

Sensibilidade e especificidade dos métodos para rastreamento das lesões cérvico uterinas: Uma revisão sistemática

Sensitivity and specificity of methods for screening uterine cervical lesions: A systematic review

DOI:10.34119/bjhrv4n2-025

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 03/03/2021

Jéssica Rodrigues de Araújo

Mestre em virologia

Centro Universitário FIBRA (Faculdade Integrada Brasil Amazônia)

Avenida Gentil Bittencourt, 1144

E-mail: jessia-araujo012@hotmail.com

Célio Amoêdo de Melo

Especialista

Centro Universitário FIBRA (Faculdade Integrada Brasil Amazônia)

Avenida Gentil Bittencourt, 1144

E-mail: celioamoedo@gmail.com

Michele Amaral da Silveira

Doutora em Neurociências e Biologia Celular

Centro Universitário FIBRA (Faculdade Integrada Brasil Amazônia)

Avenida Gentil Bittencourt, 1144

E-mail: mi_biom@yahoo.com.br

Tinara Leila de Souza Aarão

Doutorado

Centro Universitário FIBRA (Faculdade Integrada Brasil Amazônia)

Avenida Gentil Bittencourt, 1144

E-mail: tinaraleila@hotmail.com

Claudia Simone Baltazar de Oliveira

Doutora em Patologia das doenças tropicais- NMT/UFPA

Centro Universitário FIBRA (Faculdade Integrada Brasil Amazônia)

Avenida Gentil Bittencourt, 1144

E-mail: claudiabaltazar@gmail.com

Patrícia Bentes Marques

Doutorado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários

Centro Universitário FIBRA (Faculdade Integrada Brasil Amazônia)

Avenida Gentil Bittencourt, 1144

E-mail: marques.ufpa@gmail.com

RESUMO

Esse trabalho buscou comparar a sensibilidade e especificidade de métodos de rastreamento para HPV em mulheres, através de uma revisão sistemática e retrospectiva. Durante a busca de artigos em diversas bases de dados, 165 estudos foram encontrados, com idiomas nacionais e internacionais, porém após a análise somente 51 foram selecionados para a pesquisa, todos no período de 2012 a 2018. A citologia e VILI foram as duas técnicas que obtiveram estudos demonstrando 100% de sensibilidade para NIC1/NIC2/NIC 3. Já a IVA e PCR obtiveram estudos que demonstram ser 100% específicos para as 3 lesões conjuntas. Para NIC 2/NIC 3 a CH2 foi a que obteve melhor sensibilidade (96,10%). Já em relação à especificidade a citologia demonstrou melhor resultado (97,70%). Para NIC 1 a IVA foi mais sensível (90,40%), e a citologia mais específica (98,50%). Para NIC 2 a colposcopia e a CH2 foram mais sensíveis (100%) enquanto que a IVA e a VILI foram mais específicas (99,90%). Para NIC 3 a IVA foi mais sensível (100%), já a citologia é mais específica (100%). Portanto, através desta revisão verificamos a possibilidade de associação de alguns exames de rastreio do câncer cervical, para melhorar o diagnóstico das lesões pré-malignas do colo uterino.

Palavras-chave: Comparação, Sensibilidade, Especificidade.

ABSTRACT

This work aimed to compare the sensitivity and specificity of HPV screening methods in women through a systematic and retrospective review. During the search of articles in several databases, 165 studies were found, with national and international languages, but after the analysis only 51 were selected for the research, all in the period from 2012 to 2018. Cytology and VILI were the two techniques who obtained studies demonstrating 100% sensitivity for CIN 1/CIN 2/CIN 3. VIA and PCR have obtained studies that are 100% specific for the 3 joint lesions. For NIC 2/NIC 3, CH2 had the best sensitivity (96.10%). Regarding specificity, cytology showed a better result (97.70%). For NIC 1, VIA was more sensitive (90.40%), and cytology was more specific (98.50%). For CIN 2, colposcopy and CH2 were more sensitive (100%), whereas VIA and VILI were more specific (99.90%). For NIC 3 VIA was more sensitive (100%), the cytology is more specific (100%). Therefore, through this review we verified the possibility of associating some cervical cancer screening tests to improve the diagnosis of premalignant cervical lesions

Keywords: Comparison, Sensitivity, Specificity.

1 INTRODUÇÃO

Dentre os diversos tipos de cânceres, o terceiro mais comum é o do colo do útero que acomete mulheres no mundo todo (Souza e Costa, 2015). O Brasil chega a ocupar as primeiras posições em termos de mortalidade por ter a maior incidência da doença, tornando um importante problema de saúde pública (Colatino, 2010). O câncer invasor é precedido por lesões precursoras chamadas de neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC), classificadas em três graus NIC 1, NIC 2 ou NIC 3, onde o papilomavirus humano (HPV) é o fator promotor destas neoplasias (Santos et al., 2003). A realização do diagnóstico precoce é importante para a detecção do câncer em estádios iniciais prevenindo sua

potencial progressão para carcinoma (Gontijo et al., 2005). Além do exame clínico, os métodos utilizados para avaliação e detecção da infecção por HPV são: citologia, colposcopia, histologia, sorologia (métodos indiretos), microscopia eletrônica, detecção do DNA por hibridização – Southern Blotting, Captura Híbrida 2 e PCR (Polymerase Chain Reaction) (Cardoso, 2012).

O Teste de Schiller pode ser utilizado de forma complementar à citologia convencional (Vasconcelos e Amabilce, 2007) sendo aconselhado a sua execução de forma conjunta ao exame ginecológico. Além de ser um método fácil e rápido de ser realizado, possui também um baixo custo tornando muito interessante para programas de detecção precoce e prevenção do câncer de colo uterino (Eishima e Okasaki, 2007).

O exame citológico é o principal método utilizado para a detecção do câncer do colo uterino e das lesões precursoras. Apresenta grande especificidade, porém sua sensibilidade torna-se limitada devido à variação da interpretação dos resultados (Bringhenti et al., 2010). Além da citologia, a colposcopia e a histologia são exames considerados padrão no rastreamento do CCU (Câncer do colo do útero) nos países desenvolvidos e são aplicáveis à realidade brasileira, tanto pela sua sensibilidade e especificidade como pelo seu baixo custo financeiro (Lima et al., 2012).

A PCR é um teste de alta sensibilidade, utilizado para comprovar a existência ou não do DNA do HPV. Esse método consiste na amplificação do DNA viral (HPV) que possibilita a identificação do seu genótipo. A captura híbrida II vem sendo utilizada nos laboratórios de diagnóstico, em complemento à citologia. Este método detecta o DNA viral em materiais cérvico-vaginais, por meio de sondas de RNA capazes de reconhecer seqüências de HPV de baixo e de alto risco. A sensibilidade desta técnica é comparável à da PCR, em particular para detectar lesões de alto grau (Bringhenti et al., 2010).

Atualmente existe grande preocupação em torno do aperfeiçoamento dos métodos de detecção citopatológico do HPV, por isso a introdução de novos critérios de diagnósticos mais sensíveis e específicos, se faz necessário (Carmo e Fiorini, 2007), porém alguns são métodos caros e por isso não se encontram dentro dos procedimentos aprovados para reembolso no SUS (Russo, 2008).

Dessa forma, esse estudo tem como proposta avaliar a partir de levantamento bibliográfico a aplicabilidade, sensibilidade e especificidade de métodos para o rastreamento e diagnóstico do HPV em mulheres.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo trata-se de uma revisão sistemática, retrospectiva com a utilização de estudos que envolvem a avaliação da sensibilidade e especificidade de métodos utilizados para o rastreamento e diagnóstico do HPV do colo uterino em mulheres.

A busca dos artigos foi realizada no período de Janeiro à Maio de 2018 utilizando os seguintes descritores: “métodos diagnósticos para HPV”, “sensibilidade e especificidade da citologia”, “sensibilidade e especificidade da colposcopia”, “sensibilidade e especificidade da Inspeção Visual com ácido acético-IVA”, “sensibilidade e especificidade da *Inspeção Visual com lugol-VILI*”, “sensibilidade e especificidade do PCR”, “sensibilidade e especificidade da Captura Híbrida II”. Para a análise dos artigos pesquisados foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: tratar do assunto pesquisado, serem artigos publicados no período de 2012 a 2018, estarem disponíveis no idioma português, inglês, espanhol e francês estar publicado no formato de trabalhos científicos (artigo científico, dissertação, tese) e a disponibilidade online do exemplar, para a revisão da literatura. Foram excluídos artigos que não estão relacionados com o tema em questão.

As publicações selecionadas para o desenvolvimento indexadas nas bases do Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Google acadêmico, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), US National Library of Medicine National Institutes of Health (Pubmed) e Science direct, publicadas no período de 2012 a 2018.

Após uma análise realizada nas bases de dados foi encontrado um total de 165 artigos, em seguida, todos os textos encontrados foram submetidos à leitura inicial dos títulos e resumos, posteriormente foi analisados os resultados obtidos pelos autores para cada método de acordo com os graus de lesões para que assim pudesse ser incluído em nosso estudo, a partir disso foram selecionados 51 artigos.

Por se tratar de um trabalho que não envolve experimentação e nem o uso de amostras de humanos não foi necessário à submissão ao comitê de ética.

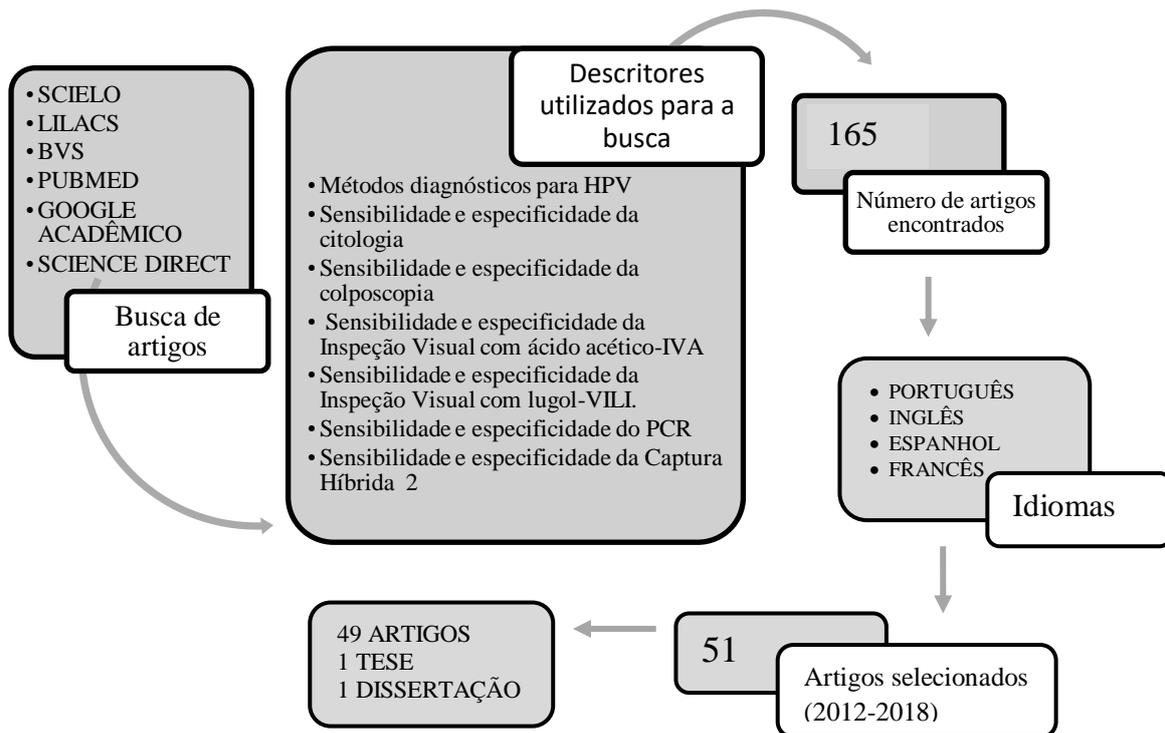
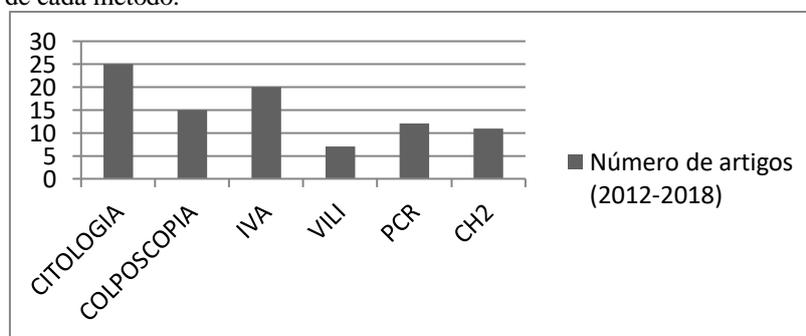


Figura 1: Fluxograma das etapas de seleção de estudos para obtenção dos dados.

3 RESULTADOS

O número de artigos encontrados referentes à sensibilidade e especificidade dos métodos estudados totalizaram 51 estudos de 2012 à 2018, sendo 25 artigos referentes à citologia convencional, 15 para colposcopia, 20 para IVA, 7 para VILI, 12 para PCR e 11 para Captura híbrida 2 (CH2) (Gráfico 1). Para cada método foram demonstradas de acordos com a literatura a sensibilidade e especificidade para cada tipo de lesão especificamente como: NIC 1, NIC 2 e NIC 3 e até mesmo de forma associada como: NIC 1/NIC 2/NIC 3 e NIC 2/NIC 3.

Gráfico 1- Número de artigos encontrados entre o período de 2012 à 2018 referentes a sensibilidade e especificidade de cada método.



Dentre os artigos analisados sobre a citologia convencional somente 1 demonstrou a sensibilidade de 100% desse método para todas as lesões em conjunto (NIC 1/NIC 2/NIC 3). Para NIC 2/NIC 3 a maior sensibilidade encontrada foi de 60% e para NIC 1, NIC 2 e NIC 3 foram 86,60%, 89,70% e 90,60%, respectivamente. Já em relação à especificidade da citologia convencional 1 artigo mostrou que foi 100% específica para NIC 3. Para NIC 1/NIC2/NIC 3 a maior especificidade relatada foi de 99,4%, para NIC 2/NIC3 foi de 97,7% e para NIC 1 e NIC 2 foi de 98,50% e 99,60%, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1: Avaliação da sensibilidade e especificidade da citologia convencional, referente aos tipos de lesões intra-epiteliais cervicais

CITOLOGIA CONVENCIONAL							
Ano	Autores	Tipo de estudo	Nº de mulheres	Local de estudo	Graus de NIC	SEN.	ESP.
2012	Ghosh et al., 2012	Transversal	350	Nova Delhi/Índia	NIC 1/NIC 2/NIC 3	52,60%	99,10% *
					NIC 3	33,30%	96,80% *
2012	Filho et al., 2012	Transversal e prospectivo	12.000	Brasil e Argentina	NIC 1	60,6%	98,5% *
					NIC 2	53,5%	99,6% *
2012	Consul et al., 2012	-	210	Delhi/Índia	NIC 1/NIC 2/NIC 3	84,20%	62,10%
2012	Lima et al., 2012	Quantitativo retrospectivo	112	Fortaleza/ CE	NIC 1/NIC 2 /NIC 3	89,80%	35,70%
2012	Gullo et al., 2012	Quantitativa, descritivo e transversal	42	-	NIC 3	44,00%	79,00%
2013	Bicc et al., 2013	Transversal	643	Pelotas/RS	NIC 1/NIC 2/ NIC 3	98,10% *	9,70%
2013	Moreno et a, 2013	Descritivo e trosspectivo	60	Córdoba/Argentina	NIC 1/NIC 2/ NIC 3	34,95%	90,91
2013	Saleh, 2013	Comparativo clínico prospectivo	200	Zagazig/Egito	NIC 1/NIC 2/ NIC 3	50,10%	93,10%
2013	Mahmud, Tasnim e Iqbal, 2013	Corte transversal comparativo	700	Islamabad/Paquistão	NIC 1/NIC 2/NIC 3	61,10%	99,40% *
2014	Fonseca et al., 2014	Transversal	88	Salvador/BA	NIC 1/NIC 2/NIC 3	28,50%	89,20%
2014	Mesinas, 2014	Retrospectivo, descritivo, transversal analítico	137	Cercado Lima/Peru	NIC 1	86,60%	11,10%
					NIC 3	90,60% *	12,50%
2014	Oliveira et al., 2014	Retrospectivo Descritivo	532	São Paulo/SP	NIC 1/NIC 2/NIC 3	71,70%	63%
2014	Satyanarayana et al., 2014	-	75.000	Índia	NIC 2	63,60%	98,8% *
2014	Puri et al., 2014	Transversal	500	Nova Delhi/ Índia	NIC 1	50%	65,80%
					NIC 1/NIC 2/NIC 3	86,20%	60%

2015	Mpiga et al., 2015	Descritivo, transversal	309	Libreville/Gabão	NIC 3	88,89%	100% *
2015	Nooh, Mohamed e Alfy, 2015	Transversal	784	Zagazig, Egito	NIC 2	89,70%	99,1% *
2015	Bigoni et al., 2015	Controlado randomizado	846	Yaoundé e Edéa/Camaões	NIC 1 NIC 2/NIC 3	70,00% 60,00%	93,20% 97,70%*
2015	Kava et al., 2015	Experimental	1500	Índia	NIC 1/NIC 2/NIC 3	40,00%	99,25%*
2016	Abdelbadaia et al., 2016	-	60	Cairo/Egito	NIC 1/NIC 2/NIC 3	87,50%	78,60%
2016	Mohamad et al., 2016	Transversal	3289	Banha/Egito	NIC 1/NIC 2/NIC 3	72%	78%
2016	Rosa, Seibert e Silva, 2016	Retrospectivo	184	Criciúma/SC	NIC 1/NIC 2/NIC 3	54,00%	91,00%
2017	Sokkary, 2017	Observacional prospectivo	350	Shatby/Egito	NIC 1/NIC 2/NIC 3	83,3%	90,7%
2018	Rocha e Rosal, 2018	Retrospectivo, transversal, descritivo	99	Teresina/PI	NIC 2/NIC 3	19%	97% *
2018	Bruhn, Andersen e Harini, 2018	Retrospectivo	128	Dinamarca/ Europa	NIC 1/NIC 2/NIC 3	100% *	45,8%
2018	Huy et al., 2018	Transversal	1034	Vietnã	NIC 2	88,80%	43,80%

(*) = Resultados mais relevantes

Para o método da colposcopia, dentre os artigos mencionados somente 1 demonstrou que o método é 100% sensível pra NIC 2. Para NIC 1/NIC 2/NIC 3 a maior sensibilidade encontrada foi de 85%. Para NIC 2/NIC 3 foi de 84,8% e para NIC 1 e NIC 3 foram de 88,9% e 88,6%, respectivamente. Quanto à especificidade do método, não demonstrou ser 100% específico para nenhum tipo de lesão. Para NIC1/NIC2/NIC3 a maior especificidade encontrada foi de 97,60%. NIC 2/NIC 3 foi de 96,9%, para NIC1, NIC 2 e NIC 3 foram de 40%, 93,1% e 83,3%, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2: Avaliação da sensibilidade e especificidade da colposcopia, referente aos tipos de lesões intra-epiteliais cervicais.

COLPOSCOPIA							
Ano	Autores	Tipo de estudo	Nº de mulheres	Local de estudo	Lesões	SEN.	ESP.
2012	Filho et al., 2012	Transversal prospectivo	^e 12.000	Brasil e Argentina	NIC 2	100 % *	66,9 %
2012	Ghosh et al., 2012	Transversal	350	Nova Delhi/ Índia	NIC 1/NIC 2/NIC 3	84,2%	97,6%*
2012	Lima et al., 2012	Quantitativo retrospectivo	112	Fortaleza/ CE	NIC 1/NIC 2/NIC 3	84,70%	50%
2013	Saleh, 2013	Comparativo clínico prospectivo	200	Zagazig/Egito	NIC 1/NIC 2/NIC 3	77%	70%
2014	Qiao et al., 2014	-	7.543	China	NIC 2 NIC 3	55,8% 63,5%	84,2% 83,3%
2014	Mesinas, 2014	-	137	-	NIC 1	84,6%	40%

		Retrospectivo, descritivo, transversal analítico	e	Cercado Lima/Peru	de NIC 3	88,6% *	14,2%
2014	Ghosh et al., 2014	Transversal	350	Nova Delhi/Índia	NIC 2/NIC 3	84,8%	66,1%
2016	Abdelbadiia et al., 2016	-	60	Cairo/Egito	NIC 1/NIC 2/NIC 3	62,50%	28,60%
2016	Slimani et al., 2016	Análítico retrospectivo	120	Tunes/Tunísia	NIC 1/NIC 2/NIC 3	85%	58%
2016	Rosa, Seibert e Silva, 2016	Retrospectivo	184	Criciúma/SC	NIC 1/NIC 2/NIC 3	70,40%	96,30% *
2016	Ding et al., 2016	-	620	Shandong Sheng/China	NIC 2/NIC 3	67,50%	96,90% *
2017	Mittal et al., 2017	Longitudinal	650	-	NIC 2	41,50%	74,20%
2017	Maffini, 2017	Retrospectivo	205	Curitiba/PR	NIC 2	91,60% *	93,10%
2017	Tabrizi et al., 2017	-	301	Teerã/ Irã	NIC 1	88,90% *	8,1%
2018	Budithi et al., 2018	Multicêntrico	419	Gales	NIC 2	51,50%	92,00%

(*) = Resultados mais relevantes

Na inspeção visual do colo uterino com ácido acético (IVA), 1 artigo mostrou que esse método é 100% sensível para detecção de NIC 3. Para NIC1/NIC2/NIC3 a melhor sensibilidade dessa técnica foi de 96%, e para NIC 2 foi de 93,10%. A sensibilidade e especificidade das lesões NIC 2/NIC 3 não foram observadas em nenhum trabalho referentes a este método. Para NIC 1 a sensibilidade e especificidade de VIA foi observada em somente 1 trabalho que foi de 90,40% e 32,20%, respectivamente. Já em relação à especificidade da técnica, 1 artigo relatou que para NIC 1/NIC 2/NIC 3 a IVA foi 100% específica. A melhor especificidade de NIC 2 foi de 99,90% e para NIC 3 foi de 94,50% (Tabela 3).

Tabela 3: Avaliação da sensibilidade e especificidade da inspeção visual com ácido acético, referente aos tipos de lesões intra-epiteliais cervicais.

IVA- INSPEÇÃO VISUAL COM ÁCIDO ACÉTICO							
Ano	Autores	Tipo estudo	de N° de mulheres	de Tipo de estudo	Lesões	SEN.	ESP.
2012	Cuzicka et al., 2012	-	7500	Shanxi/China	NIC 3	42,9%	94,5%
2012	Filho et al., 2012	Transversal e prospectivo	12.000	Brasil e Argentina	NIC 2	10,3 %	99,9% *
2012	Consul et al., 2012	-	210	Delhi/Índia	NIC 2/NIC 3	1/NIC 84,20%	55,20%
2012	Ghosh et al., 2012	Transversal	350	Nova Delhi/Índia	NIC 2/NIC 3	1/NIC 89,50%	91,20%
					NIC 3	100% *	88,3%
2013	Russo, 2013		882	Florianópolis	NIC3	73,30%	1,40%

2013	Saleh, 2013	Comparativo clínico prospectivo	200	Zagazig/Egito	NIC 2/NIC 3	1/NIC	90%	37%
2013	Mahmud, Tasnim, Iqbal, 2013	Corte transversal comparativo	700	Islamabad/Paquistão	NIC 2/NIC 3	1/NIC	78,50%	99,30% *
2014	Qiao et al., 2014	-	7.543	China	NIC 2 NIC 3		46,1% 52,6 %	86,1% 85,3%
2014	Satyanarayana et al., 2014		75.000	Índia	NIC 2		54,50%	96,8% *
2014	Puri et al., 2014	Transversal	500	Nova Delhi/Índia	NIC 1 NIC1/NIC 2/NIC 3		90,40% *	32,20%
2015	Nooh, Mohamed e Alfy, 2015	Transversal	784	Zagazig, Egito	NIC 2		93,1% *	90,60%
2015	Bigoni et al., 2015	Controlado randomizado	846	Yaoundé Edéa/Camaões ^e	NIC 2		25%	74,20%
2015	Kava et al., 2015	Experimental	1500	India	NIC 2/NIC 3	1/NIC	60%	93,06%
2015	Basu et al., 2015	-	39.740	Kolkata/Índia	NIC 3		67,90%	93,20%
2015	Poomtavorn e Suwannarurk, 2015	-	200	Tailândia	NIC 1/NIC2/NIC3		59,40%	76,20%
2015	Mpiga et al., 2015	Descritivo, transversal	309	Libreville/Gabão	NIC 2/NIC 3	1/NIC	88,89%	100% *
2016	Mohamad et al., 2016	Transversal	3289	Banha/Egito	NIC 2/NIC 3	1/NIC	84%	67%
2017	Purwoto et al., 2017	Transversal diagnóstico	185	Jakarta/Indonésia	NIC 2/NIC 3	1/NIC	96,00% *	90,90%
2017	Sokkary, 2017	Observacional prospectivo	350	Shatby/Egito	NIC 2/NIC 3	1/NIC	66,7%	91%
2018	Huy et al., 2018	Transversal	1034	Vietnã	NIC 2		58%	85,20%

(*) = Resultados mais relevantes

No método de inspeção visual do colo uterino com lugol (VILI) 1 artigo demonstrou que essa técnica é 100% sensível para detecção de NIC 1/NIC 2/NIC 3 de forma conjunta. Para NIC 2 a melhor sensibilidade encontrada foi de 63, 60%. A melhor especificidade de VILI para NIC 1/NIC 2/NIC 3 foi de 93,35% e para NIC 2 foi de 99,90%. Não foi encontrado nenhum artigo referente às lesões de NIC 1 e NIC 2/NIC 3. Somente para NIC 3 foi encontrado apenas 1 estudo demonstrando a sensibilidade e especificidade da técnica que foi 80% e 93,40%, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4: Avaliação da sensibilidade e especificidade da inspeção visual com lugol, referente aos tipos de lesões intra-epiteliais cervicais

VILI- INSPEÇÃO VISUAL COM LUGOL								
Ano	Autores	Tipo estudo	Nº de mulheres	Local de estudo	Lesões	SEN.	ESP.	
2012	Filho et al., 2012	Transversal e prospectivo	12.000	Brasil Argentina ^e	NIC 2	7,5 %	99,9 %	*
2012	Ghosh et al., 2012	Transversal	350		NIC 1/NIC 2/NIC 3	100% *	93,35%	

Ano	Autores	Tipo estudo	Nº de mulheres	Local de estudo	Lesões	SEN.	ESP.
2012	Consul et al., 2012	-	210	Nova Índia	NIC 3	100% *	89,8%
2012	Russo, 2013	-	882	Delhi/Índia	NIC 1/NIC 2/NIC 3	89,50%	75,90%
2013	Satyanarayana et al., 2014	-	75.000	Florianópolis	NIC3	80%	93,40%
2014	Satyanarayana et al., 2014	-	75.000	Índia	NIC 2	63,60%	96% *
2015	Kava et al., 2015	Experimental	1500	India	NIC 1/NIC 2/NIC 3	80%	86,06%
2015	Mpiga et al., 2015	Descritivo, transversal	309	Libreville/Gabão	NIC 1/NIC 2/NIC 3	100% *	83.33%

(*) = Resultados mais relevantes

Para o método de PCR a melhor sensibilidade encontrada para NIC 1/NIC 2/NIC 3 foi de 99,7%, para NIC 2 foi de 93,8% e para NIC 3 foi de 94,4%. Quanto à melhor especificidade demonstrado dentre os estudos para NIC 1/NIC 2/NIC 3 foi de 100%, para NIC 2 foi de 95,60% e para NIC 3 83,20%. Para NIC 1 não foi encontrado nenhum artigo referente à técnica. Para NIC 2/NIC 3 foi encontrado somente 1 estudo referente a sensibilidade e especificidade do método, sendo 78,8% e 73,7%, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5: Avaliação da sensibilidade e especificidade do PCR referente aos tipos de lesões intra-epiteliais cervicais

PCR- (POLYMERASE CHAIN REACTION)							
Ano	Autores	Tipo estudo	Nº de mulheres	Local de estudo	Lesões	SEN.	ESP.
2012	Jentschke et al., 2012	-	546	Hannover e Wolfsburg/Alemanha	NIC 1/NIC 2/NIC 3	97,6% *	100% *
2012	Depuydt et al., 2012	-	1.300	Heidelberg, Alemanha	NIC 2	93,60% *	95,60% *
2012	Nomelini et al., 2012	Prospectivo	81	Uberaba/MG	NIC 1/NIC 2/NIC 3	46,15%	48,53%
2013	Moreno et al., 2013	Descritivo, retrospectivo	60	Córdoba/Argentina	NIC 1/NIC 2/NIC 3	56%	50%
2013	Liao et al., 2013	-	647	Xiamen/China	NIC 2	93,80% *	45%
2013	Jentschke, Soergel e Hillemanns, 2013	Crítico analítico	152	Hannover/Alemanha	NIC 2	81%	50%
					NIC 3	90%	43,6%
2016	Abdelbadiaa et al., 2016	-	60	Cairo/Egito	NIC 1/NIC 2/NIC 3	56,20%	100% *
2016	Jung et al., 2016	-	1137	Seul/Coréia do Sul	NIC 3	94,4% *	81,7%
2017	Zhang et al., 2017	-	684	Hangzhou/China	NIC 1/NIC 2/NIC 3	99,70% *	99,7% *
2017	Pino et al., 2017	Transversal	295	Barcelona/Espanha	NIC 2/NIC 3	78,8%	73,7%
2017	Tay et al., 2017	Retrospectivo comparativo	97	Singapura	NIC 2	85,70%	14,70%
2017	Sun et al., 2017	-	10.442	Fujian/China	NIC 2	90,43%	84,83%
					NIC 3	92,61%	83,20%

(*) = Resultados mais relevantes

Para o método de Captura híbrida 2 (CH2), o NIC 2 foi demonstrado somente em 1 estudo onde a técnica foi 100% sensível. Para NIC 3 a melhor sensibilidade encontrada foi de 98%. Foi encontrado somente 1 artigo referente a sensibilidade e especificidade de NIC 1/NIC 2/NIC 3 e NIC 2/NIC 3, sendo 95,1% sensível e 93,1% específico para NIC 1/NIC 2/NIC 3 e 96,1% sensível e 54,8% específico para NIC 2/NIC 3. Para NIC 1 não foi encontrado nenhum artigo referente ao método e à lesão (Tabela 6).

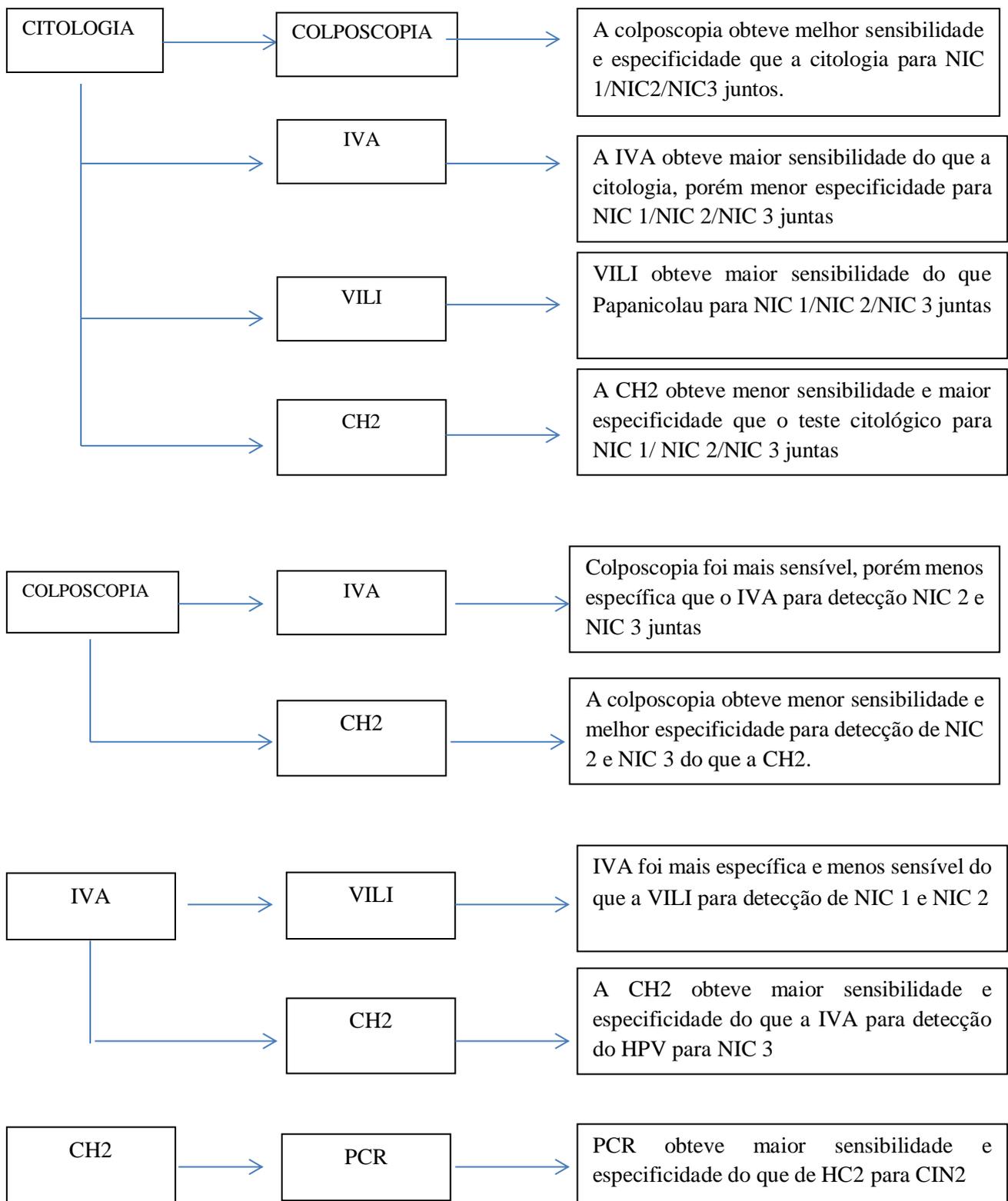
Tabela 6: Avaliação da sensibilidade e especificidade da Captura Híbrida 2, referente aos tipos de lesões intra-epiteliais cervicais

CH2- CAPTURA HÍBRIDA 2								
Ano	Autores	Tipo de estudo	Nº de mulheres	Local de estudo	Lesões	SEN.	ESP.	
2012	Cuzicka et al., 2012	-	7500	Shanxi/China	NIC 3	98,0%*	86,8%	
2012	Depuydt et al., 2012	-	1.300	Heidelberg, Alemanha	NIC 2	83,90%	94,50%	
2012	Jentschke et al., 2012	-	546	Hannover Wolfsburg/ Alemanha	NIC1/NIC 2/NIC 3	95,1%*	93,1%	
2013	Jentschke, Soergel e Hillemanns, 2013	Crítico analítico e	152	Hannover/Alemanha	NIC 2	71,4%	60,7%	
					NIC 3	70,0%	51,3%	
2013	Bicc et al, 2013	Transversal	643	Pelotas/MS	NIC1/NIC 2/NIC 3	94,40%	17,70%	
2014	Chung, Hahm e Lee, 2014	-	619	Seoul, Coreia do Sul	NIC 2	100%*	83,30%	
2014	Qiao et al., 2014	-	7.543	China	NIC 2	90,6%	41,6%	
					NIC 3	90,6%	40,2%	
2015	Basu et al., 2015	-	39.740	Kolkata/Índia	NIC 3	91,20%	96,90%*	
2016	Xu et al., 2016	Metanálise	-	-	NIC 2	93%	45%	
					NIC 3	91%	42%	
2016	Jung et al., 2016	-	1137	Seul/Coreia do Sul	NIC 3	93,10%	81,80%	
2017	Pino et al., 2017	Transversal	295	Barcelona/Espanha	NIC 2/NIC 3	96,1%*	54,8%	

(*) = Resultados mais relevantes

A citologia e VILI foram as duas técnicas que obtiveram estudos demonstrando 100% de sensibilidade para NIC1/NIC2/NIC 3. Já a IVA e PCR obtiveram estudos que demonstram ser 100% específicos para as 3 lesões conjuntas. Para NIC 2/NIC 3 a CH2 foi a que obteve melhor sensibilidade (96,10%). Já em relação à especificidade a citologia demonstrou melhor resultado (97,70%). Para NIC 1 a IVA foi mais sensível (90,40%), e a citologia mais específica (98,50%). Para NIC 2 a colposcopia e a CH2 foram mais sensíveis (100%) enquanto que a IVA e a VILI foram mais específicas (99,90%). Para NIC 3 a IVA foi mais sensível (100%), já a citologia é mais específica (100%).

Figura 2: Fluxograma da conclusão da maioria dos autores quanto a comparação dos métodos de rastreamento.



4 DISCUSSÃO

Com base nos estudos analisados, duas técnicas se demonstraram ser mais sensível para a detecção dos 3 tipos de lesões em conjunto (NIC1/NIC2/NIC3), sendo estas a IVA e VILI, quanto à especificidade foi o PCR. Para a detecção da NIC 1 a técnica mais sensível foi a IVA, já a mais específica foi a citologia. Para a NIC 2, CH2 foi a mais sensível, enquanto que a IVA foi a mais específica. Para NIC 3, a CH2 foi a mais sensível enquanto que a citologia e IVA demonstraram maior especificidade. O maior número de estudos encontrados mais recentes foram referentes a técnica da citologia convencional, e ao método da IVA. Poucos estudos foram encontrados referentes as outras técnicas analisadas neste estudo durante o período de 2012 a 2018, o que pode interferir para a discussão desses resultados em nossa pesquisa.

O rastreamento da doença cervical, determinada pela presença de células epiteliais cervicais anormais, normalmente é realizado através da citologia convencional, porém pode ocorrer alguns problemas durante a análise, como a detecção limitada dos precursores do câncer e subjetiva interpretação dos resultados. Assim, outros métodos adicionais que poderiam melhorar o diagnóstico da doença cervical passam a ser estudados como, por exemplo, as técnicas de biologia molecular torna-se possível identificar, com maior sensibilidade, a presença do DNA do HPV em grande proporção de lesões pré-invasivas e câncer cervical (Carmo e Fiorini, 2007).

Para alguns autores, quanto a importância do diagnóstico através da análise dos graus de lesões, o NIC 2 não é confiável, pois a maioria das lesões regredem espontaneamente. Por outro lado, o CIN 3 por ser o precursor do câncer com alto risco de progressão para doença invasiva, quando não tratada, é considerado como o ponto final válido em vez de CIN 2 avaliar a eficácia dos testes de rastreio (Basu, Mittal, Banerjee et al, 2015).

A baixa sensibilidade da citologia encontrada em vários artigos resulta em um alto falso-negativo que pode correr desde a coleta da amostra até a leitura errada das lâminas, muitas vezes devido à disposição não uniforme das células, a presença de bactérias ou leveduras pode atrapalhar a detecção de células anormais, a exposição prolongada do esfregaço ao ar antes de sua fixação nas lâminas (Abdelbadiaa, Shaker, Hosni et al, 2006) e a grande porcentagem de esfregaços inflamatórios que podem mascarar a displasia leve (Ghosh, Gandhi, Kochhar et al, 2012).

A sensibilidade e especificidade do método PCR podem sofrer variações dependendo dos primers, do tamanho de produto da PCR, desempenho da DNA

polimerase utilizada na reação e da quantidade de DNA do HPV amplificado (Carmo e Fiorini, 2007). Quando comparado à CH2, ela possui maior sensibilidade sendo considerada a técnica mais adequada para a detecção de HPV, sendo até mesmo um método mais barato (Santos e Fonseca, 2016; Nomelini, Guimarães).

A técnica IVA possui alta sensibilidade, mas sua precisão é limitada durante o rastreamento do câncer cervical para lesões pré-cancerígenas. Sugere-se que a variação dos resultados referentes a IVA são referentes diversos fatores como, por exemplo, o treinamento de profissionais, critérios para positividade do teste, variação inter-observador, luz fonte, presença de infecção coexistente e inflamação. Quando comparada à citologia convencional a IVA é mais sensível na detecção de lesões intra-epiteliais (NIC 2), embora tenha menor especificidade. Dessa forma, em ambientes com poucos recursos, a triagem de carcinoma pelo esfregaço de Papanicolau pode ser substituído por métodos visuais mais baratos e facilmente disponíveis, como o VILI, que tem alta sensibilidade para detectar qualquer grau de displasia, com uma especificidade razoável. (Huy, Tam, Tram et al, 2018; Ghosh, Gandhi, Kochhar et al, 2012) e a IVA que também é um método de baixo custo de rastreio que não requer o uso muita tecnologia que também pode ser usada como um método de triagem (Mohamad, Saad, Murad et al, 2016; Puri, Khullar, Verma et al, 2014).

Segundo Kava et al. (2015) a citologia, IVA e VILI quando usados em conjunto apresentam uma melhor sensibilidade e especificidade, logo essas técnicas devem ser complementares. A VILI não é recomendada como um teste de inspeção visual independente e sim, como um teste adjuvante à IVA. O uso concomitante de ambas vem se tornando conveniente e aconselhável quando as mulheres procuram, individualmente, serviços de rastreamento e diagnóstico precoce contra o câncer cervical em locais com baixos recursos. A VILI em vários estudos da literatura, geralmente se apresenta mais sensível e menos específica do que a IVA (Russo, 2013).

A colposcopia tem assumido um papel intermediário entre a citologia e histologia, funcionando, como um método de rastreamento de patologia cervical. Diante desta constatação, tem-se a colposcopia como escolha posterior a um resultado alterado do exame citológico (Lima et al. 2012)

5 CONCLUSÃO

Portanto, para a detecção de lesões de baixo grau (NIC 1) a IVA foi a técnica mais sensível e a citologia mais específica, já para a identificação de lesões de alto grau (NIC

2 e NIC 3) a Captura Híbrida 2 foi mais sensível, e a IVA mais específica. Alguns artigos sugerem a combinação de alguns testes de triagem com o intuito de aumentar a sensibilidade, porém pode levar a uma diminuição na especificidade e aumentar custos. Logo, esta pesquisa aponta para a possibilidade de realização de novos estudos que demonstrem a melhor combinação de métodos que podem ser utilizados para o rastreamento do câncer cervical.

REFERÊNCIAS

- ABDELBADIAA, M.; SHAKER, O. G.; HOSNI, H. N.; KHALIFA, S. E.; SHAZLY, A. F. Human papillomavirus (HPV) in Egyptian females: study by cytology, histopathology, colposcopy and molecular diagnosis of high risk types. *Malaysian Journal of Pathology*, v. 38, n. 3, p. 257–266, 2016.
- BASU, P.; MITTAL, S.; BANERJEE, D.; SINGH, P.; PANDA, C.; DUTTA, S.; MANDAL, R.; DAS, P.; BISWAS, J.; MUWONGE, R.; SANKARANARAYANAN, R. Diagnostic accuracy of VIA and HPV detection as primary and sequential screening tests in a cervical cancer screening demonstration project in India. *International Journal of Cancer*, n. 137, p. 859–867, 2015.
- BIGONI, J.; GUNDAR, M.; TEBEU, P. M.; BONGOE, A.; SCHÆAFER, S.; DOMGUE, J. F.; CATARINO, R.; TINCHO, E. F.; BOUGEL, S.; VASSILAKOS, P.; PETIGNAT, P. Cervical cancer screening in sub-Saharan Africa: A randomized trial of VIA versus cytology for triage of HPV-positive women. *International Journal of Cancer*, v. 137, n. 1, p. 127-34, Jul, 2015.
- BRINGHENTI, M. E. Z.; DOZZA, T. G.; DOZZA, T. G.; MARTINS, T. R.; BAZZO, M. L. Prevenção do Câncer Cervical: Associação da Citologia Oncótica a Novas Técnicas de Biologia Molecular na Detecção do Papilomavírus Humano (HPV). *DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v. 22, n. 3, p. 135-140. ISSN: 0103-40652010.
- BRUHN, L. V.; ANDERSEN, S. J.; HARIRI, J. HPV-testing versus HPV-cytology co-testing to predict the outcome after conization. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, v. 97, n. 6, p. 758-765, Jun, 2018.
- BUDITHI, S.; PEEVOR, R.; PUGH, D.; PAPAGIANNAKIS, E.; DURMAN, A.; BANU N.; ALALADE, A.; LEESON, S. Evaluating colposcopy with dynamic spectral imaging during routine practice at five colposcopy clinics in wales: clinical performance. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. v. 283, n. 3, p. 234-240. 2018.
- CARDOSO, E. M. M. Aspectos históricos, fisiopatológicos e preventivos da infecção por Papilomavirus Humano-HPV. Monografia (Curso de especialização em atenção básica em saúde da família), Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2012.
- CARMO, E. F. S.; FIORINI, A. Principais técnicas moleculares para detecção do Papilomavírus humano. *Revista de Saúde e Biologia*, v. 2, n. 1 p. 29-31, Campo Mourão, jan./jun., 2007.
- CHUNG, H. S.; HAHM, C.; LEE, M. Comparison of the clinical performances of the AdvanSure HPV Screening Real-Time PCR, the Abbott Real-Time High-Risk HPV Test, and the Hybrid Capture High-Risk HPV DNA Test for Cervical Cancer Screening. *Journal of Virological Methods*, n. 205, p. 57-60, Sep, 2014.
- CONSUL, S.; AGRAWAL, A.; SHARMA, H.; BANSAL, A.; GUTCH, M.; JAIN, N. Comparative study of effectiveness of Pap smear versus visual inspection with acetic acid and visual inspection with Lugol's iodine for mass screening of premalignant and

malignant lesion of cervix. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, v. 33, n. 3, p.161-5, Jul/Sep, 2012.

COLATINO, P. L. HPV 16 e 18 e o desenvolvimento do câncer do colo uterino. Recife. 2010. Monografia (Curso de Pós-graduação “Lato Sensu” em Citologia Clínica)- Centro de Consultoria Educacional, Universidade Paulista, Recife, 2010.

CUZICK, J.; BERGERON, C.; DOEBERITZ, M. V. K.; GRAVITT, P.; JERONIMO, J.; LORINCZ, A. T.; MEIJER, C. J. L. M.; SANKARANARAYANAN, R.; SNIJDERS, P. J. F.; SZAREWSKI, A. New Technologies and Procedures for Cervical Cancer Screening. *Vaccine*, Suppl 5, F107-16, Nov, 2012.

DEPUYDT, C. E.; BENOY, I. H.; BEERT, J. F. A.; CRIEL, A. M.; BOGERS, J. J.; ARBYN, M. Clinical Validation of a Type-Specific Real-Time Quantitative Human Papillomavirus PCR against the Performance of Hybrid Capture 2 for the Purpose of Cervical Cancer Screening. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 50, n. 12, p. 4073–4077, December, 2012.

DING, Z.; LI, Y.; CHEN, A.; SONG, M.; ZHANG, Y. Punch biopsy guided by both colposcopy and HR-HPV status is more efficient for identification of immediate high-grade squamous intraepithelial lesion or worse among HPV-infected women with 4 atypical squamous cells of undetermined significance. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, n. 207, p. 32-36, Dec, 2016.

EISHIMA, S. Y.; OKASAKI, E. L. F. J. Teste de Schiller: revisão da literatura. *Revista Enfermagem UNISA*, v. 8, p. 72-4, 2007.

FILHO, A. L.; Naud, P.; Derchain, S. F. M.; Martins, C. R.; Tatti, S.; Hammes, L. S.; Sarian, L. O.; Eržen, M.; Branca, M.; Matos, J. C.; Gontijo, R.; Maeda, M. Y. S.; Lima, T.; Costa, S.; Syrjänen, S.; Syrjänen, K. Performance characteristics of Pap test, VIA, VILI, HR-HPV testing, cervicography, and colposcopy in diagnosis of significant cervical pathology. *Virchows Archiv*, v. 460, n. 6, p.577-85, Jun, 2012.

FONSECA, A. J.; MURARI, R. S. W.; MORAES, I. S.; ROCHA, R. F.; FERREIRA, L. C. R. Acurácia dos exames citológicos cervicovaginais em Estado de elevada incidência de câncer de colo de útero. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 36, n. 8, p. 347-52, 2014.

GHOSH, I.; MITTAL, S.; BANERJEE, D.; SINGH, P.; DASGUPTA, S.; CHATTERJEE, S.; BISWAS, J.; PANDA, C.; BASU, P. Study of accuracy of colposcopy in VIA and HPV detection-based cervical cancer screening program. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 54, n. 6, p. 570-5, Dec, 2014.

GHOSH, P.; GANDHI, G.; KOCHHAR, P. K.; ZUTSHI, V.; BATRA, S. Visual inspection of cervix with Lugol's iodine for early detection of premalignant & malignant lesions of cervix. *Indian Journal of Medical Research*, v. 136, n. 2, p. 265–271, Aug, 2012.

GONTIJO, R. C.; DERCHAIN, S. F. M.; MONTEMOR, E. B. L.; SARIAN, L. O. Z.; SERRA, M. M. P.; ZEFERINO, L. C.; SYRJANEN, K. J. Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões cervicais. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 141-149, jan/fev, 2005.

GULLO, C. E.; DAMI, A. L. T.; BARBOSA, A. P.; MARQUES, A. M. V.; PALMEJANI, M. A.; LIMA, L. G. C. A.; BONILHA, J. L. Resultados de uma estratégia de controle de qualidade em colpocitologia. *Einstein*, v. 10, n. 1, p. 86-91, 2012.

HUY, N. V. Q.; TAM, L. M.; TRAM, N. V. Q.; THUAN, D. C.; VINHA, T. Q.; THANHA, C. N.; CHUANG, L. The value of visual inspection with acetic acid and Pap smear in cervical cancer screening program in low resource settings – A population-based study. *Gynecologic Oncology Reports*, v. 15, n. 24, p. 18-20, Feb, 2018.

JENTSCHKE, M.; SOERGEL, P.; LANGE, V.; KOCJAN, B.; DOERK, T.; LUYTEN, A.; PETRY, K. U.; POLJAK, M.; HILLEMANN, P. Evaluation of a New Multiplex Real-Time Polymerase Chain reaction assay for the detection of human papillomavirus infections in a referral population. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 22, n. 6, July, 2012.

JENTSCHKE, M.; SOERGEL, P.; HILLEMANN, P. Evaluation of a multiplex real time PCR assay for the detection of humanpapillomavirus infections on self-collected cervicovaginal lavage samples. *Journal of Virological Methods*, v. 193, n.1, p. 131-4, Oct, 2013.

JUNG, S.; LEE, B.; LEE, K. N.; KIM, Y.; OH, E. J. Clinical validation of anyplex ii hpv hr detection test for cervical cancer screening in korea. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, v. 140, n. 3, p. 276-80, Mar, 2016.

KAVA, S.; RAJARAM, S.; ARORA, V. K.; GOEL, N.; AGGARWAL, S.; MEHTA, S. Conventional cytology, visual tests and evaluation of P16INK4A as a biomarker in cervical intraepithelial neoplasia. *Indian Journal of Cancer*, v. 52, n. 3, p. 270- 5, Jul/Sep, 2015.

LIAO, Y.; ZHOU, Y.; GUO, Q.; XIE, X.; LUO, E.; LI, J.; LI, Q. Simultaneous detection, genotyping, and quantification of human papillomaviruses by multicolor real-time pcr and melting curve analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 51, n. 2, p. 429-35, Feb, 2013.

LIMA, T. M.; LESSA, P. R. A.; FREITAS, L. V.; TELES, L. M. R.; AQUINO, P. S.; DAMASCENO, A. K. C.; PINHEIRO, A. K. B. Análise da capacidade diagnóstica dos exames preventivos do câncer de colo uterino. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 25, n. 5, p. 673-8, 2012.

MAHMUD, G.; TASNIM, N.; IQBAL, S. Comparison of Visual Inspection with acetic acid and Pap smear in cervical cancer screening at a tertiary care hospital. *Journal of the Pakistan Medical Association*, v. 63, n. 8, August, 2013.

MAFFINI, C. F. O papel do examinador experiente no diagnóstico colposcópico em mulheres com células atípicas de significado indeterminado quando não se pode afastar

lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H). Dissertação (Mestrado em Tocoginecologia)-Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017.

MESINAS, A. G. Sensibilidad y especificidad de la biopsia dirigida por colposcopia em el diagnóstico de cáncer de cérvix en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2008 al 2013. *Horizonte médico*, v. 14, n. 3, p. 44-48, Julio/Setiembre, 2014.

MITTAL, S.; BASU, P.; MUWONGE, R.; BANERJEE, D.; GHOSH, I.; SENGUPTA, M. M.; DAS, P.; DEY, P.; MANDAL, R.; PANDA, C.; BISWAS, J.; SANKARANARAYANAN, R. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers

in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline—A population-based cohort study. *International Journal of Cancer*, v. 140, n. 8, p. 1850-1859, Apr, 2017.

MOHAMAD, K. A. A.; SAAD, A. S.; MURAD, A. W. A. Visual inspection after acetic acid (VIA) as na alternative screening tool for cancer cervix. *Apollo Medicine*, p. 204–207, 2016.

MORENO, M. J.; CALVEIRO, C. E.; DIONISI, M.; GRAVINA, C.; FLORES, J.; CABRERA, M. Correlación cito-colpo-histológica de lesiones causadas por el virus del papiloma humano (HPV) y la utilidad de la técnica de PCR para determinar la infección por HPV. *Hospital Aeronáutico Central*, v. 8, n. 1, p. 38-45, 2013.

MPIGA, E.; IVANGA, M.; KOUMAKPAY, I. H.; ALOGHE, C. E.; ANKÉLY, J. C.; BELEMBAOGO, E.; MEYE, J. F. Intérêt de l'inspection visuelle à l'acide acétique et au soluté de Lugol avec colposcope dans le dépistage des lésions du col utérin au Gabon. *Pan African Medical Journal*, v. 22, p. 165, 2015.

NOMELINI, R. S.; GUIMARÃES, P. D. N.; CANDIDO, P. A.; CAMPOS, A. C. C.; MICHELIN, M. A.; MURTA, E. F. C. Prevention of cervical cancer in women with ASCUS in the Brazilian Unified National Health System: cost-effectiveness of the molecular biology method for HPV detection. *Caderno de. Saúde Pública*, v. 28, n. 11, p. 2043-2052, nov, 2012.

NOOH, A. M.; MOHAMED, M. E. S.; ALFY, Y. E. Visual Inspection of Cervix With Acetic Acid as a Screening Modality for Cervical Cancer. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, v. 19, n. 4, October, 2015.

OLIVEIRA M. F. F.; JUNIOR, I. V.; ARRUDA, R. M.; MARTINS, J. A.; LOPES, R. G. C. Correlação citológica e histológica dos achados colposcópicos anormais. *Revista Científica*, v. 3, n. 1, p. 11-17, 2014.

PINO, M.; ALONSO, I.; TRUJILLO, A.; BERNAL, S.; GERAETS, D.; GUIMER`A, N.; TORNE, A.; ORDI, J. Comparison of the Analytical and Clinical Performance of Five Tests for the Detection of Human Papillomavirus Genital Infection. *Journal of Virological*, v. 248, p. 238-243, Oct, 2017.

POOMTAVORN, Y.; SUWANNARURK, K. Accuracy of visual inspection with acetic acid in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasia in pre- and post-menopausal

thai women with minor cervical cytological abnormalities. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 16, n. 6, p. 2327-31, 2015.

PURI, N.; KHULLAR, H.; VERMA, K.; MEDIRATTA, G. Visual inspection with acetic acid a screening method for cervical lesions. *Current Medicine Research and Practice*, v. 4, n. 4, p. 152-155, July/August, 2014.

PURWOTO, G.; DIANIKA, H. D.; PUTRA, A.; PURBADI, S.; NURANNA, L. Modified Cervicography and Visual Inspection With Acetic Acid as an Alternative Screening Method for Cervical Precancerous Lesions. *Journal of Cancer Prevention*, v. 22, n. 4, December, 2017.

QIAO, Y. L.; JERONIMO, J.; ZHAO, F. H.; SCHWEIZER, J.; CHEN, W.; VALDEZ, M.; LU, P.; ZHANG, X.; KANG, L. N.; BANSIL, P.; PAUL, P.; MAHONEY, C.; BERGERY, M. B.; BAI, P.; PECK, R. LI, J.; CHEN, F.; STOLER, M. H.; CASTLE, P. E. Lower cost strategies for triage of human papillomavirus DNA-positive women. *International Journal of Cancer*, v. 134, n. 12, p. 2891-901, Jun, 2014.

ROCHA, S. S.; ROSAL, M. A. Análise comparativa entre citologia, colposcopia e histopatologia do colo uterino em serviço de ginecologia de um hospital universitário. *Jornal de Ciências da Saúde*, v. 1, n. 1, p. 69-75, jan/abr, 2018.

ROSA, M. I.; SEIBERT, P.; SILVA, B. R. Acurácia do teste de papanicolau no diagnóstico de lesões precursoras do câncer cervical. *Revista Inova Saúde, Criciúma*, v. 5, n. 2, dez, 2016.

RUSSO, E. Desempenho diagnóstico do teste de schiller no programa de prevenção e detecção precoce do câncer de colo uterino em São José-SC. Dissertação (Mestrado em Saude Publica)- Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

RUSSO, E. Testes de inspeção visual e colpocitologia: Validade e aplicabilidade no programa de Prevenção e detecção precoce do câncer de colo uterino. Tese (Doutorado em Ciências Médicas), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.

SALEH, H. S. Can visual inspection with acetic acid be used as an alternative to Pap smear in screening cervical cancer?. *Middle East Fertility Society Journal*, v. 19, n. 3, p. 187-191, September, 2014.

SANTOS, A. L.; DERCHAIN, S. F. M.; CALVERT, E. B.; MARTINS, M. R.; DUFLOTH, R. M.; MARTINEZ, E. Z. Desempenho do exame colpocitológico com revisão por diferentes observadores e da captura híbrida II no diagnóstico da neoplasia intra-epitelial cervical graus 2 e 3. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 1029-1037, jul/ago, 2003.

SATYANARAYANA, L.; ASTHANA, S.; BHAMBANI, S.; SODHANI, P.; GUPTA, S. A comparative study of cervical cancer screening methods in a rural community setting of North India. *Indian f Journal on Cancer*, v. 51, n. 2, p. 124, 128, 2014.

SLIMANI, O.; TEMIM, R. B.; MAKHLOUF, T.; MATHLOUTHI, N.; ATTIA, L. Corrélation cyto-colpo-histologique : à propos d'une étude analytique de 120 Colposcopies. *La tunisie Medicale*, v. 94, n. 10, p. 616-620, 2010.

SOKKARY, H. H. A. H. E. Comparison between Pap smear and visual inspection with acetic acid in screening of premalignant cervical intraepithelial lesion and subclinical early cancer cervix. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, v. 6, n. 1, p. 54-59, Jan, 2017.

SOUZA, A. F.; COSTA, L. H. R. Conhecimento de Mulheres sobre HPV e Câncer do Colo do Útero após Consulta de Enfermagem. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 61, n. 4, p. 343-350, 2015.

SUN, P.; SONG, Y.; RUAN, G.; MAO, X.; KANG, Y.; DONG, B.; LIN, F. Clinical validation of the PCR-reverse dot blot human papillomavirus genotyping test in cervical lesions from Chinese women in the Fujian province: a hospital-based population study. *Journal of Gynecologic Oncology*, v. 28, n.5, p. 50, Sep, 2017.

TABRIZI, S. H.; FARZANEH, F.; AGHAMIRI, S. M. R.; ARAB, M.; HOSSEINI, M.; ASHRAFGANJOEI, T.; CHEHRAZI, M. Comparison between performance of single-fiber reflectance spectroscopy (SFRS) system and colposcopy: a phase III trial. *Lasers in Medical Science*, v. 32, n. 9, p. 2139-2144, Dec, 2017.

TAY, T. K. Y.; LIM, K. L.; HILMY, M. H.; THIKE, A. A.; GOH, S. T.; SONG, L. H.; HWANG, J. S. G.; MANTOO, S. Comparison of the sensitivity and specificity of p16/Ki-67 dual staining and HPV DNA testing of abnormal cervical cytology in the detection of histology proven cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and above (CIN 2+). *Malaysian Journal of Pathology*, v. 39, n. 3, p. 257-265, 2017.

TIAN, Y.; WU, N. Y. Y.; LIOU, Y. L.; YEH, C. T.; CAO, L.; KANG, Y. N.; WANG, H. J.; LI, Y.; CHU, T. Y.; LI, W.; LIU, X.; ZHANG, Y.; ZHOU, H.; ZHANG, Y. Utility of gene methylation analysis, cytological examination, and HPV-16/18 genotyping in triage of high-risk human papilloma virus-positive women. *Oncotarget*, v. 8, n. 37, p. 62274-62285, Jul, 2017.

VASCONCELOS, F. G. A.; AMABILCE, J. Análise da representação dos epitélios de colpocitologias oncóticas em unidade básica de saúde do município de São Paulo. *Revista APS*, v. 10, n. 2, p. 116-119, jul./dez, 2007.

XU, L.; VERDOODT, F.; WENTZENSEN, N.; BERGERON, C.; ARBYN, M. Triage of ASC-H: A Meta-Analysis of the Accuracy of High-Risk HPV Testing and Other Markers to Detect Cervical Precancer. *Cancer Cytopathology*, v. 124, n. 4, p. 261-72, Apr, 2016.

ZHANG, L.; DAI, Y.; CHEN, J.; HONG, L.; LIU, Y.; KE, Q.; CHEN, Y.; CAI, C.; LIU, X.; CHEN, Z. Comparison of the performance in detection of HPV infections between the high risk HPV genotyping real time PCR and the PCR-reverse dot blot assays. *Journal of Medical Virology*, v. 90, p. 177-183, 2018.