

# RASTREAMENTO DE CÂNCER DE COLO UTERINO EM SÃO PAULO: RESULTADOS PARCIAIS EM 3.000 MULHERES

## CERVICAL CANCER SCREENING IN SÃO PAULO: PRELIMINARY RESULTS FOR 3.000 WOMEN

Cecília M Roteli-Martins<sup>1</sup>, Adhemar L Filho<sup>1</sup>, Janice O Galvane<sup>1</sup>,  
Edson Z Martinez<sup>2</sup>, Celso di Loreto<sup>1</sup>, Maria Lúcia Uttagawa<sup>1</sup>, Fernanda C Arlindo<sup>1</sup>,  
Sonia Maria M Pereira<sup>1</sup>, Laura M Martins, Janaína E Pittoli, Sonia F Figueiredo<sup>1</sup>,  
Luciana S Aguiar<sup>1</sup>, Marina Y S Maeda<sup>1</sup>, Kari J Syrjänen<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Nas últimas décadas, o papel do HPV tem sido intensamente estudado devido à sua íntima associação com a gênese de uma série de carcinomas; principalmente com relação aos do trato genital feminino. **Objetivo:** descrever resultados preliminares do estudo LAMS em um dos centros do Brasil. O principal objetivo do estudo LAMS é verificar a aplicabilidade de diferentes ferramentas para rastreamento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino em dois países da América Latina. **Métodos:** este trabalho, está sendo realizado na cidade de São Paulo, que é um dos quatro centros brasileiros. Foram recrutadas 3.000 mulheres, entre fevereiro de 2002 e março de 2003, que atenderam à chamada para realização de exames de prevenção do câncer do colo uterino. Após assinarem o consentimento pós-informado e responderem um questionário, foram submetidas a um exame pélvico que incluiu a inspeção visual com ácido acético a 5%, Papanicolaou (convencional ou de base líquida) e captura de híbridos II (Digene do Brasil). Todas as mulheres com um dos testes positivos e 5% das com testes negativos, foram convidadas para colposcopia com biópsia dirigida, se indicada. **Resultados:** do total de exames de Papanicolaou, 92% foram considerados normais, 7% com alterações, sendo ASCUS (4,2%), lesões de baixo grau (1,4%) e lesões de alto grau (0,57%). Foram encontrados 2 casos de lesões invasoras. 13% das mulheres tiveram VIA anormal e 4 casos foram sugestivos de câncer. A captura de híbridos II foi realizada em 1.040 mulheres, sendo positiva em 17,5%, tanto por autoamostra quanto por amostra coletada clinicamente. O teste de VIA foi anormal em 14% dos esfregaços considerados normais e em 23% dos alterados. A colposcopia e a biópsia apresentaram uma diferença estatisticamente significativa com relação aos resultados positivos da citologia e da captura de híbridos ( $p < 0,01$ ). **Conclusão:** Esta fase inicial de recrutamento do projeto, em São Paulo, será a base, juntamente com os outros centros, para o desenvolvimento de estratégias para controle do câncer do colo uterino em regiões de poucos recursos.

**Palavras-chave:** câncer cervical, rastreamento, HPV

### ABSTRACT

**Introduction:** In the last decades, the role of HPV has been intensely studied due to its close association with genesis of a series of carcinomas mainly in relation to the female genital tract. **Objective:** to describe the initial results of the LAMS Study in one center from Brazil. The main objective of the LAMS study is to verify the applicability of different tools to detect pre invasive cervical lesions and cancer. **Methods:** This study was conducted in Sao Paulo. Three thousand (3,000) women were recruited between February 2002 and March 2003. After signing the informed consent form and answering a questionnaire, all women were submitted to a pelvic examination including the samples collection. The pelvic examination included visual inspection with acetic acid 5% (VIA), Pap Test (liquid based or conventional) and Hybrid Capture II (HC II-Digene do Brasil). Women with at least one positive test were invited for colposcopy and biopsy, if necessary. **Results:** The Pap test identified 92% with a normal result, 7% with abnormal results, including ASCUS (4.2%), LSIL (1.4%) and HSIL (0.57%). Two tests were positive for invasive lesion. 13% presented abnormal VIA and 4 women presented cancer suggestive tests. Of the 3,000 women, 1,040 were tested for Hybrid Capture II. Overall, 17.5% was positive for both methods (self sampling or doctor's collection). The VIA was abnormal in 14% of the normal Pap and in 23% of the altered Pap. The colposcopy and biopsy showed a significant statistical difference regarding Pap test and HC II results ( $p < 0.01$ ). **Conclusion:** This initial enrollment in Sao Paulo, joined with other centers, will provide necessary data for designing new strategies for control of cervical cancer in low-resource settings.

**Keywords:** Cervical cancer, screening, HPV

ISSN: 0103-0465

DST - J bras Doenças Sex Transm 15(4):12-16, 2003

## INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV), é um vírus DNA da família *papovaviridae*. Nas últimas décadas, o papel do HPV tem sido

intensamente estudado devido à sua íntima associação com a gênese de uma série de carcinomas; principalmente com relação aos do trato genital feminino. Um grupo específico de papilomavírus, denominado de alto risco, individuais ou combinados, são reconhecidos como fator necessário, mas insuficiente para promover a carcinogênese do colo uterino<sup>1</sup>.

Entretanto, mesmo com evidências mostrando que virtualmente 100% dos cânceres cervicais são causados por HPV, é muito difícil provar formalmente a relação direta de causalidade em consequência de eventuais contaminações dos cânceres com

<sup>1</sup> Instituto Adolfo Lutz e Hospital Leonor m. de Barros  
Secretaria estadual da saúde - São Paulo

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,  
Universidade de São Paulo

<sup>3</sup> Instituto Superiore di Sanità - Roma - Itália

Estudo patrocinado por "European commission" Projeto Inco-dev (ica4-ct-2001-10013)

outras lesões do trato genital e, ainda, porque em alguns casos, o DNA-HPV pode desaparecer das células cancerosas após a iniciação e promoção do evento<sup>1</sup>.

O exame de Papanicolaou tem sido a principal arma de prevenção do câncer cervical nos últimos cinquenta anos proporcionando quedas expressivas na incidência e mortalidade por esta doença na maioria dos países. Entretanto, a real sensibilidade do exame convencional, situa-se ao redor de 60% em programas de rastreamento rotineiro<sup>2</sup>. O aumento da sensibilidade deste teste é conseguido através de repetição freqüente do exame e, recentemente, através de inclusão de citologias em base líquida<sup>3</sup>. Mesmo assim, estima-se uma perda de 15% a 35% de detecção de neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau (NIC3) em rastreamento de rotina<sup>4,5</sup>.

A inclusão dos teste de detecção de DNA-HPV em rastreamentos de rotina, especificamente a captura de híbridos II (CH II), foi recentemente aprovada pelo FDA americano como complemento do Papanicolaou para detecção de lesões precursoras do câncer cervical<sup>6</sup>. Como demonstrado em trabalhos recentes, a combinação do Papanicolaou e da CH II permite um aumento da sensibilidade, com conseqüente menor incidência de resultados falsos negativos<sup>5,6</sup>.

No Brasil, assim como na maioria dos países em desenvolvimento, tem sido difícil estabelecer e manter um programa efetivo de rastreamento em comparação com programas de países desenvolvidos que obtiveram expressivas reduções de carcinoma cervical. Outros importantes estudos, estão sendo conduzidos na tentativa de estabelecer estratégias para países em desenvolvimento<sup>7</sup>.

Assim, o projeto INCO-DEV, que compreende dois países da América Latina (Brasil e Argentina), também conhecido com projeto LAMS, está realizando um trabalho para a melhora dos métodos disponíveis de controle do câncer cervical, para desenhar uma estratégia custo-efetiva de rastreamento nesses dois países<sup>8</sup>.

Será realizado, através de um estudo combinado de corte transversal e coorte, de mulheres examinadas em quatro clínicas, para avaliar a prevalência de NIC e infecção por HPV. A *performance* dos métodos diagnósticos tradicionais (citologia, colposcopia) será comparada com os métodos de rastreamento sugeridos para países de baixa renda (inspeção visual, cervicografia e autocoleta para CH II)<sup>8</sup>.

Assim, baseado nos resultados finais deste projeto, os sistemas de saúde nestes dois países podem ser melhorados através da elaboração de estratégias custo-efetivas para o controle do câncer cervical, com particular ênfase em aumentar a cobertura de grupos vulneráveis.

## OBJETIVO

Descrever resultados preliminares do estudo LAMS em um dos centros do Brasil. O principal objetivo do estudo LAMS é verificar a aplicabilidade de diferentes ferramentas para rastreamento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino em dois países da América Latina.

## MÉTODOS

Participam do projeto INCO-DEV (projeto LAM-Latin America), 4 clínicas, sendo 3 no Brasil e 1 na Argentina. Os dados aqui apresentados são resultados preliminares da primeira fase do centro localizado na zona leste da cidade de São Paulo, no ambulatório do Hospital L. M. de Barros.

Foram recrutadas, nesta primeira fase de corte transversal, 3000 mulheres entre fevereiro de 2002 e março de 2003 que atenderam à chamada para realização de exames de prevenção do câncer do colo uterino. Foi proporcionada uma explicação detalhada do estudo a todas as participantes, antes de assinarem o consentimento pós-informado. Após responderem um questionário com informações sobre os mais conhecidos fatores de risco para o câncer cervical, as mulheres foram submetidas a um exame pélvico que incluiu a inspeção visual com ácido acético a 5%, coleta de células cervicais para o teste de Papanicolaou, sendo 1.380 esfregaços convencionais e 1.620 de base líquida (321 sistema Autocyte e 1.299 sistema DNA Citoliq-DIGENE do Brasil), e, também, para o teste de captura de híbridos II (autocoleta ou coleta clínica).

Todas as mulheres, com pelo menos um dos testes positivos, foram convocadas para a realização de colposcopia com biópsia dirigida. As mulheres que tiveram o diagnóstico histológico de NIC2 ou 3 ou carcinoma invasor, receberam tratamento apropriado de acordo com o protocolo local.

As enfermeiras, envolvidas com o recrutamento e coleta de material, foram treinadas pela equipe responsável pelo projeto, incluindo o treino específico para realização da inspeção visual com ácido acético (VIA).

Foi solicitada para participantes, previamente randomizadas e instruídas, a auto coleta de amostras vaginais para realização do teste de CH II, antes dos procedimentos de coleta clínica.

As amostras coletadas foram examinadas pelo laboratório da Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, parceiro deste projeto. As amostras são submetidas periodicamente a um controle de qualidade rigoroso pelo coordenador do projeto junto com 2 laboratórios baseados na Europa (Itália e Eslovênia).

Estão sendo realizados o controle e seguimento de todas as participantes com um dos exames alterados. Apesar de esforços consistentes de toda a equipe, algumas mulheres agendadas para exame colposcópico, não retornaram ainda ao serviço.

A análise estatística utilizou programa SAS versão 8, para a construção das tabelas de contingência e para o cálculo do teste qui-quadrado de Pearson (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## RESULTADOS

Os resultados preliminares são apresentados nas tabelas de 1 a 4. A idade média das mulheres incluídas neste estudo foi 36,9 anos, com idade mínima de 16 e máxima de 62. Algumas características do comportamento sexual apresentaram associação estatisticamente significativa com relação aos achados positivos da captura de híbridos como início precoce da atividade sexual,

**Tabela 1** – Distribuição percentual de algumas características sociais e de comportamento sexual com relação ao resultado do Papanicolaou, VIA e CH II

	Papanicolaou			VIA			CH II		
	total	positivos n (%)	p	total	positivos n (%)	p	total	positivos n (%)	p
<b>Idade</b>			<b>0,33</b>			<b>&lt; 0,01</b>			<b>&lt; 0,01</b>
≤ 20 anos	75	1 (1,3)		76	15 (19,7)		23	6 (26,0)	
21 – 30 anos	773	57 (7,4)		780	179 (22,9)		249	70 (28,1)	
31 – 40 anos	925	64 (6,9)		935	111 (11,9)		332	55 (16,6)	
41 – 50 anos	868	59 (6,8)		876	64 (7,3)		330	40 (12,1)	
> 50 anos	330	27 (8,2)		330	19 (5,8)		114	13 (11,4)	
<b>Viver com parceiro</b>			<b>0,55</b>			<b>0,53</b>			<b>&lt; 0,01</b>
Não	844	145 (7,5)		849	272 (12,7)		298	69 (23,1)	
Sim	2.121	63 (6,8)		2.142	115 (13,6)		749	115 (15,3)	
<b>Tabagismo</b>			<b>0,03</b>			<b>0,04</b>			<b>0,07</b>
Nunca	1.911	125 (6,5)		1.931	269 (13,9)		667	112 (16,8)	
Ativo	610	57 (9,3)		612	74 (12,1)		228	51 (22,4)	
Passado	448	26 (5,8)		452	44 (9,7)		153	21 (13,7)	
<b>Início ativ. sexual</b>			<b>0,02</b>			<b>0,03</b>			<b>&lt; 0,01</b>
≤ 14 anos	305	28 (9,2)		308	52 (16,9)		103	21 (20,4)	
15 a 17 anos	1.043	85 (8,1)		1.051	144 (13,7)		361	86 (23,8)	
18 ou mais	1.620	95 (5,9)		1.635	191 (11,7)		583	77 (13,2)	
<b>Parceiros sexuais (total)</b>			<b>0,24</b>			<b>0,15</b>			<b>&lt; 0,01</b>
1	1.311	79 (6,0)		1.326	162 (12,2)		465	49 (10,5)	
2	719	56 (7,8)		723	87 (12,0)		247	48 (19,4)	
3 to 4	615	51 (8,3)		619	97 (15,7)		214	56 (26,2)	
5 ou mais	314	21 (6,7)		317	39 (12,3)		117	30 (25,6)	
<b>Número de parceiros (último ano)</b>			<b>0,06</b>			<b>0,05</b>			<b>&lt; 0,01</b>
Zero	282	28 (9,9)		282	24 (8,5)		95	8 (8,4)	
1	2.570	169 (6,6)		2.595	350 (13,5)		911	159 (17,4)	
2 ou mais	116	11 (9,5)		117	13 (11,1)		41	17 (41,5)	

p = valores associados ao teste qui-quadrado de Pearson.

maior número de parceiros, dois ou mais parceiros no último ano assim como a condição de viver com parceiro ( $p < 0,01$ ) (Tabela 1).

Na Tabela 2 estão apresentados os resultados de 3.000 exames de Papanicolaou, sendo 1.620 em base líquida (321 sistema Autocyte e 1.299 sistema DNA-Citoliq-Digene do Brasil) e 1.380 com técnica convencional de esfregaços. Do total, 92% foram considerados normais, sendo que em 7,7% destes, não foram encontradas células representativas do canal endocervical. Apenas 28 esfregaços foram considerados inadequados. 7% da amostra apresentaram alterações, sendo que a maior percentagem foi representada por ASCUS (4,2%), e lesões de baixo grau (1,4%). As lesões de alto grau apareceram em 0,57% da amostra e foram encontrados 2 casos de lesões invasoras. Com relação à inspeção visual com ácido acético, 13% foram anormais e 4/3.000 sugestivas de câncer. A captura de híbridos II foi realizada em 1.040/3.000

mulheres, sendo positiva em 17,5%, tanto por autocoleta quanto por amostra coletada clinicamente. A autocoleta apresentou uma maior frequência de positivos com relação à coleta clínica (21% x 16%).

A Tabela 3 mostra a distribuição do Papanicolaou com relação aos achados do teste da inspeção visual. O teste de VIA foi anormal em 14% dos esfregaços considerados normais e em 23% dos esfregaços alterados.

Com relação à distribuição dos 3 testes estudados, observamos que a colposcopia e a biópsia apresentaram uma associação estatisticamente significativa com relação aos resultados da citologia e da captura de híbridos ( $p < 0,01$ ). O teste de inspeção visual apresentou uma associação estatisticamente significativa com relação aos achados da colposcopia ( $p < 0,01$ ) mas não com os resultados da biópsia (Tabela 4).

Tabela 2 – Distribuição dos resultados dos exames de Papanicolaou, VIA e CH II

Papanicolaou	n	%
Normal	2.533	84,43
Normal – sem células endocervicais	231	7,70
LSIL	42	1,40
HSIL	17	0,57
ASCUS	127	4,23
AGUS	20	0,67
Carcinoma	1	0,03
Adenocarcinoma	1	0,03
Inadequados	28	0,93
<b>VIA</b>	<i>n</i>	<i>%</i>
Normal	2.610	87,03
Anormal	385	12,84
Sugestivo de câncer	4	0,13
Não realizado	1	
<b>CH II</b>		
<b>Coleta clínica</b>	<i>n</i>	<i>%</i>
< 1 RLU	674	83,6
³ 1 RLU	132	16,4
<b>Autocoleta</b>		
< 1 RLU	192	78,7
³ 1 RLU	52	21,3
<b>Ambos</b>		
< 1 RLU	856	82,5
³ 1 RLU	184	17,5

## DISCUSSÃO

Nesta fase inicial, foram recrutadas 3000 mulheres que compareceram ao ambulatório de ginecologia do Hospital L. M. de Barros, pertencente ao Sistema Único de Saúde (SUS) da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Esta parcela representa 25% do total previsto para o estudo em todos os 4 centros (três no Brasil e um na Argentina). Estes dados são representativos de uma amostra de população que vive na zona leste da cidade de São Paulo. Algumas características do comportamento sexual apresentaram associação estatisticamente significativa com relação aos achados positivos da captura de híbridos como início precoce da atividade sexual, maior número de parceiros, dois ou mais parceiros no último ano assim como a condição de viver com parceiro. São fatores de risco já bem estudados e são concordantes com a literatura disponível<sup>1</sup>.

Foram detectados pela citologia, 7% de amostras com alguma alteração entre os 3.000 exames. A maior percentagem foi representada por ASCUS (4,2%), e lesões de baixo grau (1,4%). As lesões de alto grau apareceram em 0,57% da amostra e foram encontrados 2 casos de lesões invasoras.

Estes resultados estão de acordo com a proporção esperada para rastreamento de rotina, ou seja, de amostra não-selecionada, uma vez que as mulheres foram convidadas a participar do proje-

Tabela 3 – Distribuição dos resultados dos exames de Papanicolaou com relação aos testes VIA e CH II

Papanicolaou	VIA			CH II (ambos)	
	Normal	Anormal	Sugestivo de câncer	< 1 RLU	³ 1 RLU
Normal	2.422	339	2	805	137
LSIL	36	6	0	4	12
HSIL	10	7	0	1	7
ASCUS	106	21	0	47	22
AGUS	15	5	0	6	3
Carcinoma	0	0	1	0	1
Adenocarcinoma	1	0	0	0	0
Inadequado	20	7	1	2	2

Tabela 4 – Distribuição dos resultados dos 3 testes (Papanicolaou, VIA e CH II) com relação a colposcopia e biópsia

	Pap		<i>p</i>	VIA		<i>p</i>	CH II		<i>p</i>
	Negativo	Positivo		Negativo	Positivo		Negativo	Positivo	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
<b>Colposcopia</b>			< 0,01			< 0,01			0,02
Normal	304 (68)	67 (51)		162 (71)	213 (59)		96 (65)	30 (48)	
Anormal	146 (32)	65 (49)		65 (29)	150 (41)		51 (35)	33 (52)	
Não realizada	2314	76		2383	26		718	121	
<b>Biópsia</b>			< 0,01			0,49			< 0,01
Cervicite	107 (77)	29 (45)		39 (62)	100 (70)		45 (94)	12 (38)	
NIC 1	30 (22)	16 (25)		15 (24)	31 (22)		3 (6)	10 (32)	
NIC 2	0	8 (13)		3 (5)	5 (3)		0	4 (12)	
NIC 3	0	9 (14)		5 (8)	4 (3)		0	2 (6)	
Invasor	1 (1)	2 (3)		1 (1)	3 (2)		0	4 (12)	
Não realizada	2.626	144		2547	246		817	152	

to através de meios de comunicação populares como rádio e jornais locais. Em um recente trabalho de rastreamento em 8.083 mulheres, na Alemanha, foram encontradas 3,1% de anormalidades citológicas, com maior proporção para ASCUS e lesões de baixo grau<sup>6</sup>. É necessário lembrar que neste país, como em toda região oeste da Europa, existem programas organizados de rastreamento de câncer cervical, que atingem coberturas próximas de 80%. No Brasil, ainda não temos programas organizados mas apenas campanhas de rastreamento desta doença.

Com relação à inspeção visual com ácido acético, 13% foram anormais e 4 exames dentre 2.900 foram sugestivos de câncer. Idealmente, o teste de inspeção visual deveria triar para colposcopia, os casos com maior chance de apresentar anormalidades colposcópicas. Quando analisamos a associação deste teste com o exame colposcópico, verificamos uma associação significativa, já observada em trabalhos anteriores<sup>9-11</sup> mas, em nossos resultados preliminares, o VIA não apresenta uma associação importante com relação aos resultados histológicos. Esta não-associação pode ser explicada pelo efeito da não realização da biópsia (*bias*) quando, mesmo com os três testes positivos, não houve achado colposcópico anormal.

Por outro lado, as mulheres com resultados negativos nos 3 testes, constituem um grupo com baixa evidência da doença, o que explicaria em parte o fato de a **Tabela 4** apresentar mais resultados positivos que negativos para VIA. Se estas mulheres tivessem sido submetidas à biópsia, todas apareceriam na coluna de negativos da VIA. Como possuem pouca evidência de doença, esperar-se-ia que a maioria aparecesse na linha "cervicite", aumentando expressivamente a percentagem de 62% e talvez daí sim evidenciando uma associação (com *p* valor baixo).

O *bias* não impediu que fossem encontrados *p* valores baixos na associação da citologia e da CH II com a biópsia, talvez porque estes métodos possuem uma especificidade maior que a VIA. Maior especificidade implicaria em maior frequência de negativos para os casos de cervicite, mesmo em um grupo de mulheres com maior evidência de doença.

Atualmente os trabalhos de rastreamento de rotina têm enfatizado o papel dos testes de detecção de DNA HPV com relação aos testes citológicos<sup>12, 13</sup>. Assim, os exames de citologia deveriam detectar todas as neoplasias intra-epiteliais cervicais enquanto os testes biológicos de HPV, como agente causal do câncer cervical, deveriam identificar todas as mulheres com risco de desenvolverem uma lesão na próxima década. A combinação dos dois métodos deveria ser capaz de aumentar a confiabilidade na taxa de risco das mulheres rastreadas desenvolvendo estratégias para acompanhamento das que se encontram sob risco e aumentando o intervalo de rastreamentos das que apresentam pouco ou baixo risco de desenvolverem lesões cervicais futuras<sup>13</sup>. É objetivo deste projeto, definir a extensão da real proteção do teste de HPV para mulheres com o resultado negativo (LAMS).

Encontramos em 1.040 mulheres, nas quais a captura de híbridos II foi realizada, 17,5% com resultados positivos (RLU  $\geq$  1) tanto por autocoleta quanto por amostra coletada clinicamente. A autocoleta apresentou uma maior frequência de casos positivos com relação à coleta clínica (21% x 16%). Encontramos ainda, nesta primeira fase, um grande grupo de mulheres (137/1.040) que apresentaram exame de Papanicolaou normal mas foram positivas para o teste de HPV, enquanto apenas 1 caso foi detectado entre as 1.040 participantes, com lesão de alto grau na citologia e teste de HPV negativo. Pretendemos seguir estas mulhe-

res com exames cuidadosos e repetidos para verificar a real sensibilidade e especificidade destes métodos como ferramentas de programas organizados de rastreamento em nosso meio.

## CONCLUSÃO

Esta fase inicial de recrutamento do projeto, em São Paulo, será a base, juntamente com os outros centros, para o desenvolvimento de estratégias para controle do câncer do colo uterino em regiões de poucos recursos.

**Agradecimentos:** Os autores agradecem ao Prof. Dr. Gerson B. das Dôres (Digene do Brasil), que contribuiu gentilmente para a realização de parte deste projeto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOSCH FX, LORINCZ A, MUNOZ N, MEIJER CJLM, SHAH KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*; 55: 244-265, 2002.
- FAHEY MT, IRWIG L, MACASKILL P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*; 141: 680-689, 1995.
- BASTIAN L, DATTA S, HASSELBLAD V, HICKEYE J, MYERS E, NANDA K. *Evaluation of cervical cytology*, 5. AHCPR publication. 1999.
- KULASINGAM SL, HUGHES JP, KIVIAT NB ET al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA*; 288: 1749-1757, 2002.
- SOLOMON D, SCHIFFMAN M, TARONE B. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Comparison of 3 management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*; 93: 293-299, 2001.
- PETRY K-U, MENTONS, MENTON M, VAN LOENEN-FROSCH F, GOMES CH, HOLZ B, SCHOPP B, GARBRECHT-BUETTNER S, DAVIES P, BOEHMER G, VAN DEN AKKER E, IFTNER T. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *BJC*, 88 (10), 1570-1577, 2003.
- FLORES Y, SHAH K, LAZCANO E, HERNANDEZ M, BISHAI D, FERRIS D G, LORINCZ A, HERNANDEZ P, SALMERON J. Design and methods of the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening strategy in Mexico: The Morelos HPV Study. *Salud Pública de Mexico*, 44 (4) 335-343, 2002.
- LAMS: LATIN AMERICAN SCREENING STUDY, funded by EC, INCO-DEV Contract # ICA4-CT-2001-10013
- SANKARANARAYANAN R, SYAMALAKUMARY B, WEZLEY R, AMMA NS, PARKIN DM, NAIR MK. Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors. *Int J Cancer* 80: 161-163, 1999.
- GALVANE JO, ROTEI-MARTINS CM, TADINI V. Achados da inspeção visual com ácido acético para rastreamento de câncer do colo uterino. *DST-J bras Doenças Sex Transm* 14 (1): 43-45, 2002.
- DENNY L, KUHN L, POLLACK A, WRIGHT TC. Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance. *Cancer* 94: 1699-1707, 2002.
- LORINCZ AT, RICHART RM. Human Papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med*, 127, 959-968, 2003.
- SYRJANEN S, SHABALOVA IP, PETROVICHEV N et al. Human Papillomavirus testing and conventional Pap smear cytology as optional screening tools of women at different risk for cervical cancer in countries of former Soviet Union. *J Lower Genital Tract Dis* 6, 97-110, 2002.

### Endereço para correspondência:

**CECILIA M ROTEI-MARTINS**

Av Vereador José Diniz 3725, cj 62 São Paulo, SP, CEP: 04603-004

Telefone: (11) 5041-9848

e-mail: [ceciliaroteli@terra.com.br](mailto:ceciliaroteli@terra.com.br)

Recebido em: 13/10/03

Aprovado em: 23/11/03