

Revista de Saúde Pública

Journal of Public Health

Comparação entre a colpocitologia oncológica de encaminhamento e a da gravidade das lesões cervicais intra-epiteliais

Oncologic colpocytology collected in the public health and reference services in the diagnostic of the severity of intraepithelial cervical lesion

Guilherme A Lapin^a, Sophie FM Derchain^a e Julia Tambascia^b

^aFaculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Campinas, SP, Brasil

^bCentro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Unicamp. Campinas, SP, Brasil

Comparação entre a colpocitologia oncológica de encaminhamento e a da gravidade das lesões cervicais intra-epiteliais

Oncologic colpocytology collected in the public health and reference services in the diagnostic of the severity of intraepithelial cervical lesion

Guilherme A Lapin^a, Sophie FM Derchain^a e Julia Tambascia^b

^aFaculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Campinas, SP, Brasil

^bCentro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Unicamp. Campinas, SP, Brasil

Descritores

Neoplasia intra-epitelial cervical, diagnóstico[#]. Neoplasias do colo uterino, diagnóstico[#]. Colposcopia, utilização[#]. Papillomavirus humano[#]. Colo uterino, virologia[#]. Neoplasias do colo uterino, prevenção e controle. Atenção à saúde da mulher.

Keywords

Cervical intraepithelial neoplasia, diagnosis[#]. Cervix neoplasms, diagnosis[#]. Colposcopy, utilization[#]. Papillomavirus, human[#]. Cervix uteri, virology[#]. Women health care.

Resumo

Objetivo

Comparar o resultado da colpocitologia oncológica (CO) de encaminhamento com o resultado da CO coletada no serviço de referência, e avaliar as alterações da colposcopia e o resultado da biópsia.

Métodos

Foram selecionadas 213 mulheres atendidas de janeiro de 1989 a abril de 1991 de um centro especializado de atenção à saúde da mulher, com seguimento até julho de 1998. Noventa foram encaminhadas por CO sugestiva de lesão induzida pelo vírus do papiloma humano (HPV) ou neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) grau 1 e 123 por CO sugestiva de NIC 2 ou 3.

Resultados

Das mulheres encaminhadas por CO HPV/NIC 1, 49% apresentavam NIC 2 ou 3 na CO do serviço. Na colposcopia, 16 não apresentavam lesões suspeitas e em 10 não se via a junção escamo-colunar. Ao diagnóstico histológico, 42 (46%) apresentavam NIC 2 ou 3. Das 123 mulheres encaminhadas com CO NIC 2 ou 3, 54% apresentaram NIC 2 ou 3 na CO do serviço. Na colposcopia, 24 mulheres não apresentavam lesões suspeitas e em 12 não se via a junção escamo-colunar. Na histologia, 61 (49%) apresentavam NIC 2 ou 3.

Conclusões

A conduta expectante nos casos de CO HPV/NIC 1 deve ser criteriosa, envolvendo profissionais capacitados na coleta do exame, e conscientizar a população para retornos periódicos de controle.

Abstract

Objective

The study was designed to compare the Pap smear results, performed on the public health service, with: the results of Pap smear collected on the reference service; the colposcopy and punch biopsy results.

Methods

The total of 213 women assisted at the women's hospital – from January 1989 to April

1991, and followed until July 1998 were selected. Ninety were referred because a Pap smears suggestive of Human Papillomavirus (HPV) induced lesion or cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1, and 123, CIN 2 or 3.

Results

Among the 90 women referred because of HPV/CIN 1, 4.9% presented CIN 2 or 3 in the Pap smears performed at this service. At the colposcopy, 16/90 women did not present suspicious lesions, and in 10 women, the squamous columnar junction was not observed. At biopsy, 42 (46%) presented CIN 2 or 3. Out of the 123 women referred with Pap smear of CIN 2 or 3, 3.54% presented CIN 2 or 3 at this service. At the colposcopy, 24 women did not present suspicious lesions and the squamous columnar junction was not observed in 12. About biopsy, 61 (49%) presented CIN 2 or 3.

Conclusions

The expectant conduct in cases of Pap smear with HPV/CIN 1, should follow a criterion, involving qualified professionals to collect the Pap smear, and should provide people awareness as to control follow-up.

INTRODUÇÃO

A citologia cervicovaginal, ou colpocitologia oncológica (CO), é o método mais difundido mundialmente para rastreamento da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC).⁵ Entretanto, a CO provou ter várias limitações e as principais são devido à amostra celular insuficiente, preparação inadequada dos esfregaços, leitura inadequada das lâminas, ausência de controle de qualidade dos laboratórios de citopatologia, interpretação inadequada dos achados citológicos e seguimento inadequado das mulheres com esfregaços alterados.⁶

Cerca de 90% dos carcinomas do colo são causados por um dos tipos de vírus do papiloma humano (HPV) genital oncogênicos,¹⁴ porém, a natureza transitória da infecção por HPV em mulheres jovens, sexualmente ativas, é hoje bem definida.³ A taxa de regressão espontânea da NIC 1 ou displasia leve é maior que 50% e a progressão para NIC 3 e câncer invasor é muito baixa, em torno de 11% e 1%, respectivamente.¹¹ Lesões cervicais HPV-induzidas de baixo grau são muito comuns, sujeitas a muitas modificações e benignas demais para serem consideradas pré-câncer: mulheres com HPV/NIC 1 não teriam quase nenhum risco de evoluir para câncer invasor, não necessitando de propedêutica e tratamento agressivos.^{2, 4, 11, 12} Já as mulheres com NIC 2 ou 3 deveriam ser adequadamente tratadas, com a exérese da lesão da forma que for mais conveniente, pelo alto risco de transformação neoplásica invasora.¹⁴

Entre os problemas dos programas de controle, podem se destacar vários pontos controversos como, por exemplo: o superdimensionamento do diagnóstico citológico, o resultado falso-negativo, o resultado falso-positivo ou a possível regressão espontânea da lesão entre a coleta do primeiro exame e a realização da colposcopia. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que todas as mulheres sexualmente ativas colem a CO, anualmente, a partir de 25 anos de idade e

repeitam o exame a cada três anos, após dois resultados consecutivos negativos. Pela proporção de mulheres nunca contempladas pelos programas, o Ministério da Saúde vem intensificando a coleta naquelas com idade entre 35 e 49 anos. Estima-se que, de cada 100 submetidas ao exame, quatro apresentarão alguma alteração sugestiva de lesão HPV induzida, sendo 64% compatíveis com HPV, NIC 1, atipia escamosa de significado indeterminado (ASCUS); 31% compatíveis com NIC 2 ou 3 e 4% compatíveis com carcinoma invasor.^{7-9, 15} Nos casos de resultado citológico compatível com HPV, NIC 1 e ASCUS, a orientação é repetir a coleta do exame em seis meses. Esta medida tem consenso internacional fundamentado em pesquisas epidemiológicas; entretanto, é importante considerar que a CO não é um diagnóstico, mas um teste de rastreamento e a maioria dos autores inclui a identificação do tipo viral na proposição diagnóstica e de seguimento.^{1, 4} Uma CO sugestiva de alteração celular de baixo grau apenas indica a lesão menos grave que a mulher pode ter e, uma CO negativa não tem significado frente a uma lesão clínica suspeita do colo.^{4, 6}

Com base nesses dados foi realizada a presente pesquisa com o objetivo de avaliar a correlação entre o resultado do exame colpocitológico de encaminhamento e o resultado do exame realizado no serviço de referência; as alterações da colposcopia; e o resultado da biópsia colpodirigida segundo o intervalo de tempo entre as coletas.

MÉTODOS

Foram selecionados para o presente estudo os prontuários de 290 mulheres atendidas consecutivamente de janeiro de 1989 a abril de 1991, com seguimento até julho de 1998, de um centro especializado de atenção à saúde da mulher. Foram incluídas 213 mulheres com idade entre 14 a 75 anos, sendo 90 encaminhadas por resultado da CO com alterações sugestivas de lesões HPV-induzidas ou NIC 1 e 123 com CO sugestiva de

NIC 2 ou 3. Foram excluídas do estudo as mulheres encaminhadas sem resultado de CO ou com resultado da CO com alterações inflamatórias e aquelas que, apesar de terem resultado da CO do serviço de referência sugestivo de HPV, NIC 1, 2, ou 3, foram submetidas à cauterização ou a outro tratamento sem diagnóstico histológico - biópsia ou cone. Aquelas cujo resultado da CO do serviço de referência foi negativa e que foram cauterizadas sem diagnóstico histológico foram consideradas como ausência de lesão HPV-induzida no diagnóstico definitivo.

Na rotina do ambulatório era realizado um exame clínico cuidadoso com inspeção dos genitais externos e região perianal para avaliação de lesões clínicas HPV-induzidas. Um espéculo estéril era introduzido na vagina e uma espátula de Ayre era utilizada para coleta de material da ectocérvix e, a seguir, era coletada uma amostra da endocérvix através de "Cytobrush" para avaliação citológica endocervical. Finalmente, era realizada uma colposcopia com ácido acético a 2% com observação de toda a zona de transformação. A colposcopia era classificada em: junção escamocolumnar (JEC) visível e normal, quando na ausência de imagens anormais na JEC; insatisfatória, quando a lesão penetrava em canal ou a JEC não era visível; e anormal quando o colo apresentava alterações sugestivas de lesão HPV-induzidas/NIC. Na presença de lesão cervical anormal era realizada biópsia colpodirigida. Na suspeita de lesão de alto grau com dissociação citológica-colposcópica e/ou histológica era realizada conização, a qual também era o procedimento de eleição para tratamento de NIC 2 ou 3. A conização era realizada com bisturi frio, em centro cirúrgico pela técnica de "Scott" modificada e com sutura com ponto de "Sturmdorf" modificado. Lesões pequenas e de baixo grau eram cauterizadas, com eletrocautério da marca Deltronic, em procedimento ambulatorial. Das 90 mulheres encaminhadas por resultado da CO HPV/NIC 1, 42 foram submetidas à conização, sendo 10 por colposcopia insatisfatória, 11 por dissociação citológica-histológica e 21 por tratamento de NIC 2 ou 3. Das 123 mulheres encaminhadas por resultado da CO NIC 2 ou 3, 47 foram submetidas à conização, sendo 12 por colposcopia insatisfatória, 5 por dissociação citológica-histológica e 30 para tratamento de NIC 2 ou 3. Na ausência de alterações colposcópicas com colposcopia satisfatória e CO inflamatória, HPV ou NIC 1, o caso era reavaliado trimestralmente com CO e colposcopia.

O material da CO foi avaliado pelo laboratório de citopatologia pelos mesmos patologistas. Os esfregaços com alterações celulares inflamatórias não HPV-induzidas foram classificados como inflamatórias. Lesões epiteliais mostrando apenas coilocitose

e binucleação, com presença de poucas células alteradas, predominando as células superficiais, com pequeno aumento da relação núcleo-citoplasma, discreta hiper Cromasia e cromatina homogênea, finamente granular, foram classificados como HPV/NIC 1. Esfregaços com maior número de células ovóides, redondas, poligonais ou até fusiformes, das camadas intermediárias, basais ou parabasais, com núcleos alterados, maior relação núcleo-citoplasma, cromatina grosseira e perda da coesividade celular, foram classificados como NIC 2 e 3. As lâminas obtidas para CO do serviço de referência foram realizadas no dia da primeira consulta, junto com a colposcopia e, quando indicada, com a biópsia colpodirigida das regiões anormais. Em função dos resultados citológicos e histológicos as mulheres foram classificadas segundo o diagnóstico final, em ausência de lesão cervical HPV-induzida (inflamatório ou cervicite), HPV/NIC 1 e NIC 2 ou 3.

Os dados foram coletados e analisados nos programas Microsoft Excel e Epi-Info 6.02 em microcomputador.

RESULTADOS

Das 90 mulheres encaminhadas por CO sugestiva de HPV/NIC 1, apenas 9% apresentavam alterações sugestivas de NIC 1 na CO do serviço de referência. Quase 50% apresentavam lesões sugestivas de NIC 2 ou 3 e 42% apresentavam citologia com alterações inflamatórias. O tempo mínimo e máximo entre uma coleta e outra foram de 15 e 403 dias, respectivamente. Já entre as mulheres encaminhadas por resultado da CO sugestiva de NIC 2 ou 3, mais de metade apresentou a mesma alteração na CO do serviço de referência coletada após um intervalo mínimo de 12 dias e máximo de 713 dias (Tabela 1).

Observa-se na Tabela 2 que apenas 16 entre as 90 mulheres encaminhadas por CO sugestiva de HPV/NIC 1 não apresentavam lesões suspeitas na colposcopia e 10 apresentavam colposcopia insatisfatória. Entre as 123 mulheres encaminhadas por resultado da CO sugestiva de NIC 2 ou 3, a colposcopia foi insatisfatória em 12 casos. Outras 24 mulheres apresentavam a JEC visível e sem lesões suspeitas na colposcopia, sendo que duas mantinham alterações sugestivas de NIC 2 ou 3 na CO.

Das 74/90 mulheres encaminhadas por CO HPV/NIC 1 com alterações na colposcopia, que foram submetidas à biópsia, 17 apresentavam cervicite. Por outro lado, 42 mulheres apresentavam alterações histológicas compatíveis com lesões de alto grau, sendo que destas, 35 foram sugeridas pela CO coletada no serviço de referência. Ainda assim, 7 mulhe-

Tabela 1 - Correlação entre o resultado da colpocitologia oncológica de encaminhamento e do serviço segundo o intervalo entre as coletas.

Distribuição das 90 mulheres encaminhadas com CO HPV/NIC 1				
CO do serviço	Número	%	Tempo médio entre as coletas	Tempo Mínimo e máximo
Inflamatória	38	42	•58 dias	16 a 339 dias
NIC 1	8	9	42 dias	15 a 112 dias
NIC 2 ou 3	44	49	60 dias	15 a 403 dias
Total	90	100		

Distribuição das 123 mulheres encaminhadas com CO NIC 2 ou 3				
CO do serviço	Número	%	Tempo médio entre as coletas	Tempo Mínimo e máximo
Inflamatória	42	34	113 dias	12 a 713 dias
NIC 1	15	12	120 dias	12 a 404 dias
NIC 2 ou 3	66	54	69 dias	25 a 240 dias
Total	123	100		

CO: colpocitologia oncológica NIC: neoplasia intra-epitelial cervical HPV: vírus do papiloma humano

res com diagnóstico histológico compatível com NIC 2 ou 3 apresentavam a CO do serviço de referência com alterações sugestivas de processo inflamatório – 4 casos – ou NIC 1 – 3 casos. Quando se avaliou o resultado histológico das mulheres encaminhadas por resultado da CO sugestivo de NIC 2 ou 3, observou-se que 61 apresentavam NIC 2 ou 3, porém 23 apresentavam apenas cervicite, e 15 NIC 1. Pôde-se observar que a CO de encaminhamento não esteve diretamente relacionada com o diagnóstico final, sendo que a taxa de lesões histológicas de alto grau foi maior que 46% nas mulheres encaminhadas com resultado de CO HPV/NIC 1 e naquelas encaminhadas por CO NIC 2 ou 3. A taxa de cervicite foi semelhante nos dois grupos, próxima de 40% (Tabela 3).

A distribuição das mulheres segundo a faixa etária e a gravidade da lesão cervical mostrou uma distribuição semelhante de cervicite, NIC 1 e NIC 2 ou 3 em mulheres com idade inferior a 20 anos, de 20 a 30 anos ou acima de 30 anos (Tabela 4).

Tabela 2 - Correlação entre a colpocitologia oncológica de encaminhamento e do serviço e a colposcopia.

Distribuição das 90 mulheres encaminhadas com CO HPV/NIC 1			
CO do serviço	Zona de transformação normal	Colposcopia insatisfatória	Zona de transformação anormal
Inflamatória	16	1	21
HPV/NIC 1	0	0	8
NIC 2 ou 3	0	9	35
Total	16	10	64

Distribuição das 123 mulheres encaminhadas com CO NIC 2 ou 3			
CO do serviço	Zona de transformação normal	Colposcopia insatisfatória	Zona de transformação anormal
Inflamatória	20	2	20
HPV/NIC 1	2	0	13
NIC 2 ou 3	2	10	54
Total	24	12	87

Tabela 3 - Correlação entre a colpocitologia oncológica de encaminhamento e o resultado histológico da biópsia colpodrigida ou conização.

Distribuição das 90 mulheres encaminhadas com CO HPV/NIC 1.				
CO do serviço	Resultado histológico			
	Não realizada	Cervicite	NIC 1	NIC 2 ou 3
Inflamatória	16	11	7	4
HPV/NIC 1	0	2	3	3
NIC 2 ou 3	0	4	5	35
Total	16	17	15	42

Distribuição das 123 mulheres encaminhadas com CO NIC 2 ou 3				
CO do serviço	Resultado histológico			
	Não realizada	Cervicite	NIC 1	NIC 2 ou 3
Inflamatória	20	10	2	10
HPV/NIC 1	2	6	3	4
NIC 2 ou 3	2	7	10	47
Total	24	23	15	61

Tabela 4 - Correlação entre a gravidade da lesão cervical e a idade.

Distribuição das 90 mulheres encaminhadas com CO HPV/NIC 1			
Idade (anos)	Cervicite	HPV/NIC 1	NIC 2 ou 3
<20	3	2	2
20 a 30	11	8	14
>30	19	5	26
Total	33	15	42

Distribuição das 123 mulheres encaminhadas com CO NIC 2 ou 3			
Idade (anos)	Cervicite	NIC 1	NIC 2 ou 3
<20	2	1	2
20 a 30	22	7	22
>30	23	7	37
Total	47	15	61

DISCUSSÃO

O estudo realizado é retrospectivo e objetivou observar a conduta médica utilizada num serviço de referência em uma população não triada. Os casos em HPV/NIC 1 e NIC 2 ou 3 foram agrupados, pois desde o Sistema de Bethesda tenta-se classificar a NIC em lesões de alto e baixo grau: os sinais de lesões HPV-induzidas puras assim como as NIC 1 são consideradas como lesão de baixo grau e as NIC 2 ou 3 são consideradas lesões de alto grau pois o condiloma plano é equivalente ao NIC 1, sob os pontos de vista clínico, molecular e biológico, assim como NIC 2 e 3 são semelhantes entre si.^{10,14} Assim, a terminologia histopatológica utilizada no serviço de referência em 1989 a 1991 foi revisada e as NIC classificadas nestas duas categorias: HPV/NIC 1 versus NIC 2/3.

Quando se compara o resultado da CO do serviço de referência com o resultado da CO de encaminhamento, observa-se que houve uma grande discordância nos resultados em mulheres encaminhadas por HPV/NIC 1, com cerca de 50% das mulheres apresentando alterações compatíveis com NIC 2 ou 3 na CO do serviço de referência. Destas 42 mulheres com CO NIC 2 ou 3 na CO do serviço de referência, 35 apresentavam biópsia compatível com NIC 2 ou 3 e 9 apresentavam cervicite ou NIC 1. Assim, no diagnóstico final, observou-se que a proporção de NIC 2 ou 3, encontrada nessas mulheres, foi muito alta, e em 35 casos a detecção pôde ser realizada com a segunda CO. Entretanto, em sete casos a CO se manteve inflamatória ou com HPV/NIC 1, tendo sido a colposcopia com biópsia dirigida ao exame necessário para diagnóstico. Segundo Frables et al⁵ (1998) a proporção de lesões de alto grau em mulheres com alterações da CO sugestiva de ASCUS e NIC 1 encontra-se em torno de 7% a 20%, respectivamente.⁵ Por outro lado, não se pode esquecer que nesse mesmo estudo o autor verificou que 30% das pacientes com câncer invasor apresentavam

CO sugestiva de ASCUS anteriormente. Em outra série de casos avaliada, realizada com 100 mulheres de 18 a 35 anos, encaminhadas ao mesmo centro estudado, por resultado da colpocitologia sugestiva de HPV ou NIC 1, 2 ou 3, e colposcopia com área suspeita, a taxa de global de NIC 2 ou 3 foi menor, 23%.¹³

Nas mulheres encaminhadas por resultado da CO sugestiva de NIC 2 ou 3, houve grande concordância com a CO do serviço de referência. Nos casos em que ambas as CO eram sugestivas de NIC 2 ou 3, 47/66 mulheres apresentavam este diagnóstico na histologia. Porém, 14 mulheres daquelas cuja CO deste serviço de referência foi sugestiva de cervicite ou NIC 1, também apresentaram NIC 2 ou 3 na histologia. Tanto entre as mulheres encaminhadas por CO HPV/NIC 1, quanto aquelas encaminhadas por CO NIC 2 ou 3, cerca de 40% ou não apresentavam imagem suspeita na colposcopia, ou, quando submetidas à biópsia colpodirigida, esta era compatível com cervicite. É provável que esses casos tenham apresentado uma regressão espontânea da lesão entre a primeira coleta e a colposcopia ou a coleta da biópsia.

Com o melhor conhecimento da história natural da infecção pelo HPV, a eficiência dos programas de controle do câncer cérvico-uterino tem sido novamente discutida em função dos métodos a serem utilizados para rastreamento e da conduta propedêutica e terapêutica ideal em relação ao resultado desses exames. É possível que as infecções transitórias pelo HPV não acarretem a integração do DNA viral ao genoma humano, sendo que a persistência do vírus é crucial para o efeito carcinogênico. As alterações celulares associadas com esta persistência ainda são pouco conhecidas, porém, é possível que a permissiva replicação do vírus provoque um aumento da carga viral nas células infectadas.¹ A correlação entre carga viral e persistência da infecção, entretanto, é indireta: em mulheres com alterações citopáticas HPV-induzidas, uma elevada carga de HPV de alto risco oncológico encontra-se fortemente associada com o achado de NIC 2 ou 3.^{1,13} A utilização de exames capazes de detectar o tipo e a carga de vírus envolvidos tem sido proposta, eventualmente, para rastreamento primário, junto ou em substituição à colpocitologia, mas principalmente para rastreamento secundário, quando o resultado da CO demonstra alterações citopáticas de baixo grau.¹ Por outro lado, o papel da colposcopia, tradicionalmente indicada em mulheres com resultado citológico alterado, tem sido novamente discutido devido ao alto custo e realização de biópsias e tratamentos desnecessários. Assim, não existe consenso quanto a melhor medida a ser utilizada em mulheres com CO HPV/NIC 1: avaliação da reatividade do DNA do vírus ou colposcopia.

Portanto, conclui-se que, conforme já é clássico na literatura, a CO não é um método diagnóstico, mas sim um método que sugere alguma alteração. Sem dúvida, entretanto, permite identificar as mulheres com lesões precursoras, e apesar de apresentar alguma discordância entre a citologia e o resultado histológico, não foi encontrado nenhum caso de carcinoma invasor nas mulheres estudadas em que os resultados de dois exames foram compatíveis com HPV/NIC. Já está bem confirmado, também, que não há como contemplar, com todos os recursos disponíveis - técnicas avançadas de citologia como "Thinprep" ou "Cytorich",⁴ colposcopia, biópsia, hibridização viral¹ - toda a população feminina sexualmente ativa. Além do custo elevado, estes métodos propedêuticos mais complexos levam ao tratamento desnecessário e eventualmente mutilante de muitas mulheres, cuja lesão apresentaria uma regressão espontânea. Entretanto, para se ter uma conduta expectante em mulheres com alterações citológicas compatíveis com ASCUS, HPV ou NIC 1, e repetir a CO em seis meses, é fundamental: 1) que o profissional de saúde que irá coletar o exame seja adequadamente treinado para reconhecer lesões cervicais

suspeitas ao exame ginecológico; 2) que a CO seja adequadamente coletada, da endo e ectocérvice, com material limpo e bem fixado, e identificação dos elementos da junção escamo-colunar; 3) que haja uma conscientização da necessidade de uma nova coleta, assim como um acesso fácil da população a esta coleta e, finalmente; 4) que sejam corrigidos os fatores sugestivos de novamente alterar o resultado da CO com maior risco de falsos-negativos como corrimento abundante, sangramento, atrofia e outros.

As mulheres encaminhadas por alterações citológicas compatíveis com NIC 2 ou 3 devem ser submetidas imediatamente à colposcopia. Parece desnecessário repetir a coleta da CO, como é de rotina na maioria dos serviços, pois o segundo resultado é frequentemente redundante e, se negativo, somente poderá ser considerado na presença de colposcopia alargada absolutamente normal e satisfatória. Nesses casos, uma nova coleta de citologia poderá orientar a conduta: expectante ou a retirada propedêutica da junção escamo-colunar do colo uterino.

REFERÊNCIAS

1. Cuzick J, Terry G, Ho L, Hollingworth T, Anderson M. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1994;69:167-71.
2. Dudding N, Sutton J, Lane S. Koilocytosis: an indication for conservative management. *Cytopathology* 1996;7:32-7.
3. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlson R, Rylander E et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995;171:1026-30.
4. Ferenczy A. Management of the atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) smear: what are the options. *Genital Infect Neoplasia (Eurogyn)* 1998;1:12-3.
5. Frable WJ, Austin RM, Greening SE, Collins RJ, Hillman RL, Kobler TP et al. Medical affairs. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic cytology towards the 21st century: an International Expert Conference and Tutorial. *Acta Cytol* 1998;82:76-119.
6. Koss LG. Error rates in cervical cancer screening: cause and consequence. In: Franco E, Monsonego J, editors. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Londres: Blackwell Science; 1997. p. 163-8.
7. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Pesquisa. *Manual de elaboração de protocolos clínico-terapêuticos*. Rio de Janeiro; 1996. (Normas e Manuais Técnicos).
8. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Fundação Ary Frauzino para Pesquisa e Controle do Câncer. *Viva mulher: programa nacional de controle do câncer do colo uterino*. Rio de Janeiro; 1996.
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo Uterino. Núcleo de Coordenação Nacional. *Programa Nacional de Combate ao Câncer: diretrizes básicas para a organização do programa*. Brasília; 1998. p. 1-5.
10. National Cancer Institute Workshop I; 1988 Dec 12-13; Bethesda, Maryland. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA* 1989;262:931-4.
11. Östor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
12. Richart RM, Wright TC. Controversies in the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1993;71(4 Suppl):1413-21.
13. Roteli-Martins CM, Panetta K, Alves VAF, Siqueira AS, Syrjänen KJ, Derchain SFM. Cigarette smoking and high-risk HPV-DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:678-82.
14. Schiffman MH, Liaw KL, Herrero R, Sherman ME, Hildesheim A. Epidemiologic support for a simplified view of cervical carcinogenesis. *Genital Infect Neoplasia (Eurogyn)* 1998;1:2-6.
15. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. *Estratégia para redução da mortalidade por câncer de colo de útero no Estado de São Paulo*. São Paulo; 1998. p. 1-16.