

**Hpv e neoplasias intraepiteliais cervicas**

Robertha Pereira Navajas   
Robertha.navajas@gmail.com  
Universidade Anhembi Morumbi - São José dos Campos  
  
RAYSSA KALLEN BARBOSA OLIVEIRA   
rayssakallen@outlook.com  
Universidade Federal do Sul da Bahia  
  
 ⁠Heloisa Silva Leal   
Heloisa.leal@outlook.com  
Universidade Ceuma - Campus Imperatriz  
  
 Hérica Jovita Carvalho Rodrigues   
Hericajcr@gmail.com   
Faculdade Supremo Redentor - FACSUR  
  
 Isabela Amador de Melo e Souza   
Uniatenas   
isaamadorbela@gmail.com  
  
Isadora Amador de Melo e Souza   
 Funorte   
 isadoramelo27@icloud.com

Anna Paula Dalagnõl Meith   
 annameith@gmail.com   
 Unemat (Universidade do Estado do Mato Grosso)  
  
 Gabriela Pereira Rezende  
gabiprezende@outlook.com  
 Faculdade Morgana Potrich

Letícia Lima Leite  
leticialimaleite1997@outlook.com  
Afya-Palmas

Ana paula Guimarães Sá   
guimaraes\_ap@hotmail.com  
Residente de pediatria - Universidade Federal do Piauí  
  
 Amanda Nunes de Cerqueira Souza Neta   
amandacneta@gmail.com   
 Centro Universitário de Excelência UNEX Feira de Santana - BA

Bianca Rodrigues Oliveira   
biaxxoliveira@gmail.com   
UNICEUMA  
  
 Cesar Yuky Nascimento Kawakami   
yukyekawakami12@gfe.ufsb.edu.br  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO SUL DA BAHIA - UFSB   
  
 Natalya Campos Morais  
natalya.morais@sou.unifal-mg.edu.br  
Universidade Federal de Alfenas  
  
 Maria Eduarda Silva Sandes  
maria.esandes@souunit.com.br  
Universidade Tiradentes- UNIT

**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. O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus sexualmente transmissível altamente prevalente, considerado a principal causa de câncer cervical. A infecção persistente por certos tipos de HPV pode levar ao desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), lesões precursoras do câncer de colo do útero.O HPV e as NIC representam um problema de saúde pública significativo. A compreensão do vírus, dos fatores de risco, das opções de tratamento e da importância da prevenção é crucial para o controle do câncer cervical. A vacinação contra o HPV, o uso consistente de preservativo e a realização regular do exame preventivo são medidas essenciais para proteger as mulheres contra essa doença.  
Palavra-chaves: Saúde da Mulher, Ambulatório, Tratamento

**INTRODUÇÃO**

As neoplasias intraepiteliais cervicais são lesões proliferativas com maturação anormal e atipias de graus variáveis substituindo parte ou toda a espessura do epitélio escamoso cervical. O diag- nóstico 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, con- tínuo e progressivo, caracterizadas por diversos graus de atipias celulares compreendendo parte ou toda a espessura do epitélio cervical. Assim, as neoplasias intraepiteliais cervicais foram divi- didas, histologicamente, em três graus: NIC I, caracterizada por atipias celulares localizadas no terço inferior do epitélio escamoso; NIC II, em que as atipias 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 ma- nejo 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 intraepite- liais 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 considera- da 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, sexual- mente 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 desenvolvi- mento 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 adolescen- tes e adultos jovens7,9. 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 pre- valência 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 grau e câncer cervical. Esses estudos revelam, também, que deter- minados cofatores parecem agir em conjunto com o HPV, exercen- do papel fundamental na transição da infecção viral para as neo- plasias do colo uterino11. Esses cofatores podem classificados em ambientais, relacionados ao HPV e relacionados ao hospedeiro.

Dentre os ambientais estão a paridade, o uso de contraceptivos orais, o fumo, a coinfecção com o vírus da imunodeficiência huma- na (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 car- cinoma 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 cân- cer 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 relacio- nados ao componente hormonal existente nos anticoncepcionais facilitariam a persistência da infecção viral e a promoção da forma epissomal (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 desenvolvimen- to de neoplasia intraepitelial cervical ou câncer cervical em usuá- rias 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 cervical18,19.

Evidências epidemiológicas demonstraram a associação entre o hábito de fumar e o risco de desenvolvimento de neoplasias intraepi- teliais 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 cigarros12,14,15,18. O tabaco diminui a concentração de células de Langerhans no colo uterino, favore- cendo a persistência viral, que é importante fator contribuinte para o aparecimento de lesões cervicais pré-malignas e malignas20,21.

Em relação à associação entre a infecção pelo HPV e outras do- enças sexualmente transmissíveis, as mulheres HIV soropositivas estão sob maior risco para o desenvolvimento de neoplasias intrae- piteliais 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, caracteriza- do pela diminuição da contagem de linfócitos CD4, eleva a preva- lência da infecção pelo HPV e a sua forma de apresentação clini- camente expressa22,23. 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 in- ferior, nas mulheres HIV soropositivas, têm maior tendência a se- rem multicêntricas, multifocais e extensas25.

Já a correlação entre a infecção pelo HPV e os efeitos da in- fecção 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 coinfecção com outros tipos e a integração do vírus como genoma do hos- pedeiro.

A persistência da infecção pelo HPV, particularmente pelos tipos 16 e 18, está intimamente envolvida no processo da carci- nogênese cervical, sendo considerado o mais forte fator de ris- co para o surgimento de lesões pré-malignas do colo uterino27,28. 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 de- senvolverá 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 (epissomal); entretanto, os tipos on- cogênicos 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 codifi- cam 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 cervi- cal30. A proteína viral E6 inibe a ação da proteína do gene supres- sor 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 cervi- cal10. 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, consequentemente, para NIC III. Estas lesões comportavam-se como um *continuum* progressivo, levando ao câncer cervical. To- davia, 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 compor- tamento biológico e as características morfológicas da NIC I são diferentes da NIC II e da NIC III32.

Nas mulheres imunocompetentes, são necessárias além da ex- posição 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 es- clarecida. Estudos de biologia molecular talvez possam funcionar como sinalizadores, individualizando a probabilidade de progres- são ou regressão dessas lesões33.

**DIAGNÓSTICO**

**Citologia**

O rastreio das lesões precursoras do colo uterino dá-se por meio da realização da colpocitologia oncótica. A colheita deverá ser re- alizada 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 in- tervalo entre as citologias para 3 anos35.

A classificação de Behtesda, de 1998, descreve o exame citoló- gico em normal; ASCUS (*atypical squamous cells of undetermined significance*); lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; lesão in- traepitelial 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 undeterminade significance* (ASC-US) e ASC-H significando que não se pode ex- cluir 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 es- camosas 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 conven- cional com coloração de Papanicolaou é a taxa de falso-negativos. Além da possibilidade de sobreposição celular, dificultando a ava- liação 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 es- foliado 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 qua- lidade 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 anor- mais, 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 rastreio de neoplasias intraepiteliais cervi- cais, 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 vi- sualização 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 colposcópi- cos 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 le- sões de baixo grau são as que mais contribuem para um erro diag- nóstico, 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 Cer- vical 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 pode- rem 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 diag- nóstico de invasão incipiente requer a combinação de ambos os indicadores, colposcópicos e histológicos.

**TRATAMENTO**

Ao longo dos anos, surgiram novos dados a respeito da epidemio- logia, da história natural e do tratamento das neoplasias intraepite- liais cervicais, porém continuavam as dificuldades de integrar estas informações ao manejo dessas lesões. Desta forma, em 2001, a So- ciedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical promoveu uma reunião de consenso junto a especialistas, representantes das diversas organizações da saúde distribuídas pelo mundo que, base- ados 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 confir- madas 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 destru- tivo 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 posi- tivo para o tipo oncogênico. Após dois resultados citológicos nega- tivos, 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, du- rante 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 per- mitido 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.

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 excisio- nais, que permitem o estudo histológico do espécime, reduzindo, dessa forma, o tratamento inadvertido das lesões micro ou franca- mente 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 coni- zação podem apresentar carcinoma invasor nos espécimes analisa- dos 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 relati- vamente grande43. Procedimentos excisionais realizados durante a gravidez podem gerar complicações, tais como hemorragia e tra- balho 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 ci- tologia 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, pratica- mente, inexistente42. A histerectomia é inaceitável como abordagem primária das le- sões 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. Poste- riormente, a paciente deverá ser acompanhada com citologia anual. Em caso de citologia com ASC ou alteração maior, a paciente de- verá ser referenciada para colposcopia.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

* Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynec 1968; 5:748-794.
* Reagan JW, Hicks DJ. A study of in situ and squamous-cell cancer of the uterine cervix. Cancer 1953; 6:1200-14.
* Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neo- plasia. Obstet Gynecol 1990, 75:131-3.
* Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynec 1968; 5:748-794.
* Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287:2114-29.
* Almeida Filho GL. Infecção vulvar por HPV: Estudo epidemiológico e clínico. Tese de Mestrado. UFRJ. Rio de Janeiro, 1992.
* Richart RM. Natural history of low-grade CIN. 19o International Papil-

lomavirus Conference. Florianópolis-SC, Brasil, 2001.

* Franceschi S, Herrero R, Clifford GM et al. Variations in the age-speci- fic curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. Int J Cancer 2006; 119(11):2677-84.