cervical lesion in women with atypical squamous cells (ASC) in Pap smear. **Methods:** For this cross sectional study 60 women with ASC in PAP smear referred between February 2002 to January 2003 were included. In all of them samples for Hybrid Capture II (HC II) were collected and colposcopy examination was done. Odds ratio were calculated for statistical analysis. **Results:** Among the studied women, six women (10%) had CIN in biopsy - five CIN 1 and 1 CIN 2. HC II detected HPV DNA in 24 women with a medium viral load of 79 relative light unit (RLU). HPV-DNA detection rate was significantly higher in women aged 35 years old or less. Although five among the six cases with biopsy confirmed CIN had positive HC II, HPV-DNA detection was not significantly associated with histological lesion (OR 9.2; 95%IC 0.9-224.0). Twenty-five women had abnormal findings at colposcopy examination and the main image was aceto white epithelia. **Conclusion:** There was a low proportion of CIN in women with ASC in Pap smear. HC II was positive in five among the six women with biopsy confirmed CIN lesion.

Keywords: ASC, viral load, histological lesion

ISSN: 0103-4065

DST – J bras Doenças Sex Transm 14(6):18-21, 2002

¹ Tocoginecologista, Mestranda em Tocoginecologia

² Professora Livre Docente

³ Bióloga

³ Patologista, Mestre em Tocoginecologia

¹ Professor Doutor

¹ Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas²
Laboratório de procedimentos especializados Laboratório de Citopatologia³
do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), Universidade
Estadual de Campinas (UNICAMP)

INTRODUÇÃO

Na reunião de citologistas realizada em Bethesda em 1988 e complementada em 1991 foi proposta uma categoria de resultados citológicos compatível com alterações de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS). Morfologicamente, os critérios para diagnóstico são o aumento do núcleo em 2,5 a 3 vezes o normal, aumento da relação núcleo citoplasmática, alterações na forma do núcleo,

binucleações, leve hiperchromasia, porém cromatina sem granularidade e contorno irregular da membrana nuclear. Este diagnóstico citológico corresponde a alterações sugestivas de uma lesão intra-epitelial escamosa quantitativa ou qualitativamente insuficientes para uma interpretação definitiva. São alterações celulares que não podem ser classificadas claramente como benignas e nem definitivamente como malignas. ASCUS é, portanto, um critério de exclusão¹. Em 2001, esta classificação foi revisada e optou-se por denominar estas alterações de células escamosas atípicas (ASC)². Recomenda-se que o diagnóstico de ASC represente de 1,6% a 9,2% de todas as citologias lidas por cada laboratório^{2,3} e que a proporção de ASC não deva exceder 2 a 3 vezes a proporção de diagnósticos de lesão intra-epitelial escamosa de baixo ou alto grau. A categoria ASC é agora classificada qualitativamente em dois grupos: ASC-US – atípicas de células escamosas de significado indeterminado, que, nos bons laboratórios, correspondem a 90%-95% dos resultados compatíveis com ASC; e ASC-H – atípicas de células escamosas em que não se pode excluir neoplasia intra-epitelial de alto grau. A categoria ASC-H não deve ultrapassar 5% a 10% dos esfregaços totais classificados como ASC^{2,4} (Figura 1).

Tabela 1 - Detecção do DNA-HPV segundo a idade, colposcopia e diagnóstico final

Variáveis	CH II		OR	Carga viral média (DP)
	Negativa n (%)	Positiva n (%)		
Idade (anos)				
≥ 35	18 (50)	4 (17)	Referência	8 (23)
< 35	18 (50)	20 (83)	5,0 (1,3-21,6)	94 (208)
Colposcopia				
Normal	24 (66)	11 (46)	Referência	36 (101,4)
Anormal	12 (33)	13 (54)	2 (0,7-7,9)	99 (234,18)
Diagnóstico final				
Sem doença	35 (97)	19 (79)	Referência	99 (264)
NIC	1 (3)	5 (21)	9,2 (0,9-224,0)	99 (110)
TOTAL	36 (100)	24 (100)		

Muitos estudos têm sido conduzidos com o intuito de se refinar os critérios morfológicos que determinam o diagnóstico de ASC a fim de se reduzir a subjetividade e aumentar a reprodutibilidade interobservador³. Porém, além da subjetividade que envolve esta classificação citológica, a presença de artefatos técnicos como a hipocelularidade, ressecamento e atrofia também estão frequentemente associados ao diagnóstico de ASC¹.

As mulheres com diagnóstico citológico de ASC, podem, em até 5% a 17% dos casos, apresentar resultados histológicos compatíveis com neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (NIC 2 e NIC 3) e até de câncer invasor³⁻⁶. Não há porém um consenso sobre o significado clínico e o manejo dessas mulheres, pois muitas não têm doença histológica associada^{2,11}. As condutas atualmente aceitas consistem em triar as mulheres através da repetição da citologia ou da detecção de DNA-HPV ou então encaminhar todas para a colposcopia imediata. Considerando mulheres com ASCUS, Solomon *et al.* (2001) concluíram que a captura de híbridos II (CH II) para detecção de HPV de alto risco foi positiva em 51% dos casos e esteve significativamente associada a lesão

histológica. O desempenho da CH II foi melhor que aquele apresentado pela repetição da citologia. A detecção viral constitui-se, portanto, em uma opção viável para a seleção das mulheres com ASC de maior risco para apresentar diagnóstico histológico de NIC 3 ou mais grave².

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o papel da detecção do DNA-HPV e da carga viral como fator preditivo de lesões histológicas em mulheres com atipia de células escamosas (ASC) na colposcopia.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de corte transversal incluindo 60 mulheres com idade média de 31,8 anos (DP 12,0) com diagnóstico citológico de ASC. As mulheres foram atendidas, entrevistadas e examinadas em Centros de Atendimento Primário da Rede Municipal de Saúde Campinas de fevereiro de 2002 a janeiro de 2003 num programa de controle primário de prevenção do câncer cérvico uterino. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (CEP – FCM/UNICAMP) e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Processo número 25000079145/2001-53 em outubro de 2001. Foram incluídas apenas as mulheres que preencheram os critérios de inclusão e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Todas as mulheres foram submetidas a exame ginecológico cuidadoso, com inspeção dos genitais externos e região perianal para avaliação de lesões. A seqüência dos exames foi a seguinte: 1) Coleta de material para citologia oncológica convencional, com espátula de Ayre e escova endocervical; 2) Coleta de material para detecção do DNA HPV por CH II com escovado endocervical e ectocervical, através do *kit* Digene. A colposcopia com biópsia dirigida das áreas anormais foi realizada somente naquelas pacientes em que se conhecia os resultados da citologia e da CH II. Quando a colposcopia foi normal e suficiente, mesmo na presença de um exame alterado, considerou-se que não havia doença na junção escamocolumnar.

A citologia foi colhida após avaliação e tratamento de possíveis processos infecciosos. O esfregaço foi constituído de três amostras, representativas do conteúdo vaginal, raspado ectocervical e escovado endocervical. Foram utilizadas espátulas de Ayre e escovinhas para essas coletas. O material foi estendido em lâminas de vidro identificadas e fixadas, evitando seu ressecamento. A coloração das lâminas foi realizada pelo método de Papanicolaou e foram avaliadas com base no sistema de Bethesda¹.

O material para CH II foi obtido com a utilização de uma escova endocervical estéril, fornecida pela Digene Diagnostics do Brasil, usado para coleta de células da endocérvice e da ectocérvice para análise de DNA-HPV. O processamento foi realizado no Laboratório de Procedimentos Especializados do CAISM, conforme protocolo do teste de segunda geração, segundo as instruções do fabricante (*Digene Diagnostics Inc.*). Para classificar o resultado da captura de híbridos e quantificar a carga viral, utilizou-se um valor de corte diário *cut off*, sendo que amostras com emissão

de luz maior que o ponto de corte – valor considerado acima de uma unidade de radioluminescência são consideradas positivas e aquelas com emissão de luz menor são consideradas negativas. Uma Unidade Relativa de Luz (URL) corresponde a 1 pg/ml de DNA-HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus/célula. Neste estudo, utilizamos somente sondas contendo DNA-HPV de alto risco oncogênico – tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68¹². Os resultados foram expressos como negativos quando menores que uma URL e positivo quando maior ou igual a uma.

O exame colposcópico foi realizado em todas as mulheres com aparelho da marca DF-Vasconcelos, modelo CP-M7, com aumento de 6 a 40 vezes e seguiu os seguintes tempos. Limpeza das estruturas com soro fisiológico, com observação do colo uterino e vagina; estudo da vascularização com filtro verde; embrocção do colo e da vagina com solução de ácido acético a 5%, seguida de avaliação das imagens; teste de Schiller, pela aplicação de solução iodada. As imagens colposcópicas encontradas foram classificadas conforme a Nomenclatura Internacional dos Achados Colposcópicos¹³.

Foram realizadas biópsias sob visão colposcópica, sendo que apenas 25 mulheres apresentaram imagens suspeitas e foram retiradas amostras das regiões mais alteradas para avaliação histológica. O material obtido foi fixado em solução de formol a 10% e encaminhado para o Laboratório de Patologia do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, sendo então desidratado em álcool etílico, diafanizado em xilol e impregnado em parafina, à temperatura de 59°C. Após o banho, o material foi incluído em parafina. Os blocos foram cortados com micrótomo, corando-se as lâminas pelo método de hematoxilina-eosina. Os parâmetros histopatológicos utilizados foram os critérios essenciais para análise, visando ao diagnóstico quanto à presença ou ausência de alterações de caráter inflamatório ou neoplásico classificados em cervicite aguda ou crônica, HPV/NIC 1, NIC 2, NIC 3¹⁴. Para definição do diagnóstico final considerou-se a colposcopia normal ou resultado histopatológico: foram consideradas mulheres sem doença aquelas com colposcopia normal ou biópsia de cervicite. Foram consideradas mulheres com doença aquelas com alteração neoplásica ou pré neoplásica na avaliação histológica.

A associação estatística entre a detecção e a carga viral e a colposcopia com o diagnóstico final foi avaliada através do cálculo do *odds ratio* com intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Entre as mulheres estudadas apenas seis (20%) apresentaram neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) sendo cinco NIC 1 e uma NIC 2.

Na tabela 1 podemos observar que a detecção do DNA-HPV foi positiva (cargas viral igual ou acima de uma URL) em 24 (40%) pacientes sendo a carga viral média dos casos positivos 93,9 URL. As mulheres com idade inferior ou igual a 35 anos apresentaram uma taxa de detecção de DNA-HPV significativamente maior que as mulheres com idade superior

a 35 anos (OR 5, IC 95% 1,25 – 21,58). Com relação à colposcopia, observamos que entre as 25 mulheres com imagem alterada, 13 apresentavam CH II positiva para DNA-HPV de alto risco oncogênico. Pode-se também observar que entre os seis casos com NIC, cinco apresentavam CH II positiva. Entretanto, pelo pequeno número de casos, com alteração histológica, a detecção do DNA-HPV não se associou significativamente à presença de NIC.

O epitélio aceto-branco foi encontrado em 16 das 19 mulheres com cervicite e três das seis mulheres com NIC. Entre as demais três mulheres com NIC uma apresentou vasos atípicos e duas, mosaico (dados não apresentados em tabela).

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a taxa de detecção de DNA-HPV através da CH II foi 40% sendo que a grande maioria das mulheres apresentava idade menor que 35 anos. Foi nessa faixa etária que também encontramos os maiores valores de carga viral. Por outro lado apenas seis mulheres apresentaram NIC como diagnóstico final.

A investigação da mulher com ASC é muito variável e todos os procedimentos além de encarecer o tratamento, são causas de ansiedade e perda de tempo para a mulher²². O papel da detecção de DNA-HPV por CH II como exame de rastreamento é controverso³. Solomon *et al.* (2001)² avaliando 3.448 mulheres num estudo chamado “Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study” (ALTS) encontraram 50% de CH II positivo em pacientes com ASCUS sendo a detecção viral significativamente associada à lesão histológica. Em contrapartida, Lee *et al.* (2001)³, entre 457 mulheres avaliadas, relatam que a detecção do DNA-HPV por CH II ocorreu em apenas 26% dos casos e não apresentou boa sensibilidade para detectar lesão histológica tipo NIC 2 ou mais grave.

Schiffman *et al.* (2000)²³ afirmam que a otimização do teste também poderia ser obtida se o valor do ponto de corte fosse elevado para níveis mais altos o que reduziria o número de resultados falso-positivos e conseqüentemente o número de colposcopias e biópsias desnecessárias. É importante ressaltar que a maioria das infecções causadas pelo HPV são transientes¹⁹ e o desaparecimento do vírus ocorre principalmente em mulheres mais jovens¹⁸. Assim, alguns autores afirmam que a especificidade e o valor preditivo da CH II aumentam em mulheres com idade superior a 30 anos^{6,15,19}.

Na análise dos resultados da detecção de DNA-HPV por CH II, deve-se ainda considerar que estamos avaliando um *pool* de HPV oncogênicos o que dificulta a interpretação dos dados obtidos. Há alguns estudos mostrando a importância de tipos específicos de HPV oncogênico, como por exemplo o 16, como possível marcador de lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas. Zerbini *et al.* (2001) usando reação de polimerase em cadeia (PCR) mostraram que a quantidade de DNA-HPV variou amplamente comparando mulheres com diagnóstico histológico de NIC 1, NIC 2, NIC 3 ou câncer invasivo. Houve, também, uma grande variação dos valores de carga viral na mesma categoria histológica.

Estes autores encontraram os maiores valores de carga viral relacionados com o HPV 16, que foi o genótipo mais prevalente nessas pacientes e que, aparentemente, foi um marcador específico para doença cervical de alto grau em mulheres com citologia ASC¹⁷.

Os resultados do nosso estudo não nos permitiram correlacionar a detecção e o valor da carga viral com o diagnóstico histológico. A distribuição dos valores, não se mostrou estatisticamente significativa, sobretudo pelo pequeno número de casos com doença.

Mais atenção deverá ser dada à subclassificação dos diagnósticos de ASC em ASC-H e ASC-US. Até agora esta modificação não impediu que ASC deixasse de ser um diagnóstico de exclusão. Contudo, a classificação ASC-H deve ser relacionada com um maior número de mulheres com diagnóstico histológico de NIC 2 ou mais grave. Conseqüentemente, esta classificação poderá minimizar os gastos, uma vez que só serão submetidas à colposcopia, as mulheres com ASC-H^{2,15,20,21}. Entretanto, esforços ainda devem ser empreendidos a fim de se refinar os critérios citológicos de ASC.

CONCLUSÃO

No nosso estudo, apesar de ser constituído por pequeno número de mulheres com ASC, houve uma baixa proporção de NIC. A CH II foi positiva em cinco dos seis casos com lesão histológica. Devem-se continuar os estudos com maior casuística para confirmar a importância da detecção viral em mulheres com ASC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- KURMAN, R.J.; SOLOMON, D. *The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Definitions, criteria, and explanations notes for terminology and specimen adequacy*. Nova York. Ed. Springer-Verlag 1994.30-2.
- SOLOMON, D.; SCHIFFMAN, M.; TARONE, R. Comparison of three management strategies for patients with atypical cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:293-9.
- LEE, N. W., KIM, D., PARK, J.T., 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 lesion? *Archives of pathology & Laboratory medicine*, Nov 2001 v 125 ill pp1453.
- WRIGHT, T.C.; COX, J.T.; MASSAD, L.S.; TWIGGS, L.B.; WILKINSON, E.J. 2001 Consensus guideline for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287(16): 2120-9.
- INFANTOLINO, C.; FABRIS, P.; INFANTOLINO, D.; BIASIN, M.R.; VENZA, E.; TOSITTI, G.; MINUCCI, D. Usefulness of human papilloma virus testing in the screening of cervical cancer precursor lesions: a retrospective study in the 314 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2000;71-75.
- SHLAY, J.C.; DUNN, T.; BYERS, T.; BARON, A.E.; DOUGLA, J.M. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou Smears. *Obstet Gynecol.* 96:410-16, 2000.
- HERBEST, L.; PICKETT, K.E.; FOLLEN, M.; NOLLER, K.L. The management of ASCUS cervical cytological abnormalities and HPV testing a cautionary note. *Obstet Gynecol.* 98(5):849-51, 2001.
- PARASKEVAIDIS, E.; MALAMOU-MITSIS, V.; KOLIOPOULOS, G.; PAPPAS, L.; LOLIS, E.; GEORGIU, I. A.; GNANTIS, N. J.: Expanded cytological referral criteria for colposcopy in cervical screening: comparison with human papillomavirus testing. *Gynecol Oncol.* 82:355-9, 2001.
- SHERMAN, M.E., SCHIFFMAN, M.; COX, J. T. *Atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion triage study group*. 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.
- HUGHES A.S., SUN, D., GIBSON C. et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): human papillomavirus testing, ASCUS subtyping, or follow up cytology? *Am J Obstet Gynecol.* 186:396-403, 2002.
- SEM AUTORES-“Consensus Guidelines for the Management of Cytological Abnormalities and Cervical Cancer Precursors” National Cancer Institute Natcher Center-6-9 Sep,2001.disponível em <http://www.consensus.asccp.org>.
- LÖRINCZ, A. T.; CASTLE, P. E.; SHERMAN, M.E.; SCOTT, D.R.;GLASS, A G; WACHOLDER, S.; Viral Load of human papillomavirus and risk of CIN 3 or cervical cancer. *Lancet* 360: 288-9, 2002.
- STAFIL A. & WILBANKS G.D. In international terminology of colposcopy: report of the nomenclatures committee of the international federation of cervical pathology in colposcopy. *Obst Gynecol.* 77(2): 313-4, 1991.
- SCULLY, R.E.; BONFIGLIO, T.A.; KURMAN, R.J.; SILVERBERG, S.G.; WILKINS, E.J. *Histological typing of female genital tract tumors-World Health Organization-International histological classification of tumors*, 2nd Ed., Springer-Verlag, Berlim, 1994.
- CLAVEL, C.; MASURE, M.; BORY, J.P.; PUTAUD, I.; MANGEONJEAN, C.; LORENZATO, M. et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *British Journal of Cancer.* 89(12):1616-23, 2001.
- FERRIS, D.G.; WRIGHT, T.C.; LITAKER, M.S.; RICHART, R. M.; LÖRINCZ, A.T.; SUN, X.W. et al. Comparison of two tests for detecting carcinogenic HPV in women with Papanicolaou smear reports of ASCUS and LSIL. *J Fam Pract* Feb;46(2):136-41, 1998.
- ZERBINI, M.; VENTUROLI, S.; CRICCA, M.; GALLINELLA, G.; DE SIMONE, P.; COSTA, S. et al. Distribution and viral load of types specific HOV in different cervical lesions as detected by PCR-ELISA. *J Clin Pathol.* 54:377-80, 2001.
- FRANCO, E.L.; VILLA, L.L.; SOBRINHO, J. P.; PRADO, J.M.; ROS-SEAU, M.C.; DESY, M. et al. Epidemiology and acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in woman from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 180:1415-1423, 1999.
- CUZICK, J.; BERVELEY, E.; HO, L.; TERRY, G.; SAPPER, H.; MI-ELZYNKA, I. et al. (1999) HPV testing in primary screening of older woman. *Br J Cancer.* 81:554-58.
- STANLEY, D.E.; PLOWDEN, K.; SHERMAN, M.E. Reclassifications of negatives smears as atypical squamous cells of undetermined significance in quality assurance reviews implications and limitations. *American Cancer Society* 346-350 (1999).
- FAIT, G.; KUPFERMINT, M. J., DANIEL, Y.; GEVA, E.; RON, I. G.; LESSING, J. B. et al. Contribution of human papillomavirus testing hybrid capture in the triage of women with repeated abnormal pap smears before colposcopy referral. *Gynecologic Oncology*, 79, 177-180, 2000.
- FALLANI, M.G.; PENNA, C.; FAMBRINI, M.; MARCHIONI, M. Cervical cytologic reports of ASCUS and LSIL. Cyto-histological correlation and implication for management. *Minerva Ginecol.* Jun; 54 (3): 263-9, 2002.
- SCHIFFMAN, M.; HERRERO, R.; HIDESHEIM, A.; SHERMAN, M. E.; BRATTI, M.; WACHOLDER, S. et al. -DNA-HPV testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA.* 283: 87-93, 2000.

Endereço para correspondência:

SOPHIE F. M. DERCHAIN

Rua Antônio Hossri, 629

CEP 13.083-370 – Cidade Universitária – Campinas – SP

E-mail: derchain@supernet.com.br