

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Susana Aidé¹, Gutemberg Almeida², Isabel do Val³, Nelson Vespa Junior⁴, Adriana B Campaner⁵

RESUMO

A neoplasia intraepitelial cervical (NIC) representa uma das manifestações subclínicas da infecção pelo papilomavírus humano (HPV). O diagnóstico e o tratamento dessas lesões são de grande importância, pelo fato de estarem intimamente relacionadas à gênese do câncer do colo uterino. Este artigo propõe-se a fazer uma revisão sobre os principais aspectos da epidemiologia, da história natural, do diagnóstico e do tratamento das NIC.

ABSTRACT

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) represent one of subclinical manifestations by Human Papillomavirus (HPV) infection. Diagnostic and treatment of CIN are extremely important because they are related with the carcinogenesis of cervical cancer. This article attempts to carry out a review on the main epidemiological data, natural history, diagnostic and treatment of CIN.

INTRODUÇÃO

As neoplasias intraepiteliais cervicais são lesões proliferativas com maturação anormal e atípicas de graus variáveis substituindo parte ou toda a espessura do epitélio escamoso cervical. O diagnóstico e o tratamento dessas lesões são de grande importância, pelo fato de estarem intimamente relacionadas à gênese do câncer do colo uterino.

As lesões precursoras do câncer cervical receberam inúmeras modificações em sua nomenclatura ao longo dos anos. Em 1943, George Papanicolaou estipulou a classificação citológica que se caracteriza pela descrição de cinco classes, numeradas de I a V, na qual a classe III é sugestiva de malignidade, mas não conclusiva, a classe IV é altamente sugestiva de malignidade e a classe V é conclusiva de malignidade¹.

O termo displasia foi introduzido por Papanicolaou em 1949 e, em 1953, Reagan *et al.*², referindo-se à presença de células atípicas que comprometiam parte ou toda a espessura do epitélio, dividiram-na em leve, moderada, acentuada e carcinoma *in situ*. Em 1973, a Organização Mundial de Saúde, utilizando a classificação proposta por Reagan, sugeriu que as duas últimas fossem agrupadas em uma mesma classificação³.

Richart, em 1967, estudando a história natural do câncer do colo uterino estabeleceu o conceito de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para as lesões precursoras do carcinoma escamoso invasor do colo uterino, considerando-as como um fenômeno único, contínuo e progressivo, caracterizadas por diversos graus de atípicas celulares compreendendo parte ou toda a espessura do epitélio cervical. Assim, as neoplasias intraepiteliais cervicais foram divididas, histologicamente, em três graus: NIC I, caracterizada por atípicas celulares localizadas no terço inferior do epitélio escamoso;

NIC II, em que as atípicas ocupam os dois terços inferiores desse epitélio; e NIC III, em que as células atípicas comprometem mais de dois terços ou toda a espessura do epitélio⁴. A NIC I, a NIC II e a NIC III correspondem, respectivamente, a displasia leve, displasia moderada e displasia acentuada/carcinoma *in situ*.

Em 1988 foi criado, na cidade de Bethesda, Maryland, Estados Unidos da América, um novo sistema de classificação citológica cervical com terminologia uniforme, com vistas a facilitar o manejo clínico das NIC. Esse mesmo sistema foi revisto em 2001⁵. A partir desses estudos e baseado na nomenclatura citológica do Sistema de Bethesda, Richart transportou para a histologia esses conceitos citológicos, classificando as NIC I em lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau associadas à infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) e agrupando as NIC II e III em lesões intraepiteliais escamosas de alto grau³.

A infecção pelo HPV é apontada como importante fator causal das neoplasias intraepiteliais do trato genital inferior⁶. É considerada a virose mais comum de transmissão sexual. A sua prevalência tem aumentado nos últimos anos, sendo idade-dependente. Estima-se que a infecção esteja presente entre 15 a 20% dos adultos jovens e entre 5 a 7% dos adultos com mais de 40 anos de idade, sexualmente ativos⁷. Estudo recente aponta para um pico de prevalência em torno da quinta década de vida⁸. Acredita-se que a prevalência mais baixa em mulheres de maior idade é devida ao desenvolvimento de imunidade celular por ocasião de contatos prévios com o vírus ao longo da suas vidas, tornando-as mais “resistentes” à infecção⁹.

A infecção induzida pelo HPV comporta-se de forma transitória na maioria dos casos, com resolução espontânea em mais de 80% dos infectados dentro de 1 a 2 anos, principalmente em adolescentes e adultos jovens^{7,9}. A infecção pelo HPV, ao contrário de outras viroses como o HIV e as hepatites B e C, não é transmitido pelo sangue ou por secreções corpóreas, mas sim pelo contato direto com a pele e as mucosas.

Em estudos de prevalência dos tipos de HPV distribuídos pelo mundo, o HPV 16 foi o mais frequente (50%), o HPV 18 esteve em segundo lugar (13,7%), seguido do tipo 45 (8,4%) e do tipo 31 (5,3%), e os demais tipos foram encontrados em 0,1% a 2,8%¹⁰. Os estudos epidemiológicos têm demonstrado que, apesar da alta prevalência da infecção pelo HPV em mulheres sexualmente ativas, somente uma pequena fração delas, infectadas pelos tipos onco-gênicos, irá progredir para lesões intraepiteliais escamosas de alto

¹ Professora-adjunta da disciplina de Ginecologia da Universidade Federal Fluminense.

² Professor-adjunto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

³ Professora-adjunta da Universidade Federal Fluminense.

⁴ Médico Ginecologista, Colaborador do Ambulatório de Colposcopia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Coordenador da Pesquisa da Vacina Multivalente contra HPV - Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

⁵ Professora-assistente, Doutora do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Chefe do Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

grau e câncer cervical. Esses estudos revelam, também, que determinados cofatores parecem agir em conjunto com o HPV, exercendo papel fundamental na transição da infecção viral para as neoplasias do colo uterino¹¹. Esses cofatores podem ser classificados em ambientais, relacionados ao HPV e relacionados ao hospedeiro.

Dentre os ambientais estão a paridade, o uso de contraceptivos orais, o fumo, a coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) e o hábito alimentar. Estudos epidemiológicos têm demonstrado forte associação entre a multiparidade e as lesões de alto grau e o carcinoma cervical. A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) observou que mulheres com sete ou mais gestações a termo tiveram risco de desenvolver câncer cervical aumentado em quatro vezes, quando comparadas com as nulíparas¹¹. Hildesheim *et al.*¹² concluíram que o risco de ocorrência de neoplasia intraepitelial de alto grau cresce significativamente com o aumento da paridade. Os fatores hormonais, traumáticos e imunológicos parecem ser os mecanismos biológicos plausíveis para justificar tal associação.

Alguns estudos parecem concordar com a associação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de desenvolvimento de câncer cervical. Os estudos realizados pela IARC, por Deacon *et al.*, Kruger-Kjaer *et al.* e Smith *et al.* revelaram que o tempo de uso de contraceptivos orais para a ocorrência de lesão cervical foi de 5, 8 e 9 anos, respectivamente¹³⁻¹⁶. Parece que mecanismos relacionados ao componente hormonal existente nos anticoncepcionais facilitariam a persistência da infecção viral e a promoção da forma episomal (não integrada) do DNA-HPV para a integração dentro do genoma do hospedeiro¹¹, além de efeitos sobre o próprio epitélio metaplásico¹⁷. Entretanto, os estudos realizados por Schiffman *et al.* e Lacey *et al.* não acusaram risco aumentado de desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical ou câncer cervical em usuárias de contraceptivos orais. Portanto, pelo fato de os estudos serem controversos, não se justifica a interrupção do seu uso em mulheres com diagnóstico de lesões precursoras do câncer cervical^{18,19}.

Evidências epidemiológicas demonstraram a associação entre o hábito de fumar e o risco de desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais cervicais²⁰. O risco estimado nas fumantes é em torno de duas vezes maior do que nas não fumantes e está intimamente relacionado ao uso prolongado e ao número de cigarros^{12,14,15,18}. O tabaco diminui a concentração de células de Langerhans no colo uterino, favorecendo a persistência viral, que é importante fator contribuinte para o aparecimento de lesões cervicais pré-malignas e malignas^{20,21}.

Em relação à associação entre a infecção pelo HPV e outras doenças sexualmente transmissíveis, as mulheres HIV soropositivas estão sob maior risco para o desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais cervicais. A interação entre ambos os vírus parece ocorrer da forma direta, por meio de interações moleculares e/ou indireta, via imunossupressão. O aumento da imunossupressão, caracterizado pela diminuição da contagem de linfócitos CD4, eleva a prevalência da infecção pelo HPV e a sua forma de apresentação clinicamente expressa^{22,23}. Há maior persistência da infecção pelo HPV nas mulheres soropositivas, quando comparadas com as mulheres soronegativas, o que representa importante fator de risco para o desenvolvimento das lesões precursoras e de câncer cervical²⁴.

Estudos demonstram o risco, de cinco a oito vezes maior, de desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical nas mulheres infectadas pelo HIV²⁴. As lesões intraepiteliais no trato genital inferior, nas mulheres HIV soropositivas, têm maior tendência a serem multicêntricas, multifocais e extensas²⁵.

Já a correlação entre a infecção pelo HPV e os efeitos da infecção da *C. trachomatis*²⁶ e do herpes simples mostram fraca associação com a ocorrência do carcinoma do colo uterino¹¹. Os cofatores relacionados ao HPV incluem o tipo viral, a coinfeção com outros tipos e a integração do vírus como genoma do hospedeiro.

A persistência da infecção pelo HPV, particularmente pelos tipos 16 e 18, está intimamente envolvida no processo da carcinogênese cervical, sendo considerado o mais forte fator de risco para o surgimento de lesões pré-malignas do colo uterino^{27,28}. Apesar de as evidências indicarem que o HPV é importante fator etiológico na gênese das lesões precursoras e, por conseguinte, do câncer cervical, há a necessidade do reconhecimento de outros agentes e de outros eventos celulares para a ocorrência desses fenômenos, pois não é toda a mulher infectada pelo HPV que desenvolverá câncer. Existe a regulação de genes virais específicos no processo de malignização. A transformação maligna requer ação sinérgica entre HPV, oncogenes e cofatores²⁹.

O genoma viral dos tipos não oncogênicos replica-se na forma separada do genoma humano (episomal); entretanto, os tipos oncogênicos podem integrar-se ao genoma celular do hospedeiro, o que é fundamental para o processo de malignização³⁰.

Para que ocorra a integração é necessária a linearização viral, que ocorre geralmente com a ruptura entre os genes que codificam as proteínas E1 e E2. Dessa forma, estes genes deixam de ser expressos, levando a uma superexpressão das proteínas virais E6 e E7, que têm implicações importantes na carcinogênese cervical³⁰. A proteína viral E6 inibe a ação da proteína do gene supressor de tumor p53 e a proteína E7 inibe a ação da proteína do gene supressor de tumor pRb; com isso, há uma perda no controle de proliferação celular e na morte celular programada, o que permite que células infectadas pelo HPV continuem a se dividir, mesmo na presença de DNA danificado²⁹⁻³¹.

HISTÓRIA NATURAL

Os estudos de coorte têm demonstrado que a infecção pelo HPV precede em cerca de 10 a 15 anos o aparecimento do câncer cervical¹⁰. A teoria que prevalecia na década de 1960 era de que as lesões cervicais de alto grau decorriam da progressão de NIC I para NIC II e, conseqüentemente, para NIC III. Estas lesões comportavam-se como um *continuum* progressivo, levando ao câncer cervical. Todavia, estudos longitudinais têm evidenciado o surgimento da NIC III sem a detecção prévia de lesões de baixo grau, apesar da presença do HPV oncogênico na maioria dessas lesões, as quais cursam de forma transitória em grande parte dos casos. Parece que o comportamento biológico e as características morfológicas da NIC I são diferentes da NIC II e da NIC III³².

Nas mulheres imunocompetentes, são necessárias além da exposição ao HPV, a ação dos cofatores e a ocorrência de etapas complexas relacionadas à transformação celular para que ocorra a progressão, que também envolve a integração do DNA viral ao genoma celular do hospedeiro²¹. A razão pela qual algumas lesões evoluem enquanto outras regridem ainda não está totalmente esclarecida. Estudos de biologia molecular talvez possam funcionar como sinalizadores, individualizando a probabilidade de progressão ou regressão dessas lesões³³.

Östor, analisando a história natural das neoplasias intraepiteliais cervicais por meio de uma revisão de literatura, verificou que as taxas de regressão da NIC I, de persistência, de progressão para NIC III, e de progressão para invasão foram de 57%, de 32%, de 11% e de 1%, respectivamente. Já a taxa de regressão de NIC II e de progressão para invasão foi 32% e 12%, respectivamente. Em se tratando de NIC II, a regressão ocorreu em 43%, a persistência, em 35%, a progressão para NIC III, em 22%, e a progressão para invasão, em 5% dos casos³⁴.

DIAGNÓSTICO

Citologia

O rastreamento das lesões precursoras do colo uterino dá-se por meio da realização da colpocitologia oncótica. A colheita deverá ser realizada com a espátula de Ayre e a escova *cito-brush*, e o material deverá conter células da zona de transformação.

A colheita da citologia oncótica deverá ser anual, pois existe um percentual de 20% de falso-negativos, quando da realização de um único esfregaço. Após uma série de exames negativos num intervalo relativamente curto, a maioria dos falso-negativos seria removida. Dessa forma, os programas de *screening* sugerem que, após dois resultados normais consecutivos, pode-se aumentar o intervalo entre as citologias para 3 anos³⁵.

A classificação de Bethesda, de 1998, descreve o exame citológico em normal; ASCUS (*atypical squamous cells of undetermined significance*); lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC II e NIC III) e carcinoma invasor⁵. Essa classificação inclui as NIC II no mesmo grupo das NIC III pelo fato de apresentarem maior tendência para progressão do que para regressão. Entretanto, em grande parte do mundo a NIC II é considerada uma entidade separada da NIC III ou, até mesmo, agrupada com a NIC I³⁶.

Em 2001, foi proposta uma nova revisão do sistema citológico de Bethesda. Nessa nova classificação, a denominação ASCUS foi substituída por *atypical squamous cells (ASC) of undetermined significance* (ASC-US) e ASC-H significando que não se pode excluir lesão de alto grau⁵.

De acordo com Solomon *et al.*⁵, uma mulher com citologia de ASC tem chance de apresentar lesão de alto grau em torno de 5 a 17% dos casos. Por outro lado, a NIC II e a NIC III estão presentes em 24 a 94% dos resultados citológicos de ASC-H.

Em relação aos laudos citológicos de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau, estima-se que 15 a 30% representem, na verdade, NIC II ou NIC III. Todavia, um diagnóstico citológico de lesões intraepiteliais de alto grau traduz a presença de NIC II ou NIC III em 75% dos casos e de carcinoma em 1 a 2%³⁷.

Uma das críticas à citologia oncótica cervicovaginal convencional com coloração de Papanicolaou é a taxa de falso-negativos. Além da possibilidade de sobreposição celular, dificultando a avaliação de alterações citológicas, não são raros os erros na fixação da amostra e a escassa transferência de células contidas na escova *cito-brush* para a lâmina. Estima-se que o percentual de células transferidas seja de 20%, acarretando perda de 80% do material esfoliado que poderia conter informações relevantes para estabelecer um diagnóstico citológico³⁸.

A variabilidade nas estimativas de sensibilidade (média 58% – variação de 11-99%) e especificidade (média 68% – variação de 14-97%) dependem da técnica da colheita, das condições do colo uterino e da vagina, da técnica de preparo da lâmina, além da qualidade do profissional na leitura da lâmina³⁷.

A citologia cervicovaginal em meio líquido é uma técnica na qual o material celular é centrifugado ou transferido por filtro; com isso, as preparações são representativas da totalidade das células descamadas. Há um percentual menor de falso-negativos ou de amostras insatisfatórias e melhor visualização das células anormais, por estarem ocultos os eritrócitos e as células inflamatórias. Além disso, permite a realização de testes de biologia molecular para detecção do HPV e de outros agentes infecciosos. Entretanto, ainda possui custo elevado, o que inviabiliza a difusão do método.

Colposcopia

Apesar das limitações mencionadas pela citologia, ainda é o método de escolha para rastreamento de neoplasias intraepiteliais cervicais, quando se leva em conta o custo, a facilidade na aquisição dos espécimes a serem examinados e a ampla difusão do método.

A colposcopia é um método propedêutico utilizado para a visualização direta do colo uterino com lente de aumento e reações tinturiais, que permitem a identificação e caracterização de lesões dentro e fora da zona de transformação. Os achados colposcópicos permitem-nos avaliar a topografia, o aspecto e a extensão das lesões, direcionando o local mais indicado para a realização da biópsia. Apresenta sensibilidade e especificidade de 94% e 51%, respectivamente. De acordo com estudo de Mitchell *et al.*, as lesões de baixo grau são as que mais contribuem para um erro diagnóstico, levando ao tratamento incorreto quando baseado apenas no laudo colposcópico.

A mais recente terminologia foi proposta em 2002, pelo Comitê de Nomenclatura e pela Federação Internacional da Patologia Cervical e Colposcopia, recomendando o seu uso para o diagnóstico clínico, tratamento e pesquisa em câncer cervical³⁹.

Histologia

O padrão-ouro para o diagnóstico das neoplasias intraepiteliais cervicais é a histologia. Apesar de os aspectos colposcópicos podem sugerir que uma lesão intraepitelial é de baixo ou de alto grau de forma satisfatória, na maioria dos casos é difícil diagnosticar uma invasão incipiente por meio da colposcopia. Portanto, o diagnóstico de invasão incipiente requer a combinação de ambos os indicadores, colposcópico e histológico.

TRATAMENTO

Até a década de 1960, métodos agressivos, como conização e histerectomia, eram utilizados para o tratamento das neoplasias intraepiteliais cervicais em todos os graus. A introdução de uma abordagem ambulatorial, mais conservadora, como a destruição ou a excisão da zona de transformação anormal, representou importante avanço para as mulheres com doença cervical pré-maligna⁴⁰.

A exérese em alça larga da zona de transformação, a LLETZ (*Large Loop Excision of the Transformation Zone*), desenvolvida por Cartier, em 1981, e aperfeiçoada por Prendiville, em 1987, é um procedimento que retira toda a zona de transfor-

mação com vistas ao tratamento das lesões precursoras do câncer cervical⁴¹. E também conhecida como *loop excision, diathermy loop excision, loop electrosurgical procedure*, dentre outros, e no Brasil, como cirurgia de alta frequência (CAF) ou exérese da zona de transformação (EZT).

Ao longo dos anos, surgiram novos dados a respeito da epidemiologia, da história natural e do tratamento das neoplasias intraepiteliais cervicais, porém continuavam as dificuldades de integrar estas informações ao manejo dessas lesões. Desta forma, em 2001, a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical promoveu uma reunião de consenso junto a especialistas, representantes das diversas organizações da saúde distribuídas pelo mundo que, baseados em evidências, elaboraram um guia de manejo das lesões pré-invasivas do colo uterino. Em 2006, a mesma sociedade promoveu uma revisão desse guia⁴².

As recomendações para o manejo de mulheres com NIC I confirmadas por histologia irão depender do resultado da colposcopia. Se a colposcopia for satisfatória, essa paciente poderá ser seguida sem qualquer tipo de tratamento, ou ser submetida ao tratamento destrutivo ou excisional. Todavia, dá-se preferência ao seguimento dessas mulheres, pois sabe-se que a probabilidade de regressão espontânea das NIC I é grande e a progressão para o câncer é muito pequena. O seguimento poderá ser realizado com citologias repetidas em 6 e 12 meses, citologia associada à colposcopia ou teste do HPV, ambos em 12 meses. A opção irá variar de acordo com o cenário em que a paciente se apresenta.

Nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, a citologia torna-se o método mais viável devido ao custo elevado dos métodos moleculares. A paciente será encaminhada para a colposcopia caso a citologia revele ASC ou lesão maior, ou se o teste de HPV for positivo para o tipo oncogênico. Após dois resultados citológicos negativos, consecutivos, ou teste do HPV negativo, a paciente retornará para o rastreamento citológico anual. As pacientes que evoluírem com regressão citológica, combinada ou não com a colposcopia, durante o seguimento, continuam a ser consideradas como pacientes de risco, devendo submeter-se a nova citologia em 12 meses. A decisão de tratar a NIC I persistente deverá ser baseada no desejo da paciente e nas evidências quanto à segurança do seguimento. O tempo permitido para o seguimento das lesões de baixo grau poderá variar de meses a anos, antes que o tratamento seja recomendado. Um tempo de seguimento de 24 meses parece ser suficiente para indicar quais pacientes irão apresentar regressão espontânea e quais irão progredir para NIC II e NIC III⁴².

Caso a opção seja tratar, aceita-se que o tratamento seja realizado por meio da crioterapia, da eletrocauterização, da ablação a *laser* e da LLETZ. Recomenda-se a obtenção da amostra endocervical antes da realização de tratamentos destrutivos. A abordagem excisional é recomendada caso a paciente apresente NIC I recorrente após tratamento ablativo⁴².

O tratamento de escolha para pacientes com NIC I e colposcopia insatisfatória é a excisão, podendo ser realizada por meio da CAF, da conização a *laser* ou lâmina fria. As exceções nas quais se admite seguimento são gravidez, imunossupressão e adolescência. É extremamente rara a presença de NIC II e NIC III em adolescentes com biópsia revelando NIC I, assim como a colposcopia insatisfatória nessa faixa etária⁴². Os métodos destrutivos e a histerectomia são inaceitáveis em pacientes com NIC I e colposcopia insatisfatória⁴².

São descritas várias modalidades terapêuticas para o tratamento das lesões de alto grau com colposcopia satisfatória, dentre elas os métodos destrutivos e excisionais, dando prioridade aos excisionais, que permitem o estudo histológico do espécime, reduzindo, dessa forma, o tratamento inadvertido das lesões micro ou francamente invasoras como pré-invasoras⁴².

Quando a colposcopia é insatisfatória, a abordagem terapêutica deverá ser realizada com os métodos excisionais. Mulheres com lesão de alto grau e colposcopia insatisfatória submetidas a conização podem apresentar carcinoma invasor nos espécimes analisados em 7% dos casos. É inaceitável o seguimento citocolposcópico de pacientes com NIC II ou NIC III, salvo em situações especiais como gravidez e adolescência⁴². Sabe-se que o risco de progressão de NIC II e NIC III para carcinoma invasor durante a gravidez é muito pequeno e a regressão espontânea no pós-parto é relativamente grande⁴³. Procedimentos excisionais realizados durante a gravidez podem gerar complicações, tais como hemorragia e trabalho de parto prematuro. Portanto, eles ficam restritos, durante a gravidez, apenas nos casos em que não se pode afastar invasão⁴².

Em adolescentes com NIC II é permitido seguimento com citologia e colposcopia em intervalos de 4 a 6 meses durante 1 ano, desde que a amostra endocervical seja normal, e a paciente seja confiável para continuar no seguimento, devido à maior regressão espontânea da NIC II quando comparada à NIC III. Quanto à NIC III, pode-se proceder com tratamento ablativo ou excisional, visto que a presença de carcinoma invasor nessa faixa etária é, praticamente, inexistente⁴².

A histerectomia é inaceitável como abordagem primária das lesões de alto grau⁴².

SEGUIMENTO

O seguimento das pacientes submetidas a tratamento para lesão cervical pré-invasora deverá ser realizado por meio de citologia isolada ou associada à colposcopia em intervalos de 4 a 6 meses, até que se obtenham três citologias consecutivas negativas. Posteriormente, a paciente deverá ser acompanhada com citologia anual. Em caso de citologia com ASC ou alteração maior, a paciente deverá ser referenciada para colposcopia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1968; 5:748-794.
2. Reagan JW, Hicks DJ. A study of in situ and squamous-cell cancer of the uterine cervix. Cancer 1953; 6:1200-14.
3. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 1990, 75:131-3.
4. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1968; 5:748-794.
5. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287:2114-29.
6. Almeida Filho GL. Infecção vulvar por HPV: Estudo epidemiológico e clínico. Tese de Mestrado. UFRJ. Rio de Janeiro, 1992.
7. Richart RM. Natural history of low-grade CIN. 19th International Papillomavirus Conference. Florianópolis-SC, Brasil, 2001.
8. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. Int J Cancer 2006; 119(11):2677-84.

9. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24:16-22.
10. Bosch FX, Manos MM, Munoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a world-wide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796-802.
11. Castellsagué X. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. 19^a International Papillomavirus Conference. Florianópolis, Brasil, 2001.
12. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE et al. HPV cofactors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *BR J Cancer* 2001; 84:12119-26.
13. Moreno V, Bosch F, Muñoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-92.
14. Deacon JM, Evan CD, Yule R et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN 3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000; 83:1565-72.
15. Kruger-Kjaer S, van den Brule AJ, Svare EI et al. Different risk factor patterns for high-grade and low-grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV positive and HPV negative young women. *Int J Cancer* 1998; 76:613-19.
16. Smith, JS, Green, J, Berrington de Gonzales A et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1159-67.
17. Swan SH, Pettiti DP. A review of problems of bias and confounding epidemiological studies of cervical neoplasia and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1982; 115:10-3.
18. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:958-964.
19. Lacey JV, Brinton LA, Abbas FM et al. Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 4:459-467.
20. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13541 women with carcinoma of the cervix and 23017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118:1481-95.
21. Villa LL. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Cancer Research* 1997; 71:321-25.
22. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005; 1471-76.
23. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006; 20:2337-44.
24. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283:1031-7.
25. Aidé S, Almeida G, Maldonado PM, Val Isabel, Andrade AVC. Prevalência das neoplasias intra-epiteliais cervicais e das lesões induzidas pelo HPV no trato genital inferior em mulheres soropositivas/AIDS. *J Bras Doenças Sex Transm* 2002; 14(6):13-7.
26. Koskela P, Antilla T, Bjorge T et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2000; 85:35-9.
27. Schiffman M, Herrero R, Desalle R et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337:76-84.
28. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10 year period. *Cancer Res* 2006; 66:10630-36.
29. Val ICC. Neoplasia intra-epitelia vulvar: Imunoexpressão da proteína p53, análise de mutação do gene p53 e relação com o HPV em casos de recidiva/progressão. Tese de Doutorado. UFRJ. Rio de Janeiro, 2001.
30. Alani RM, Munger K. Human papillomaviruses and associated malignancies. *J Clin Oncol* 1997; 16:330-7.
31. Thomas M, Pim D, Banks L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. *Oncogene* 1999; 18:7690-95.
32. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:1272-8.
33. Aidé S. Metilação do gene DAPK e do gene p16 no líquen escleroso vulvar. 107f. Tese de Doutorado em Medicina- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.
34. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12:186-92.
35. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Brit Med J* 1986; 293:659.
36. Cox JT. Natural history of HSIL. 19^a International Papillomavirus Conference. Florianópolis, Brasil, 2001.
37. Wright TC, Massad S, Dunton CJ et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J of Obstet Gynecol* 2007; 197:346-55.
38. Bolic DR, Hellman DJ. Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta Cytol* 1998; 42:209-13.
39. Walker P, Dexeus S, De Palo G et al. International terminology of colposcopy: An update report from the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003; 101:175-7.
40. Bishop A, Sherris J, Tsu VD et al. Cervical dysplasia treatment: key issues for developing countries. *Bull Pan Am Health Organ* 1986; 30:378-86.
41. Prendiville W, Cullimore J, Norman S et al. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of treatment for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1054-60.
42. Wright, TC, Massad S, Dunton CJ et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J of Obstet Gynecol* 2007; 197:340-5.
43. Yost NP, Santoso JT, Mcintire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999; 93:359-62.

Endereço para correspondência:

SUSANA CRISTINA AIDÉ VIVIANI FIALHO

Rua Doutor Tavares de Macedo, 121/ 602

Icaraí, Niterói, RJ, Brasil

CEP: 24220-215

E-mail: suaide@oi.com.br

Recebido em: 27.05.2009

Aprovado em: 10.09.2009